

ISSN 2304-9448

№ 3 / 2023

Том 16

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК СУРГУ

МЕДИЦИНА



СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



Научно-практический
рецензируемый журнал



Т. 16, № 3

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

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

Дата выхода в свет: 29.09.2023.
Формат 60 × 84/8.
Усл. печ. л. 11,16, уч.-изд. л. 10,5.
Тираж 1000 экз. Заказ № 2519.
Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога
«Пресса России» – 15133.

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

Казачков Е. Л.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Южно-уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск)</i>
Карачева Ю. В.	<i>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)</i>
Ковалева Ю. С.	<i>д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (Барнаул)</i>
Ковтун О. П.	<i>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)</i>
Краснов В. В.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (Нижний Новгород)</i>
Линчак Р. М.	<i>д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (Москва)</i>
Лукушкина Е. Ф.	<i>д-р мед. наук, проф. каф. факультетской и поликлинической педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (Нижний Новгород)</i>
Мизерницкий Ю. Л.	<i>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)</i>
Надеев А. П.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Новосибирск)</i>
Отарбаев Н. К.	<i>д-р мед. наук, проф., дир. РГП на ПХВ, Республиканский центр санитарной авиации Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан)</i>
Петровский Ф. И.	<i>д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии, клинической иммунологии и аллергологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия (Ханты-Мансийск)</i>
Прошина Л. Г.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. морфологии человека, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (Великий Новгород)</i>
Сидорчук Л. П.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины, Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы, Украина)</i>
Стойко Ю. М.	<i>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)</i>
Тараканов И. А.	<i>д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва)</i>
Тулугтаев Е. Т.	<i>д-р мед. наук, проф., рук. отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан)</i>
Федонюк Л. Я.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской биологии, Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины (Тернополь, Украина)</i>
Царькова С. А.	<i>д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Екатеринбург)</i>

Peer-reviewed journal



Vol. 16, No. 3

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

Kovalenko L. V.

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

Deputy Chief Editor

Kasparova A. E.

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

Responsible for the Issue

Litovchenko O. G.

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

Batrashev 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: 29.09.2023. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 11,16.

Publisher sheets: 10,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 2519.

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.	<i>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)</i>
Kazachkov E. L.	<i>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)</i>
Karacheva Yu. V.	<i>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)</i>
Kovaleva Yu. S.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University, Ministry of Health of Russia (Barnaul)</i>
Kovtun O. P.	<i>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)</i>
Krasnov V. V.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod)</i>
Linchak R. M.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Outpatient Therapy Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow)</i>
Lukushkina E. F.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod)</i>
Mizernitsky Yu. L.	<i>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)</i>
Nadeev A. P.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk)</i>
Otarbaev N. K.	<i>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)</i>
Petrovsky F. I.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk)</i>
Proshina L. G.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod)</i>
Sidorchuk L. P.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)</i>
Stoiko Yu. M.	<i>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)</i>
Tarakanov I. A.	<i>Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the General Cardio-respiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow)</i>
Tuleutaev E. V.	<i>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)</i>
Fedonyuk L. Ya.	<i>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)</i>
Tsarkova S. A.	<i>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)</i>

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Н. А. Юсупова, Я. В. Гирш, П. М. Ахмедова
ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ... 8

Е. Б. Павлинова, В. П. Гапоненко, Е. Э. Шлыкova
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....15

Оригинальное исследование

*Д. А. Вишняк, И. Ю. Добрынина, О. Л. Арямкина,
А. Е. Маркова, Ю. Р. Шахназарян*
АНАЛИЗ ВЕДУЩИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА СРЕДИ
ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА.....24

Л. Д. Белоцерковцева, Ю. А. Шерстюк
ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СКАЛЬП-ЛАКТАТ ТЕСТА В РАБОТУ
СУРГУТСКОГО ОКРУЖНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.....32

С. И. Семенченко
ЛОКАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПЕРЕД
ПЕРЕНОСОМ РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ
У ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ МАТКИ42

*С. Г. Аббасова, А. А. Аскерова, Е. А. Сундукова,
Д. Р. Закиров, П. А. Савш, О. Л. Арямкина*
ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ПРИ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ
БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ,
ПРИРАВНЕННОЙ К КРАЙНЕМУ СЕВЕРУ.
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ47

М. С. Саидов
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЖИРА С ЦЕЛЬЮ
УВЕЛИЧЕНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН.....58

Д. Д. Дžoнонов
ПРИМЕНЕНИЕ АУТОВЕНОЗНОЙ ПЛАСТИКИ
ПРИ РЕПЛАНТАЦИИ БОЛЬШОГО ПАЛЬЦА КИСТИ63

Клинический случай

*Е. Н. Васильковская, Е. И. Кутефа, А. Э. Каспарова,
А. В. Ковалева, Ю. Ю. Козина*
ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ С ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ
МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ И ПЕРЕНЕСЕННОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)67

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

Т. Н. Углева, О. Н. Ушакова
ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ
ДО И ПОСЛЕ НАЧАЛА ЭПОХИ КОНЬЮГИРОВАННЫХ
ВАКЦИН.....75

CONTENTS

EDITORIAL..... 7

CLINICAL MEDICINE

Review

N. A. Yusupova, Ya. V. Girsh, P. M. Akhmedova
REMOTE MONITORING OF CARBOHYDRATE METABOLISM
IN CHILDREN WITH TYPE I DIABETES MELLITUS 8

E. B. Pavlinova, V. P. Gaponenko, E. E. Shlykova
MODERN POSSIBILITIES OF BRONCHIAL ASTHMA
PREDICTION IN CHILDREN15

Original Research

*D. A. Vishnyak, I. Yu. Dobrynina, O. L. Aryamkina,
A. E. Markova, Yu. R. Shakhnazaryan*
AN ANALYSIS OF THE LEADING EPIDEMIOLOGICAL
INDICATORS OF DIABETES MELLITUS AMONG THE ADULT
POPULATION OF THE NORTHERN REGION24

L. D. Belotserkovtseva, Yu. A. Sherstyuk
IMPLEMENTING LACTATE SCALP TESTING IN PRACTICE
OF SURGUT DISTRICT CLINICAL CENTER OF MATERNITY
AND CHILDHOOD HEALTH CARE.....32

S. I. Semenchenko
LOCAL ENDOMETRIAL INJURY BEFORE THAWED
EMBRYOS TRANSFER IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL
HYPOPLASIA42

*S. G. Abbasova, A. A. Askerova, E. A. Sundukova,
D. R. Zakirov, P. A. Savsh, O. L. Aryamkina*
AGE-ASSOCIATED PROBLEMS IN SARS-COV-2 INFECTION
IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES WHO LIVE ON THE FAR
NORTH TERRITORY. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
ANALYSIS.....47

M. S. Saidov
FEATURES OF AUTOLOGOUS FAT GRAFTING FOR BREAST
AUGMENTATION IN WOMEN58

D. D. Dzhononov
USING AUTOVENOUS PLASTY FOR THUMB REPLANTATION... 63

Clinical Case

*E. N. Vasilkovskaya, E. I. Kutefa, A. E. Kasparova,
A. V. Kovaleva, Yu. Yu. Kozina*
ASSESSMENT OF THE IMMEDIATE AND LONG-TERM
RESULTS OF OBSTETRIC HEMORRHAGE WITH UTERINE
ARTERY EMBOLIZATION AND PAST CORONAVIRUS
INFECTION (CLINICAL CASE).....67

LIFE SCIENCES

Review

T. N. Ugleva, O. N. Ushakova
ETIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
IN CHILDREN BEFORE AND AFTER AN ERA OF CONJUGATE
VACCINES75

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальное исследование

Л. А. Наумова, М. Б. Яллыев
ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ И ТЕЧЕНИЯ
СЕПСИСА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ83

Экспериментальное исследование

*И. В. Шумов, В. В. Антонова, Е. А. Боева, В. Т. Долгих,
О. А. Гребенчиков*
НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КРИПТОНА
ПРИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОМ ИШЕМИЧЕСКОМ
ИНСУЛЬТЕ У КРЫС89

CONTENTS

Original Research

L. A. Naumova, M. B. Yallyev
FEATURES OF COMORBIDITY AND THE COURSE
OF SEPSIS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS83

Experimental Research

*I. V. Shumov, V. V. Antonova, E. A. Boeva, V. T. Dolgikh,
O. A. Grebenchikov*
NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF KRYPTON
IN PHOTO-INDUCED CEREBRAL INFARCTION IN RATS89

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

Приветствую Вас на страницах нашего научно-практического журнала и представляю 57-й выпуск.

Сегодня медицинская наука с большой скоростью пополняется новыми знаниями и практиками, создаются уникальные способы диагностики и лечения заболеваний, совершенствуются клинические исследования, объем внедрения новых технологий в медицине стремительно растет, а путь от открытия до практического применения становится предельно коротким.

В разделе «Клиническая медицина» представлены две обзорные статьи по специальности педиатрия, одна посвящена анализу дистанционных методов мониторинга углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1-го типа (Сургут), вторая – обобщению методов стратификации риска бронхиальной астмы у детей, преимущественно с бронхообструктивным синдромом, в которой акцент делается на направления, связанные с исследованием белков внеклеточного матрикса в различных биологических средах (Омск). Продолжает раздел статья с подробным анализом эпидемиологической ситуации по сахарному диабету у взрослого населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (Сургут). Следующая статья коллег из Сургута демонстрирует сравнение исходов родов до и после внедрения в практику скальп-теста плода в качестве дополнительного инструмента диагностики гипоксии плода. В работе, посвященной определению влияния локального повреждения эндометрия на результаты программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с гипоплазией слизистой оболочки матки, анализируются два клинических случая, в которых наступившая маточная беременность закончилась срочными оперативными родами (Ханты-Мансийск). В работе исследователей из Сургута рассматриваются возраст-ассоциированные проблемы при SARS-CoV-2-инфекции и их взаимосвязь с коморбидной терапевтической патологией у лиц старших возрастных групп для определения их взаимодействий и прогноза для больного. В этом выпуске журнала две работы коллег из Таджикистана, в одной после сравнительной оценки эстетических результатов использования аутожира и силиконовых имплантатов при птозе молочных желез I степени автором показано, что использование аутожира с целью визуального увеличения молочных желез является эффективным и безопасным методом для применения в пластической и эстетической хирургии (Душанбе), в другой описано повышение эффективности аутовенозной пластики при реплантации большого пальца кисти (Душанбе). В описанном сложном клиническом случае едва не умершей женщины, обусловленном коморбидной акушерской патологией в сочетании с коронавирусной инфекцией, показаны



особенности диагностики и лечения, результаты исследований в остром периоде и в исходе заболевания (Ханты-Мансийск).

В разделе «Медико-биологические науки» публикуется обзор литературы, посвященный изучению этиологии внебольничной пневмонии среди детей для выработки диагностических стратегий и эмпирических методов лечения (Ханты-Мансийск). В исследовательской работе коллег из Сургута раскрыты особенности коморбидности и характера течения сепсиса у онкогематологических больных. Продолжает этот раздел экспериментальное исследование, в котором дается оценка влияния двухчасовой ингаляции криптон-кислородной смеси после моделирования фотоиндуцированного ишемического инсульта на выраженность неврологического дефицита и степень повреждения головного мозга у крыс (Москва). Благодарю всех авторов за сотрудничество с нашим журналом!

Уважаемые исследователи, коллеги, приглашаю Вас публиковать экспериментальные и клинические наблюдения, оригинальные исследования, обзоры литературы в научно-практическом журнале «Вестник СурГУ. Медицина».

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

Обзорная статья

УДК 616.379-008.64-053.2

DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-8-14

ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Наина Алимхановна Юсупова^{1,2,3}, Яна Владимировна Гирш²,
Патимат Магомедшапиевна Ахмедова³

^{1,2,3}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹yusupova.naina08@mail.ru^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1864-988X>

²<https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>

³akhmedova_pm@edu.surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7451-4964>

Аннотация. Цель – исследование дистанционных методов мониторинга углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1-го типа по научным публикациям в базах данных Scopus, eLIBRARY.RU, ScienceDirect и КиберЛенинка с глубиной поиска 7 лет для оценки влияния на показатели углеводного обмена дистанционного мониторинга, преимуществ и недостатков данного метода самоконтроля, а также возможности создания комплекса эффективного использования данных, получаемых с непрерывного и флэш-мониторинга, и внедрения их в территориальные программы для улучшения контроля сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, неинвазивный мониторинг гликемии, непрерывный мониторинг гликемии, флэш-мониторинг гликемии

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Юсупова Н. А., Гирш Я. В., Ахмедова П. М. Дистанционный мониторинг углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1-го типа // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 8–14. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-8-14.

Review article

REMOTE MONITORING OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Naina A. Yusupova^{1,2,3}, Yana V. Girsh², Patimat M. Akhmedova³

^{1,2,3}Surgut State University, Surgut, Russia

¹yusupova.naina08@mail.ru^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1864-988X>

²<https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>

³akhmedova_pm@edu.surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7451-4964>

Abstract. The study aims to analyze remote monitoring methods for carbohydrate metabolism in children with type I diabetes mellitus according to the scientific literature from Scopus, eLIBRARY.RU, ScienceDirect, and CyberLeninka. The search depth is 7 years. The study assesses the remote monitoring affecting indicators of carbohydrate metabolism, determines advantages and disadvantages of the self-control method, and identifies the possibility to create a complex for efficient use of data obtained from continuous and flash-monitoring and to implement the data into regional programs to improve the management of type I diabetes mellitus in children and adolescents.

Keywords: type I diabetes mellitus, non-invasive glycemic monitoring, continuous glycemic monitoring, flash glycemic monitoring

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Yusupova N. A., Girsh Ya. V., Akhmedova P. M. Remote monitoring of carbohydrate metabolism in children with type I diabetes mellitus. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):8–14. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-8-14.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это большая группа сложных метаболических заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции или действия инсулина, или

сочетанием этих нарушений. Нарушение секреции инсулина и/или снижение реакции тканей на инсулин в составе сложных гормональных процессов приводит к нарушению воздействия инсулина на ткани-мишени,

что в свою очередь вызывает нарушения углеводного, жирового и белкового обмена. У одного и того же пациента могут одновременно наблюдаться нарушение секреции инсулина и нарушение его действия [1].

СД 1-го типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулин приводит к опосредованной Т-клетками деструкции β-клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности со склонностью к развитию диабетического кетоацидоза (ДКА).

Аутоиммунный СД характеризуется деструкцией β-клеток, наличием аутоантител, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к развитию ДКА, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости – HLA-системы (human leucocyte antigens complex).

Идиопатический СД также протекает с деструкцией β-клеток и склонностью к ДКА, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой) и характерен для пациентов африканского и азиатского происхождения [2].

СД – важнейшая медико-социальная проблема в системе здравоохранения всего мира, что обуслов-

лено широким распространением заболевания, клиническим полиморфизмом, а также тяжестью и многообразием осложнений. По данным Международной диабетической ассоциации (IDF, International Diabetes Federation), СД в 2021 г. в мире страдало 537 млн людей, из них около 9 млн – СД 1-го типа. Число детей с СД 1-го типа также неуклонно растет, достигнув в 2021 г. почти 430 тыс. детей в мире, и 47 тыс. детей до 18 лет – в России. Заболеваемость СД у детей и подростков имеет тенденцию к росту, так в последние 5 лет в России средний годовой темп прироста заболеваемости среди детей составил 2,8%, кроме того, значительно снизился возраст пациентов с манифестацией СД. Стоит отметить, что соблюдение правил самоконтроля, комплаентность пациентов, использование современных методов контроля уровня глюкозы, усовершенствование инсулинотерапии помогает отдалить время развития осложнений СД или полностью предотвратить их возникновение. Однако продолжительность жизни пациентов с манифестацией диабета в раннем возрасте не достигает пожилого возраста [2]. В табл. 1 приведены данные Федерального регистра больных сахарным диабетом о распространенности, заболеваемости и смертности детей и подростков с СД в РФ за 2021 г.

Таблица 1

Анализ заболеваемости СД среди детей и подростков в РФ

Показатель	Число случаев на 100 тыс. населения
Распространенность	55–58
Заболеваемость	9–10
Смертность	0,04–0,08

Примечание: составлено авторами по [3].

Одним из самых грозных осложнений СД является развитие кетоацидотической комы. Скудность клинической картины на раннем этапе манифестации, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие специфической терапии приводили к неминуемой гибели пациентов, в лучшем случае продолжительность их жизни составляла не более двух лет. Так продолжалось до 20-х гг. XX в., пока не произошло самое важное открытие в истории СД – канадскими учеными F.G. Banting, C.H. Best, J.V. Collip был получен инсулин животного происхождения, использование которого в качестве заместительной терапии увеличило продолжительность и качество жизни пациентов [4]. В настоящее время смертность от острых осложнений СД не превышает 1%, что удалось достичь не только благодаря развитию инсулинотерапии, но и совершенствованию методов контроля уровня гликемии.

Частью терапии СД является соблюдение правил самоконтроля. Ежедневное многократное измерение уровня глюкозы необходимо не только для оценки компенсации СД, но и для правильного расчета необходимой дозировки прандиального инсулина. Современные модели глюкометров позволяют с точностью определять уровень глюкозы в капиллярной крови, но болезненность при многократном прокалывании пальцев и инвазивность делают данный метод контроля «отталкивающим», особенно для детей раннего возраста, что снижает процент выявления опасных гипогликемий в течение дня.

Решением проблемы ежедневного многократного измерения уровня глюкозы стало появление инновационных систем флэш-мониторинга, позволяющих определять уровень глюкозы в межклеточной жидкости путем простого сканирования датчика, установленного на руке, с помощью измерительного прибора или смартфона.

Использование таких систем является альтернативным вспомогательным методом, оптимизирующим самоконтроль благодаря уменьшению числа болезненных проколов, что крайне необходимо маленьким пациентам. Возможность постоянного контроля глюкозы способствует своевременной коррекции инсулинотерапии и снижает частоту возникновения опасных острых и хронических осложнений диабета.

Цель – исследование дистанционных методов мониторинга углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1-го типа по научным публикациям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы, посвященной теме мониторинга гликемии, в базах данных Scopus, eLIBRARY.RU, ScienceDirect и КиберЛенинка по ключевым словам: сахарный диабет 1-го типа, неинвазивный мониторинг гликемии, непрерывный мониторинг гликемии, флэш-мониторинг гликемии. Глубина поиска составила 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что составной частью терапии СД 1-го типа является соблюдение правил самоконтроля. Одним из основных методов контроля гликемии является определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) – показателя среднего значения глюкозы за последние три месяца. Уровень HbA1C характеризует степень компенсации СД, однако носит ретроспективный характер, а также может приближаться к нормальным значениям за счет превалирования эпизодов гипогликемий, что не позволяет использовать его значения для коррекции терапии в реальном времени [5, 6]. С целью постоянного самоконтроля определения уровня глюкозы в капиллярной крови [7] традиционно используются следующие поколения глюкометров – инвазивные (фотометрические и электрохимические) и неинвазивные [6, 8]. Анализ уровня глюкозы в фотометрических глюкометрах основан на

возникновении химической реакции между глюкозой и реагентами на тестовой полоске с последующим изменением цвета на тестовой зоне глюкометров первого поколения: Accu-Check Go, Accu-Chek Active. Отрицательной характеристикой данных глюкометров является чувствительность к внешним изменениям, вследствие чего может наблюдаться неточность показателей на фоне изменения температуры окружающей среды или при механических воздействиях, поэтому данный тип глюкометров в настоящее время практически не используется. Наиболее широкое применение нашли глюкометры второго поколения – электрохимические глюкометры (Accu-Check, One Touch Plus, Сателлит Экспресс и др.) (рис. 1). Принцип их работы основан на глюкозооксидазном методе. Определение концентрации глюкозы происходит благодаря электрохимической реакции, возникающей путем взаимодействия компонентов крови и глюкозидазы на тест-полоске.



Рис. 1. Инвазивные электрохимические глюкометры

Неинвазивные глюкометры третьего поколения (рис. 2) не требуют забора крови. Они определяют показатели глюкозы при помощи термоспектрометрии (Омелон А-1), для этого на мочку уха закрепляется клипса – датчик Gluco Track, посредством которого происходит термальное, электромагнитное и ультразвуковое сканирование. Путем трансдермальной

диагностики с помощью специального сенсора оценивается состояние межклеточной жидкости. Для отображения уровня гликемии необходимо использовать приложения для смартфона (Symphony CGM). Учитывая высокую стоимость и размеры некоторых приборов, глюкометры третьего поколения не нашли широкого применения среди пациентов [5].



Рис. 2. Неинвазивный глюкометр

Итак, самыми приемлемыми в использовании благодаря своей точности и удобству являются глюкометры с электрохимическим методом работы.

Скорость измерения глюкозы в среднем составляет 5–60 секунд. Большинство глюкометров обладают

памятью и сохраняют информацию о более двухстах измерениях глюкозы с указанием даты и времени измерения [5, 9]. У некоторых моделей есть опции, позволяющие вводить дополнительную информацию о количестве потребленных углеводов, или хлебных

единиц, дозе введенного прандиального инсулина, физической активности путем интеграции глюкометра со специальным приложением. Согласно нормативным документам, для достижения компенсации контроль уровня глюкозы должен осуществляться до 6–10 раз в сутки [8, 9], что затруднительно для пациентов детского возраста – инвазивность метода и болезненность при многократном прокалывании пальцев делают его «отталкивающим», особенно для детей более раннего возраста, что усложняет выявление гипер- и гипогликемий в течение дня.

Решением проблемы ежедневного многократного измерения уровня глюкозы стало появление инновационных систем мониторинга гликемии. В настоящее время все большую популярность завоевывают системы трансдермального непрерывного суточного мониторинга глюкозы (НМГ) и системы флеш-мониторинга гликемии (ФМГ) [10, 11].

НМГ – способ измерения уровня глюкозы межклеточной жидкости, позволяющий определять уровень глюкозы не реже чем каждые 5 мин на протяжении длительного времени (более суток). Использование НМГ нашло практическое применение среди врачей и пациентов, являясь одним из методов оптимизации управления СД 1 и 2-го типа. Известно, что высокая вариабельность гликемии (чередование резких подъемов и снижений уровня гликемии), а также частые эпизоды гипогликемий оказывают большее отрицательное воздействие на стенку сосудов. Использование НМГ минимизирует развитие таких случаев, так как помимо возможности более частого безболезненного измерения уровня глюкозы система информирует о тенденциях и скорости изменения уровня глюкозы, что позволяет оценивать вариабельность гликемии.

Система НМГ регистрирует все эпизоды гипо- и гипергликемий, время их развития для обеспечения выявления причин возникновения, способов их устранения и состоит из нескольких сопряженных устройств: датчик, ридер (монитор), устройство передачи получаемых данных об уровне глюкозы на компьютер. Датчик устанавливается на места с наиболее выраженной подкожно-жировой клетчаткой (задняя поверхность плеча, передняя брюшная стенка, ягодичная область) и представляет собой платиновый сенсор, покрытый силиконовой оболочкой. Принцип работы основан на электрохимическом методе расщепления глюкозы межтканевой жидкости, посредством которой молекула глюкозы отдает 2 электрона, создавая электрический ток. С целью расщепления используется фермент глюкозооксидаза. Устройство НМГ фиксирует изменение и силу возникающего тока и переводит результат в единицы измерения глюкозы в крови (ммоль/л) [12, 13].

На сенсоре также имеется специальный анализатор для записи и хранения информации дальнейшего ретроспективного анализа. В таком случае непрерывное мониторирование гликемии происходит в «слепом режиме». Таким режимом характеризуется система мониторинга степени колебаний гликемии в повседневной жизни пациента i-Pro 2 (рис. 3). Данный метод используется в основном в научной практике.

Для пациентов более удобен непрерывный мониторинг гликемии в режиме реального времени – НМГ-РВ (Guardian Real-Time) (рис. 4). При данном методе используется специальный передатчик, прикрепленный на сенсор, передающий по радиосвязи сведения об



Рис. 3. Система непрерывного мониторинга глюкозы в «слепом режиме» i-Pro 2

уровне глюкозы пациента на смартфон через приложение (Guardian Connect). Измерение уровня глюкозы также происходит в межклеточной жидкости. Следует отметить, что уровень глюкозы в капиллярной крови, измеряемый с помощью НМГ-РВ, отображает его с отставанием на 10–15 мин, что объясняется следующими факторами:

- физиологическим временем задержки (расчетный градиент может быть 0,3 или 0,8, а также связан со временем притока крови в кожу);
- временем реакции датчика на поступление глюкозы;
- временем обработки сигнала датчиком [14].

Это обуславливает необходимость периодической калибровки систем НМГ от 2 до 4 раз в сутки с помощью определения глюкозы в капиллярной крови глюкометром и введения данных в приложение.



Рис. 4. Система непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени (Guardian Real-Time)

Согласно результатам большинства исследований, использование систем НМГ у пациентов с СД 1-го типа позволяет проводить своевременную коррекцию инсулинотерапии, которая приводит к снижению уровня HbA1C, лучшему контролю заболевания и увеличивает время нахождения ребенка в пределах целевого диапазона [15, 16]. Однако существуют некоторые ограничения по применению НМГ:

- возможные ожоги и шрамы на местах установки датчика (задняя поверхность плеч, передняя поверхность бедер, передняя брюшная стенка, ягодичная область);
- некомплаентность пациентов (отказ от своевременной калибровки, отсутствие необходимых знаний о работе устройства);
- аллергическая реакция на компоненты лейкопластыря или сенсора.

Кроме того, недостатком устройств НМГ-РВ являются:

- отставание показателей глюкозы в межклеточной жидкости от глюкозы крови, что усложняет про-

ведение качественной коррекции инсулинотерапии исходя из показателя гликемии;

- нарушение кровотока в результате переохлаждения или давления в области нахождения датчика, которые могут приводить к ложным сигналам тревоги о гипогликемии и «ненужному» употреблению углеводов с целью купирования гипогликемии;
- необходимость проведения своевременной калибровки устройства путем определения уровня глюкозы в крови (проведение калибровки в первый день установки и измерения в дальнейшем с перерывом, не превышающим 12 ч).

Таким образом, несмотря на то, что существует немало исследований, доказывающих эффективность использования НМГ с целью улучшения контроля СД, данный метод не позволяет полностью отказаться от использования глюкометра, а является лишь вспомогательным методом контроля гликемии.

Наиболее популярна среди пациентов с СД 1-го типа система флэш-мониторинга гликемии (ФМГ) для определения уровня глюкозы периодическим сканированием [17, 18].

В Европе с 2014 г. у пациентов с СД появилась возможность использования в качестве метода контроля гликемии устройства, не требующего калибровки. Среди дополнительных методов самоконтроля появились системы ФМГ безболезненной процедуры прокола пальцев – устройство FreeStyle Libre производства компании «Abbott», которая является одной из крупнейших в мировом здравоохранении (рис. 5). С целью мониторинга используется специальный датчик, устанавливаемый на заднюю поверхность плеча. Срок действия датчика – 14 дней. Уровень глюкозы в межклеточной жидкости определяется датчиком практически непрерывно (каждую минуту). Данные поступают на считывающее устройство (мобильный сканер/ридер), создавая суточные графики уровня глюкозы.



Рис. 5. Система флэш-мониторинга гликемии (FreeStyle Libre)

При сканировании датчика ридером (достаточно поднести ридер к датчику на несколько секунд) данные об уровне глюкозы отображаются на экране. Система безболезненно практически мгновенно измеряет уровень глюкозы, извещает о тенденции к изменению ее уровня (↑ ↓ →) для своевременного купирования и резких колебаний гипо- и гипергликемий.

Полученные датчиком показатели уровня глюкозы создают суточный профиль пациента и используются для построения «амбулаторного гликемического профиля» (АГП) (рис. 6) [19, 20].

Сканирование датчика и передачу данных возможно также производить с помощью смартфона через специальное приложение (LibreLink) либо вспомогательное приложение (LibreLinkUp) для отслеживания уровня глюкозы у носителя датчика дистанционно. Сканируемый уровень глюкозы поступает на смартфон с установленным приложением, сопряженным с профилем пациента, для контроля родителями уровня гликемии ребенка на расстоянии.

Суточные профили (для показателей глюкозы)
2 июля 2019 - 16 июля 2019 (15 дней)



Оценка A1c 7,6 % или 60 mmol/mol

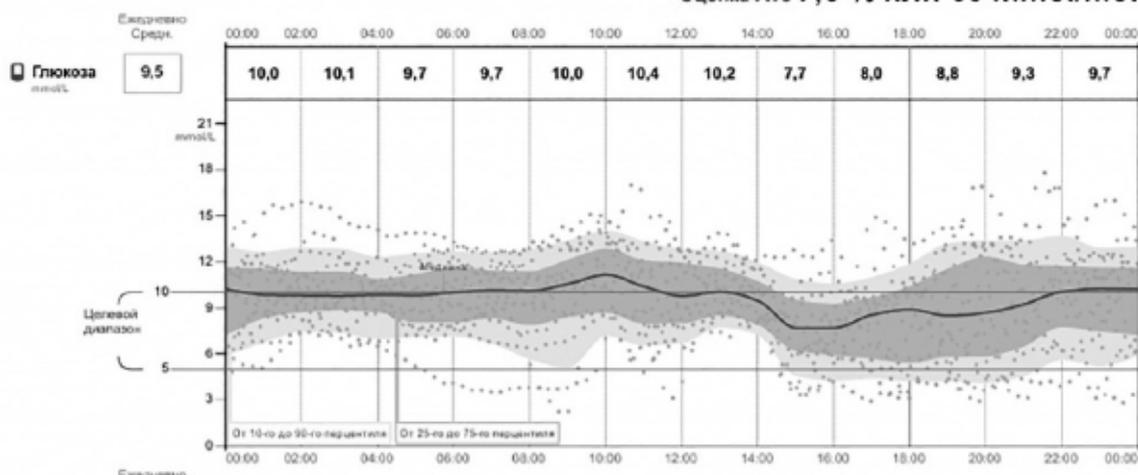


Рис. 6. Амбулаторный гликемический профиль пациента на интернет-платформе LibreView

С целью оценки полной картины характера компенсации углеводного обмена, причин гипергликемий и гипогликемий в приложении предусмотрена функция введения дополнительной информации о количестве углеводов (хлебных единиц), дозы введенно-

го прандиального инсулина, физической активности и т.д.

Следует выделить еще одну важную функцию систем ФМГ – графики АГП пациента, которые поступают на виртуальную облачную интернет-платформу

LibreView, где лечащий врач медицинского учреждения, за которым закреплен пациент, удаленно может просматривать показатели пациента, проводить телеконсультации. Все это снижает частоту повторных госпитализаций и открывает возможность наблюдения пациентов на отдаленных территориях.

В России с 2021 г. использование систем НМГ и ФМГ как дополнительного метода самоконтроля внесено в стандарт оказания медицинской помощи детям при СД 1-го типа, согласно которому 85 % детей с СД 1-го типа в возрасте до 18 лет необходимо обеспечить системами мониторинга глюкозы для улучшения качества жизни пациентов с СД [21, 22]. Однако следует отметить, что использование систем НМГ и ФМГ на практике не всегда успешно влияет на степень компенсации заболевания ввиду низкой комплаентности пациентов, недостаточной обученности врачей и родителей.

Американской диабетической ассоциацией для контроля заболевания на ранних этапах его развития и предупреждения осложнений рекомендовано использование систем мониторинга гликемии с момента манифеста заболевания и начала инсулинотерапии. Это требует проведения дополнительных занятий в «школе диабета», повышения квалификации и профессиональных компетенций врачей для более полного использования всех функциональных возможностей систем мониторинга гликемии, совершенствования дистанционного мониторинга и внедрения его в практику удаленных телемедицинских консультаций для пациентов, проживающих на отдаленных территориях [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соблюдение правил самоконтроля, ежедневное многократное определение уровня глюкозы является неотъемлемой частью терапии СД 1-го типа.

На современном этапе развития медицины существует множество устройств, позволяющих пациентам легко и своевременно контролировать уровень глюкозы. Все методы являются приемлемыми в использовании, однако не каждый метод является оптимальным, когда речь идет о детях. Болезненность при использовании инвазивных методов мониторинга глюкозы снижает качество жизни маленьких пациентов, доставляя не только дискомфорт, но и снижая частоту контроля, что отрицательно сказывается на корректности терапии и дальнейшей компенсации заболевания. Решением данной проблемы является внедрение вспомогательных методов мониторинга глюкозы – непрерывного и флеш-мониторинга гликемии, положительно влияющих на степень контроля СД, однако следует отметить, что для корректной работы с современными методами контроля глюкозы требуется комплаентность пациентов и обученность врачей. Дистанционный способ с использованием непрерывного и флеш-мониторинга гликемии является одним из самых оптимальных методов контроля, при этом недостаточная изученность функциональных возможностей этого способа не раскрывает в полном объеме степень компенсации углеводного обмена при СД 1-го типа.

Дальнейшее проведение оценки влияния систем непрерывного и флеш-мониторинга гликемии на показатели углеводного обмена позволит выявить преимущества и недостатки данного метода самоконтроля, разработать в территориальных программах комплексы эффективного использования получаемых данных для улучшения контроля СД 1-го типа у детей и подростков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей: клинич. рекомендации // Достижения науки в клиническую практику детского эндокринолога и педиатра: материалы ежегод. конф. детских эндокринологов ЦФО, 8–9 октября 2022 г., г. Рязань. М., 2022. С. 5–80.
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей: клинич. рекомендации // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 15. С. 4–40.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиническо-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. К столетию открытия инсулина // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 1. С. 11–16.
5. Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Циберкин А.И. и др. Динамика развития методов контроля гликемии от инвазивных к неинвазивным. Актуальные перспективы // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 5. С. 397–405.
6. Гончаров Е.В., Петунина Н.А. Управление диабетом и современные возможности самостоятельного гликемического контроля // Медицинский совет. 2017. № 3. С. 17–21.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. Т. 22, № 151. С. 1–144.
8. Бирюкова Е.В., Аскерханов Р.Г. Самоконтроль гликемии необходим для успешного лечения сахарного диабета // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 12. С. 105–109.

REFERENCES

1. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Laptev D.N. et al. Type I diabetes mellitus in childhood. Clinical guidelines. In: *Proceedings of the Annual Conference of Pediatric Endocrinologists of the Central Federal District "Dostizheniia nauki v klinicheskuiu praktiku detskogo endokrinologa i pediatria"*, October 8–9, 2022, Ryazan. Moscow, 2022. p. 5–80. (In Russian).
2. Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkin O.B. et al. Type I diabetes mellitus in childhood. Clinical guidelines. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(15):4–40. (In Russian).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russian).
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. On the centenary of the insulin discovery. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):11–16. (In Russian).
5. Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Tsiberkin A.I. et al. The dynamics of invasive and noninvasive blood glucose monitoring methods: Recent trends. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):397–405. (In Russian).
6. Goncharova E.V., Petunina N.A. Diabetes management and current prospects for self-monitoring of blood glucose. *Medical Council*. 2017(3):17–21. (In Russian).
7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russian).
8. Biryukova E.V., Askerkhanov R.G. Glycemia self-control is necessary for successful diabetes treatment. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):105–109. (In Russian).

9. Витебская А. В. Мобильное приложение для глюкометра: дополнительная мотивация и дистанционный контроль // *Consilium Medicum*. 2019. № 2. С. 46–52.
10. Петеркова В. А., Аметов А. С., Майоров А. Ю. и др. Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля: резолюция научно-консультативного совета // *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24, № 2. С. 185–192.
11. Окминян Г. Ф., Киселева Е. В., Латышев О. Ю. и др. Flash мониторинг глюкозы в практике детского эндокринолога // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 2. С. 130–137.
12. Dovc K., Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2021;30(1):1–10. DOI 10.1297/cpe.30.1.
13. 56th EASD annual meeting of the European Association for the study of diabetes. 2020;63(Suppl 1):1–485. DOI 10.1007/s00125-020-05221-5.
14. Демидова Т. Ю., Ушанова Ф. О. Современные технологии непрерывного мониторинга гликемии: развивающиеся возможности контроля и управления // *РМЖ*. 2018. № 11. С. 86–90.
15. Breton M. D., Kanapka L. G., Beck R. W. et al. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(9):836–845.
16. Battelino T., Danne T., Bergenstal R. M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. DOI 10.2337/dci19-0028.
17. Hayek A. A., Robert A. A., Al Dawish M. A. Acceptability of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: The experience of young patients with type 1 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551420910122. DOI 10.1177/1179551420910122.
18. Massa G. G., Gys I., Bevilacqua E. et al. Comparison of flash glucose monitoring with real time continuous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;152:111–118. DOI 10.1016/j.diabres.2019.05.015.
19. Dunn T. C., Xu Y., Hayter G. et al. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:37–46. DOI 10.1016/j.diabres.2017.12.015.
20. Instructions for proper usage of the FreeStyle Libre. URL: <https://researchmap.jp/tmurata/others/31268710> (дата обращения: 13.03.2023).
21. Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа: диагностика и лечение: приказ Минздрава России от 22.01.2021 № 22н. Доступ из СПС «Гарант».
22. Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы: приказ Минздрава России от 31.01.2019 № 35н. Доступ из СПС «КонсультантПлюс».
23. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S85–S99.
24. Burckhardt M. A., Abraham M. B., Mountain J. et al. Improvement in psychosocial outcomes in children with type 1 diabetes and their parents following subsidy for continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(10):575–580.
9. Vitebskaya A. V. Mobile application for glucometer: Additional motivation and remote control. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(2):46–52. (In Russian).
10. Peterkova V. A., Ametov A. S., Mayorov A. Yu. et al. The Scientific Advisory board resolution: Implementation of intermittently scanned Continuous Glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):185–192. (In Russian).
11. Okminyan G. F., Kiseleva E. V., Latyshev O. Yu. et al. Flash glucose monitoring in the practice of pediatric endocrinologist. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):130–137. (In Russian).
12. Dovc K., Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2021;30(1):1–10. DOI 10.1297/cpe.30.1.
13. 56th EASD annual meeting of the European Association for the study of diabetes. 2020;63(Suppl 1):1–485. DOI 10.1007/s00125-020-05221-5.
14. Demidova T. Yu., Ushanova F. O. Modern technologies for continuous monitoring of glycemia: Developing opportunities for check-up and control. *RMJ*. 2018;(11):86–90. (In Russian).
15. Breton M. D., Kanapka L. G., Beck R. W. et al. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(9):836–845.
16. Battelino T., Danne T., Bergenstal R. M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. DOI 10.2337/dci19-0028.
17. Hayek A. A., Robert A. A., Al Dawish M. A. Acceptability of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: The experience of young patients with type 1 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551420910122. DOI 10.1177/1179551420910122.
18. Massa G. G., Gys I., Bevilacqua E. et al. Comparison of flash glucose monitoring with real time continuous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;152:111–118. DOI 10.1016/j.diabres.2019.05.015.
19. Dunn T. C., Xu Y., Hayter G. et al. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:37–46. DOI 10.1016/j.diabres.2017.12.015.
20. Instructions for proper usage of the FreeStyle Libre. URL: <https://researchmap.jp/tmurata/others/31268710> (accessed: 13.03.2023).
21. Order of the Ministry of Healthcare of Russia of January 22, 2021 No. 22n "On Approval of Standard for Medical Aid for Children with Type I Diabetes Mellitus". Accessed through Law assistance system "Garant". (In Russian).
22. Order of the Ministry of Healthcare of Russia of January 21, 2019 No. 35n "On Approval of a List of Medical Examinations Required for Clinical and Functional Data Depending on the Disease in Order to Perform Medical and Social Expertise". Accessed through Law assistance system "Consultant Plus". (In Russian).
23. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S85–S99.
24. Burckhardt M. A., Abraham M. B., Mountain J. et al. Improvement in psychosocial outcomes in children with type 1 diabetes and their parents following subsidy for continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(10):575–580.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Н. А. Юсупова – аспирант.

Я. В. Гирш – доктор медицинских наук, профессор.

П. М. Ахмедова – ординатор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

N. A. Yusupova – Postgraduate.

Ya. V. Girsh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

P. M. Akhmedova – Medical Resident.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Елена Борисовна Павлинова¹, Валерия Павловна Гапоненко²,
Евгения Эдуардовна Шлыкова³

^{1,2}Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

³Городская детская клиническая больница № 2 имени В. П. Бисяриной, Омск, Россия

¹123elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

²v.p.gaponenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5729-8405>

³55@gdkb2-omsk.ru

Аннотация. Цель – обобщение сведений из источников российской и зарубежной литературы в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU с глубиной поиска 25 лет о методах стратификации риска бронхиальной астмы у детей, преимущественно с бронхообструктивным синдромом. Представлено сравнение различных предиктивных моделей, таких как традиционные клиничко-лабораторные шкалы и высокотехнологичные мономаркеры заболевания с акцентом на проспективные исследования, представляющие наибольшую ценность. Рассмотрен теоретический потенциал и практические результаты изучения белков внеклеточного матрикса периостина и ламинина в качестве прогностических маркеров бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, внеклеточный матрикс, дети, ламинин, периостин, предиктор, прогнозирование

Благодарности: авторы выражают благодарность руководству Омского государственного медицинского университета в лице М. А. Ливзан, а также Городской детской клинической больницы № 2 имени В. П. Бисяриной в лице А. П. Пилипенко за вдохновение и содействие в написании настоящей статьи.

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Павлинова Е. Б., Гапоненко В. П., Шлыкова Е. Э. Современные возможности прогнозирования бронхиальной астмы у детей // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 15–23. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-15-23.

Review article

MODERN POSSIBILITIES OF BRONCHIAL ASTHMA PREDICTION IN CHILDREN

Elena B. Pavlinova¹, Valeriya P. Gaponenko², Evgeniya E. Shlykova³

^{1,2}Omsk State Medical University, Omsk, Russia

³City Clinical Hospital for Children No. 2 named after V. P. Bisyarina, Omsk, Russia

¹123elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

²v.p.gaponenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5729-8405>

³55@gdkb2-omsk.ru

Abstract. The study aims to generalize data on the topic of methods for risk stratification of bronchial asthma in children, preliminary with wheezing, obtained from domestic and foreign literature from PubMed and eLIBRARY.RU. The search depth was 25 years. The study compared numerous predictive models, such as traditional clinical and laboratory scoring systems and high-technology monomarkers of a disease, with an emphasis on the most informative prospective examinations. The theoretical potential and practical results of studying protein in the extracellular matrix of periostin and laminin were analyzed as forecast markers of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma, extracellular matrix, children, laminin, periostin, predictor, prediction

Acknowledgments: the authors are grateful to M. A. Livzan, head of the Omsk State Medical University, as well as A. P. Pilipenko, representative of the City Clinical Hospital for Children No. 2 named after V. P. Bisyarina, for inspiration and contribution to the research.

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Pavlinova E. B., Gaponenko V. P., Shlykova E. E. Modern possibilities of bronchial asthma prediction in children. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023;16(3):15–23. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-15-23.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с определением Глобальной инициативы по бронхиальной астме – 2022 (GINA-2022), бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и проявляющееся такими симптомами, как свистящие хрипы, одышка, тяжесть в груди, кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также признаками переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [1].

Распространенность данного заболевания, согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), составляет в среднем 7% со значительными колебаниями в разных возрастных группах: от 2,6% в возрасте 0–4 лет до 10,8% – 12–14 лет [2].

Установление диагноза БА у дошкольников представляет значительные сложности ввиду широкого круга заболеваний, входящих в дифференциально-диагностический ряд бронхообструктивного синдрома (БОС). Одним из наиболее часто встречающихся состояний, сопровождающихся БОС, является вирусиндуцированная бронхообструкция (вирусиндуцированная астма), или бронхит с БОС – в отечественной терминологии. Распространенность свистящих хрипов в груди, по результатам международного исследования хрипов среди детей первого года жизни (International Study of Wheezing in Infants, EISL), составила 45%, при этом более 3 эпизодов свистящего дыхания отмечали 20% пациентов из когорты, что значительно больше распространенности БА в детской популяции [3]. По другим данным, бронхиальная обструкция встречается у 30–50% детей до 5 лет [4]. Таким образом, остро стоит вопрос о разграничении групп детей со свистящим дыханием персистирующего и транзиторного характера, свидетельствующим соответственно либо о дебюте БА, либо о наличии возрастных особенностей реактивности бронхиального дерева на вирусные стимулы.

Усугубляют проблему дифференциации этих двух состояний сложности в диагностике БА у детей младшего возраста. Диагноз БА базируется в основном на анамнестических данных, а также результатах спирометрии и пикфлоуметрии. Проведение вышеуказанных тестов требует от пациента сотрудничества, что практически невозможно для возрастной группы дошкольников. Кроме того, факты из истории заболевания представляются врачу в интерпретации родителей ребенка, что может вносить искажения в картину болезни. Временное сопоставление воздействия триггера и возникновения симптомов болезни также может быть сложным. Несколько исследовательских групп изучили согласованность ответов родителей и их детей с 6 до 18 лет на вопросы, касающиеся течения БА у ребенка. Результаты показали низкую согласованность ответов с тенденцией к недооценке родителями тяжести и частоты симптомов [5, 6].

Таким образом, диагноз БА в данном возрасте носит вероятностный характер, внося возможность серьезных ошибок. По данным зарубежных авторов, гиподиагностика БА имеет место в 10–40% случаев,

а гипердиагностика – в 15–45% [7, 8]. Интересны результаты крупного ретроспективного исследования, оценившего частоту гипердиагностики заболевания: ложный диагноз БА получили более 50% детей [9]. Ложноположительный диагноз БА может приводить к назначению ненужных лекарственных препаратов, задержке установления истинной причины симптомов, повышению тревожности родителей и детей, социальной изоляции ребенка. Ложноотрицательный результат опасен развитием серьезных симптомов, а в дальнейшем – необратимым ремоделированием дыхательных путей в отсутствие патогенетической терапии [10]. Кроме того, нелеченная БА приводит к снижению качества жизни за счет нарушения сна, ограничения физической активности, психологического дискомфорта, а также ведет к пропускам занятий в образовательных учреждениях и создает повышенную нагрузку на систему здравоохранения при увеличении частоты обращаемости за медицинской помощью.

Цель – провести структурированный анализ литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ полнотекстовых источников в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU с глубиной поиска 25 лет. Поиск производился по ключевым словам «бронхиальная астма», «прогнозирование», «дети», «свистящие хрипы», «фенотип», «бронхообструктивный синдром», «bronchial asthma», «prognosis», «child», «phenotype», «wheezing», их дериватам и сочетаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-параклинические модели диагностики и прогнозирования бронхиальной астмы у детей

Ранняя диагностика может предотвратить или в какой-то мере уменьшить последствия заболевания. Решению данной проблемы посвящено множество работ, описывающих различные лабораторные и инструментальные предиктивные маркеры, их сочетания, шкалы и опросники. Часть из них призваны осуществлять скрининговое прогнозирование среди общей популяции детей. Однако большую практическую ценность представляют исследования, описывающие предиктивные маркеры БА именно у детей со свистящим дыханием. Учитывая вероятностный характер диагностики БА у детей, особенно раннего и дошкольного возраста, задача предсказания исходов БОС формулируется некоторыми исследователями как определение фенотипа свистящего дыхания, транзиторного или персистирующего.

В качестве прогностических инструментов в клинической практике удобно использовать шкалы, стратифицирующие риск патологии. Известен ряд шкал, разработанных для оценки риска развития астмы у детей (табл. 1).

Зарубежные клинико-лабораторные шкалы стратификации риска бронхиальной астмы

Показатели	API, 2000 [11]*	mAPI, 2013 [12]*	ucAPI, 2014 [13]*	Isle of Wight, 2003 [14]*	PIAMA, 2009 [15]*	APT, 2014 [16]*
Возраст	-	-	-	-	-	+
Пол	-	-	-	-	+	+
Частота эпизодов БОС	+	+	+	-	+	+
Семейный анамнез БА или аллергии	+	+	+	+	-	+
Атопический дерматит	+	+	+	-	+	+
Аллергический ринит	+		+	+	-	-
БОС вне ОРВИ	+	+	+	-	+	+
Эозинофилия крови	+	+	-	-	-	-
Прик-тест	-	+	+	+	-	-
Спец. IgE	-	-	-	-	-	-
Инфекции нижних дыхательных путей	-	-	-	+	+	-
Использование ингаляторов родителями	-	-	-	-	+	-
Образование родителей	-	-	-	-	+	-
Переношенность	-	-	-	-	+	-
Нарушение физической активности	-	-	-	-	-	+
Одышка	-	-	-	-	-	+
Свисты/кашель, связанные с физической нагрузкой	-	-	-	-	-	+
Свисты/кашель, связанные с аэроаллергенами	-	-	-	-	-	+

Примечание: * – номер публикации в списке источников. Составлено авторами по [11–16].

В целях поиска прогностических маркеров развития заболевания особую ценность представляют проспективные исследования. Работы такого дизайна позволяют исследовать определенные параметры в дебюте патологии, затем отслеживать ее исходы, фиксируя факторы риска прогрессии. Иногда по результатам анализа посредством логистической регрессии создается модель, с помощью которой ре-

зультаты прогнозирования приобретают процентный эквивалент. В табл. 2 представлены российские и зарубежные проспективные исследования, посвященные прогнозированию БА у детей, и параметры, вошедшие в итоговые модели. Большинство признаков являются клинико-анамнестическими и лабораторными, доступными в рутинной практике.

Таблица 2

Факторы риска бронхиальной астмы у детей по данным проспективных исследований

№ в списке источников	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[16]	[26]	[27]	[28]	[29]
Целевая группа														
Возраст, лет	3	1–6	5–9	2 мес. – 3 года	3–5	6 мес. – 6 лет	3	3–5	2–20	1–3	< 2	< 3	0	0

№ в списке источников	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[16]	[26]	[27]	[28]	[29]
Катамнез, лет	2	6	1	1-3	4	3,5	8	5	2	5	4	10	13	3
Количество БОС	≥ 3	≥ 3	без уточнения	1-й, 2-й	без уточнения	≥ 3	без уточнения	без уточнения	без уточнения	без уточнения, хриплый кашель	без уточнения	без уточнения	без уточнения	без уточнения
AUC	0,73	0,901	-	-	-	-	0,790	-	-	0,782	-	-	-	-
Чувствительность	-	-	96	-	-	-	-	-	95	-	42	-	-	-
Специфичность	-	-	92	-	-	-	-	-	74	-	90	-	-	-
Общее														
Пол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Возраст	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
API	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анамнез жизни														
Аренд. жилье	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Лет матери	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
m _{рожд} < 3 кг	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Перенесенные заболевания	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
ПП ЦНС	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аллергоанамнез личный, семейный														
Отягощенность	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+
Контакт с аллергенами и триггерами	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Атопические заболевания ребенка	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+
Характеристики БОС														
Лет в дебюте	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Частота БОС	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Триггеры	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Терапия	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Другое	-	-	-	-	-	-	Одышка	-	-	Нарушение физич. активности	-	Тяж. рецид. БОС	-	-

№ в списке источников	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[16]	[26]	[27]	[28]	[29]
Лабораторные и инструментальные параметры														
Эозинофилия	Кровь	-	Кровь, назальный секрет	-	-	-	-	-	-	-	-	Кровь	-	-
Общий IgE	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сенсибилизация	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
Специфические маркеры	-	IL-4, IL-8	Спирометрия	Компл. БФГ, вариаб. серд. ритма	pH выдых. воздуха	-	-	Утолщ базал. мембр. ДП	Число слуш. клеток эпителия в мокроте	-	-	-	-	-

Примечание: API – предиктивный индекс астмы, ПП ЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы, AUC – площадь под кривой, ДП – дыхательные пути, БФГ – бронхофонография. Составлено авторами по [16–29].

Исходя из представленных данных можно сформировать модель пациента с высоким риском персистирующей БОС. Это пациент чаще мужского пола, с массой при рождении меньше 3 кг, рожденный матерью до 25 лет, проживающий в арендованном жилье. Частота ОРВИ более 6 раз в год. Пациент имеет отягощенный личный или семейный аллергоанамнез (по атопическому дерматиту, аллергическому риниту, БА), находящийся в контакте с триггерными факторами (табачный дым, резкие запахи) или аллергенами, особенно в раннем возрасте. Для него характерны частые (более 3 раз в год) бронхообструкции, которые провоцируются вирусными инфекциями, психоэмоциональными и физическими нагрузками, сменой температуры окружающего воздуха, с поздним дебютом, с проявлениями одышки и нарушением физической активности. Эффект от бронхолитической терапии наступает чаще в первые сутки от ее начала. Лабораторные характеристики включают эозинофилию крови и назального секрета, повышение общего IgE, нали-

чие сенсибилизации, часто поливалентной. Дополнительными лабораторными маркерами могут служить повышение интерлейкинов-4 и 8, изменение pH выдыхаемого воздуха, утолщение базальной мембраны слизистой дыхательных путей, увеличение количества слущенных клеток эпителия в мокроте. Инструментальными маркерами может служить вариабельность сердечного ритма, изменение параметров функций внешнего дыхания при компьютерной бронхофонографии или спирометрии.

Лабораторные предиктивные маркеры бронхиальной астмы у детей

Кроме комплексных подходов к прогнозированию БА у детей предпринимаются попытки диагностики заболевания на основании только лабораторных параметров, которые целесообразно классифицировать в соответствии с уровнем анализа: геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные, цитометрические. В табл. 3 представлены изолированные лабораторные маркеры БА у детей.

Таблица 3

Изолированные лабораторные предиктивные маркеры бронхиальной астмы у детей

Группа маркеров	Маркер	Объект исследования	№ в списке источников
Транскриптомные	microRNA hsa-miR-574-5p	Кровь	[30]
	Экспрессия 145 генов	Кровь	[31]
Протеомные	Эозинофильный катионный протеин	Назофарингеальный аспират	[32]
	IP-10 [CXCL10] TARC [CCL17] MDC [CCL22]	Кровь	[33]

Группа маркеров	Маркер	Объект исследования	№ в списке источников
Метаболомные	Несколько маркеров	Выдыхаемый воздух	[34]
	Несколько маркеров	Моча	[35]
	FeNO	Выдыхаемый воздух	[36]
	pH деаэрированного конденсата выдыхаемого воздуха	Выдыхаемый воздух	[21]
Цитометрические	CD4 + CCR6 + CRTh2 +	Кровь	[37]
	Эозинофилия	Мокрота	[38]
Комбинация маркеров	FeNO + API	Выдыхаемый воздух + кровь + клиника	[36]
	FeNO, спец. IgE	Выдыхаемый воздух + кровь	[39]

Примечание: составлено авторами по источникам [21, 30–39].

К биомаркерам, применяющимся в детском возрасте, предъявляется ряд требований [40]: высокая чувствительность и специфичность, неинвазивность или малоинвазивность, простота в исполнении (отсутствие необходимости в специализированном дорогостоящем оборудовании и дополнительном обучении персонала).

Большая часть генетических, транскриптомных и метаболомных маркеров не соответствует данным критериям в связи с недоступностью в рутинной практике методик исследования (таких как масс-спектрометрия, количественный анализ экспрессии генов и др.) или по причине недостаточной точности. Практически наиболее используемыми наряду с клинико-анамнестическими данными являются протеомные маркеры и цитометрия.

Белки экстрацеллюлярного матрикса периостин и ламинин как потенциальные биомаркеры бронхиальной астмы у детей

Одним из белков, роль которых в возникновении астмы у детей и взрослых активно изучается в последние десятилетия, является периостин. Это белок внеклеточного матрикса, синтезирующийся во многих органах, включая легкие. Более подробный обзор данного белка и его роли при БА можно увидеть в работах Н.В. Соболюка и соавт., Н.В. Шаховой [41, 42]. Периостин продуцируется эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами под влиянием, в частности, IL-4 и IL-13, что позволяет отнести его к Th-2-зависимым белкам. Мультидоменная структура позволяет периостину связываться со многими молекулами, такими как фибронектин, коллаген, ламинин, тенасцин, протеогликан, CCN3, BMP1, beta ig-h3, интегрины [43]. Таким образом, периостин является интегрирующей молекулой для белков внеклеточного матрикса. Периостин задействован в процессах клеточной адгезии, пролиферации, миграции и ангиогенеза. Показано, что экспрессия периостина увеличивается при фиброзирующих процессах: при идиопатическом фиброзе легких, гиперчувствительном пневмоните, БА.

Широко известно, что одним из неблагоприятных последствий БА является ремоделирование бронхов,

затрагивающее все слои их стенки: суживание эпителия, метаплазия мукозных клеток, увеличение объема гладкой мускулатуры и фибробластов/миофибробластов, инвазия иммунокомпетентных клеток, субэпителиальный фиброз, утолщение базальной мембраны, неоангиогенез. Недавние патоморфологические исследования показали, что процесс ремоделирования выражен уже в дебюте заболевания в первые годы жизни ребенка [44–46]. Исходя из этого можно предположить, что маркеры ремоделирования стенок бронхов являются ранними показателями заболевания.

Большая роль в ремоделировании дыхательных путей при БА отводится перестройке внеклеточного матрикса с изменением содержания белковых фракций: увеличивается содержание коллагенов, фибронектина, тенасцина, протеогликанов, периостина, ламинина [47].

Кроме того, участие периостина в рекрутинге эозинофилов [48], гиперсекреции слизи [49], а также корреляция его с уровнем гиперреактивности бронхов [50] делает данный показатель комплексным маркером БА.

Исследования прогностической способности периостина в отношении БА у детей немногочисленны и противоречивы. Так, работы М.В. Шаховой и соавт., Н. Guvenir и соавт. свидетельствуют о низкой предсказательной способности периостина в дошкольном возрасте [17, 51], однако результаты Н.М. Anderson и соавт. говорят о том, что высокий уровень периостина в возрасте 2 лет может прогнозировать развитие заболевания к 6 годам [52].

Ламинин в отличие от периостина менее изучен. Существуют лишь единичные публикации относительно его роли в патогенезе БА, преимущественно *in vitro* и на животных моделях [47, 53]. Показано, что ламинин стимулирует пролиферативный, проконтрактивный и профибротический фенотип гладкомышечных клеток. Кроме того, уровень эозинофильного воспаления дыхательных путей уменьшается при блокировании данного белка на животной модели [54].

Таким образом, использование белков внеклеточного матрикса, в частности периостина и ламини-

на, в качестве предиктивных маркеров астмы у детей имеет теоретическое обоснование при скудных практических данных, что делает их заслуживающими исследования параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные возможности прогнозирования бронхиальной астмы у детей ограничены и основаны, по большей части, на клиничко-анамнестических и лабораторных данных. Описано множество шкал и моделей стратификации риска заболевания как среди общей популяции детей, так и среди детей с проявлениями бронхообструктивного синдрома. Большинство результатов исследований имеют определенные ограничения как в возможности экстраполяции их на широкую популяцию, так и в области практического их применения, таких как малый срок катамнестического наблюдения, небольшой размер выборки, инвазивность предлагаемой процедуры, дорогостоящая аппаратура.

Разнообразие лабораторных маркеров бронхиальной астмы отражает направления научного поиска патогенетических обоснований возникновения заболевания. Помимо широко известной оси «эозинофилия – гипериммуноглобулинемия E» интерес ученых обоснованно привлекают другие иммунологические параметры, по большей части, сывороточные интерлейкины. Кроме того, ряд исследований предлагает использовать морфологическое исследование мокроты или биоптата слизистой.

Исходя из вышеизложенного, проблема ранней диагностики бронхиальной астмы для раннего начала противовоспалительной терапии остается актуальной и в настоящее время. Несмотря на многочисленные публикации, касающиеся предсказания исхода эпизодов свистящего дыхания у детей раннего возраста, оптимальные прогностические маркеры до сих пор не найдены. Таким образом, представляется важным с практической точки зрения поиск комплекса биомаркеров, способных повысить точность диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, основанной в настоящее время преимущественно на клиничко-анамнестических данных. С точки зрения современных реалий наиболее вероятно, что научный поиск сосредоточится на поиске белковых маркеров как самых простых в исполнении.

Относительно новым направлением в диагностике астмы у детей и взрослых стало исследование белков внеклеточного матрикса в различных биологических средах. Предполагается, что белки периостин и ламинин задействованы в ремоделировании стенки бронхов, которое возникает, согласно недавним исследованиям, уже на ранних стадиях развития заболевания и потенциально может являться ранним маркером бронхиальной астмы у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. 223 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 21.04.2023).
2. Most Recent National Asthma Data. URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm (дата обращения: 21.04.2023).
3. Mallo J., García-Marcos L., Solé D. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004–1009.
4. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18, № 11. С. 25–29.
5. Mozun R., Ardura-Garcia C., Pedersen E. S. L. et al. Agreement of parent- and child-reported wheeze and its association with measurable asthma traits. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3813–3821.
6. Davis K.J., Disantostefano R., Peden D. B. Is Johnny wheezing? Parent-child agreement in the Childhood Asthma in America survey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 1):31–35.
7. Lo D., Danvers L., Roland D. et al. Misdiagnosis of children's asthma is common in UK primary care and can be improved with objective tests. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA1314.
8. Yang C.L., Simons E., Foty R.G. et al. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):293–302.
9. Looijmans-van den Akker I., van Luijk K., Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: A retrospective analysis. *Br J Gen Pract*. 2016;66(644):e152–e157.
10. Kavanagh J., Jackson D.J., Kent B.D. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):e20–e27.
11. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403–1406.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. 223 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (accessed: 21.04.2023).
2. Most Recent National Asthma Data. URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm (accessed: 21.04.2023).
3. Mallo J., García-Marcos L., Solé D. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004–1009.
4. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in children of preschool age. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):25–29. (In Russian).
5. Mozun R., Ardura-Garcia C., Pedersen E. S. L. et al. Agreement of parent- and child-reported wheeze and its association with measurable asthma traits. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3813–3821.
6. Davis K.J., Disantostefano R., Peden D. B. Is Johnny wheezing? Parent-child agreement in the Childhood Asthma in America survey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 1):31–35.
7. Lo D., Danvers L., Roland D. et al. Misdiagnosis of children's asthma is common in UK primary care and can be improved with objective tests. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA1314.
8. Yang C.L., Simons E., Foty R.G. et al. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):293–302.
9. Looijmans-van den Akker I., van Luijk K., Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: A retrospective analysis. *Br J Gen Pract*. 2016;66(644):e152–e157.
10. Kavanagh J., Jackson D.J., Kent B.D. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):e20–e27.
11. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403–1406.

12. Chang T.S., Lemanske R. F. Jr, Guilbert T.W. et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152–156.
13. Amin P., Levin L., Epstein T. et al. Optimum predictors of childhood asthma: Persistent wheeze or the Asthma Predictive Index? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):709–715.
14. Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Holgate S. T. et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003;22(5):767–771.
15. Caudri D., Wijga A., A. Schipper C. M. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903–910.e7.
16. Pescatore A. M., Dogaru C. M., Duembgen L. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):111–118.e13.
17. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. и др. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 3. С. 70–76. DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76.
18. Савенкова Н.Д. Прогноз риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2020. 24 с.
19. Самигуллина Н.В. Совершенствование диагностики бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.
20. Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 82–88.
21. Kreißl S., Hendler S., Akmatov M.K. et al. Reduced exhaled breath condensate pH and severity of allergic sensitization predict school age asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1570–1577.
22. Guo J., Zhu W., Wang H. et al. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: A prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:38.
23. Wang R., Simpson A., Custovic A. et al. Individual risk assessment tool for school-age asthma prediction in UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(3):292–298.
24. Bonato M., Bazzan E., Snijders D. et al. Clinical and pathologic factors predicting future asthma in wheezing children. A longitudinal study. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59(4):458–466.
25. Zhang Y., Zhou C., Liu J. et al. A new index to identify risk of multi-trigger wheezing in infants with first episode of wheezing. *J Asthma.* 2014;51(10):1043–1048.
26. Vial Dupuy A., Amat F., Pereira B. et al. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: The persistent asthma predictive score. *J Asthma.* 2011;48(10):1015–1021.
27. Amat F., Vial A., Pereira B. et al. Predicting the long-term course of asthma in wheezing infants is still a challenge. *ISRN Allergy.* 2011;2011:493624.
28. Matricardi P.M., Illi S., Grüber C. et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J.* 2008;32(3):585–592.
29. Sherriff A., Peters T.J., Henderson J. et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473–1484.
30. Li J., Tiwari A., Mirzakhani H. et al. Circulating MicroRNA: Incident Asthma prediction and vitamin D effect modification. *J Pers Med.* 2021;11(4):307.
31. Katayama S., Stenberg Hammar K., Krjutškov K. et al. Acute wheeze-specific gene module shows correlation with vitamin D and asthma medication. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901330.
32. Hyvärinen M. K., Kotaniemi-Syrjänen A., Reijonen T.M. et al. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1): 96–103.
33. Reubsæet L.L., Meerding J., de Jager W. et al. Plasma chemokines in early wheezers predict the development of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1039–1040.
34. Smolinska A., Klaassen E.M., Dallinga J.W. et al. Profiling of volatile organic compounds in exhaled breath as a strategy to find early predictive signatures of asthma in children. *PLoS One.* 2014;9(4):e95668.
12. Chang T.S., Lemanske R. F. Jr, Guilbert T.W. et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152–156.
13. Amin P., Levin L., Epstein T. et al. Optimum predictors of childhood asthma: Persistent wheeze or the Asthma Predictive Index? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):709–715.
14. Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Holgate S. T. et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003;22(5):767–771.
15. Caudri D., Wijga A., A. Schipper C. M. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903–910.e7.
16. Pescatore A. M., Dogaru C. M., Duembgen L. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):111–118.e13.
17. Shakhova N.V., Kamal'tynova E.M., Kashinskaya T.S. et al. Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(3):70–76. DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76. (In Russian).
18. Savenkova N.D. Prognoz riska razvitiia bronkhialnoi astmy u detei s bronkhoostrukturnym sindromom. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Astrakhan; 2020. 24 p. (In Russian).
19. Samigullina N.V. Sovershenstvovanie diagnostiki bronkhialnoi astmy u detei na ambulatornom etape. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Moscow; 2019. 24 p. (In Russian).
20. Mizemitskiy Yu.L., Pavlenko V.A., Melnikova I.M. Clinical and functional criteria for predicting asthma in infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(4):82–88. (In Russian).
21. Kreißl S., Hendler S., Akmatov M.K. et al. Reduced exhaled breath condensate pH and severity of allergic sensitization predict school age asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1570–1577.
22. Guo J., Zhu W., Wang H. et al. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: A prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:38.
23. Wang R., Simpson A., Custovic A. et al. Individual risk assessment tool for school-age asthma prediction in UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(3):292–298.
24. Bonato M., Bazzan E., Snijders D. et al. Clinical and pathologic factors predicting future asthma in wheezing children. A longitudinal study. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59(4):458–466.
25. Zhang Y., Zhou C., Liu J. et al. A new index to identify risk of multi-trigger wheezing in infants with first episode of wheezing. *J Asthma.* 2014;51(10):1043–1048.
26. Vial Dupuy A., Amat F., Pereira B. et al. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: The persistent asthma predictive score. *J Asthma.* 2011;48(10):1015–1021.
27. Amat F., Vial A., Pereira B. et al. Predicting the long-term course of asthma in wheezing infants is still a challenge. *ISRN Allergy.* 2011;2011:493624.
28. Matricardi P.M., Illi S., Grüber C. et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J.* 2008;32(3):585–592.
29. Sherriff A., Peters T.J., Henderson J. et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473–1484.
30. Li J., Tiwari A., Mirzakhani H. et al. Circulating MicroRNA: Incident Asthma prediction and vitamin D effect modification. *J Pers Med.* 2021;11(4):307.
31. Katayama S., Stenberg Hammar K., Krjutškov K. et al. Acute wheeze-specific gene module shows correlation with vitamin D and asthma medication. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901330.
32. Hyvärinen M. K., Kotaniemi-Syrjänen A., Reijonen T.M. et al. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1): 96–103.
33. Reubsæet L.L., Meerding J., de Jager W. et al. Plasma chemokines in early wheezers predict the development of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1039–1040.
34. Smolinska A., Klaassen E.M., Dallinga J.W. et al. Profiling of volatile organic compounds in exhaled breath as a strategy to find early predictive signatures of asthma in children. *PLoS One.* 2014;9(4):e95668.

35. Carraro S., Bozzetto S., Giordano G. et al. Wheezing preschool children with early-onset asthma reveal a specific metabolomic profile. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):375–382.
36. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013;68(4):531–538.
37. Li J., Wu J., Liu H. et al. A pilot study to evaluate the role of circulation CD4⁺CCR6⁺CRTh2⁺ cell in predicting risk of asthma in wheezing children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):263.
38. Kim C. K., Kim J. T., Kang H. et al. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1409–1414.
39. Caudri D., Wijga A. H., Hoekstra M. O. et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010;65(9):801–807.
40. Shores D. R., Everett A. D. Children as Biomarker Orphans: Progress in the field of pediatric biomarkers. *J Pediatr.* 2018;193:14–20.e31.
41. Соболюк Н. В., Гапоненко В. П., Бочанцев С. В. и др. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 5. С. 452–456. DOI 10.15690/vsp.v15i5.1619.
42. Шахова Н. В. Периостин – биомаркер бронхиальной астмы // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18, № 5. С. 339–345. DOI 10.15690/vsp.v18i5.2056.
43. Kii I., Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(23):4269–4277.
44. Barbato A., Turato G., Baraldo S. et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):975–981.
45. Saglani S., Payne D. N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):858–864.
46. Berankova K., Uhlik J., Honkova L. et al. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):136–142.
47. Christie P. E., Jonas M., Tsai C. H. et al. Increase in laminin expression in allergic airway remodelling and decrease by dexamethasone. *Eur Respir J.* 2004;24(1):107–115.
48. Blanchard C., Mingler M. K., McBride M. et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):289–296.
49. Sehra S., Yao W., Nguyen E. T. et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2011;186(8):4959–4966.
50. Song J. S., You J. S., Jeong S. I. et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015;70(6):674–681.
51. Guvenir H., Buyuktiryaki B., Kulhas Celik I. et al. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):77–85.
52. Anderson H. M., Lemanske R. F. Jr, Arron J. R. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790–796.
53. Amin K., Janson C., Sev us L. et al. Uncoordinated production of Laminin-5 chains in airways epithelium of allergic asthmatics. *Respir Res.* 2005;6(1):110.
54. Prabhala P., Wright D. B., Robbe P. et al. Laminin α 4 contributes to airway remodeling and inflammation in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317(6):L768–L777.
35. Carraro S., Bozzetto S., Giordano G. et al. Wheezing preschool children with early-onset asthma reveal a specific metabolomic profile. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):375–382.
36. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013;68(4):531–538.
37. Li J., Wu J., Liu H. et al. A pilot study to evaluate the role of circulation CD4⁺CCR6⁺CRTh2⁺ cell in predicting risk of asthma in wheezing children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):263.
38. Kim C. K., Kim J. T., Kang H. et al. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1409–1414.
39. Caudri D., Wijga A. H., Hoekstra M. O. et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010;65(9):801–807.
40. Shores D. R., Everett A. D. Children as Biomarker Orphans: Progress in the field of pediatric biomarkers. *J Pediatr.* 2018;193:14–20.e31.
41. Sobotyuk N. V., Gaponenko V. P., Bochantsev S. V. et al. Potential role of serum periostin in the early detection of bronchial asthma in children. *Current Pediatrics.* 2016;15(5):452–456. DOI 10.15690/vsp.v15i5.1619. (In Russian).
42. Shakhova N. V. Periostin as a Biomarker of Bronchial Asthma. *Current Pediatrics.* 2019;18(5):339–345. DOI 10.15690/vsp.v18i5.2056. (In Russian).
43. Kii I., Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(23):4269–4277.
44. Barbato A., Turato G., Baraldo S. et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):975–981.
45. Saglani S., Payne D. N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):858–864.
46. Berankova K., Uhlik J., Honkova L. et al. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):136–142.
47. Christie P. E., Jonas M., Tsai C. H. et al. Increase in laminin expression in allergic airway remodelling and decrease by dexamethasone. *Eur Respir J.* 2004;24(1):107–115.
48. Blanchard C., Mingler M. K., McBride M. et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):289–296.
49. Sehra S., Yao W., Nguyen E. T. et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2011;186(8):4959–4966.
50. Song J. S., You J. S., Jeong S. I. et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015;70(6):674–681.
51. Guvenir H., Buyuktiryaki B., Kulhas Celik I. et al. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):77–85.
52. Anderson H. M., Lemanske R. F. Jr, Arron J. R. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790–796.
53. Amin K., Janson C., Sev us L. et al. Uncoordinated production of Laminin-5 chains in airways epithelium of allergic asthmatics. *Respir Res.* 2005;6(1):110.
54. Prabhala P., Wright D. B., Robbe P. et al. Laminin α 4 contributes to airway remodeling and inflammation in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317(6):L768–L777.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. Б. Павлинова – доктор медицинских наук, профессор.

В. П. Гапоненко – ассистент, аспирант.

Е. Э. Шлыкова – заместитель главного врача по медицинской части.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

E. B. Pavlinova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

V. P. Gaponenko – Assistant Professor, Postgraduate.

E. E. Shlykova – Deputy Chief Medical Officer in Medical Field.

АНАЛИЗ ВЕДУЩИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Диана Анатольевна Вишняк¹, Ирина Юрьевна Добрынина²,
Ольга Леонидовна Арямкина³, Анна Евгеньевна Маркова⁴,
Юрий Рудольфович Шахназарян⁵

^{1,2,3,4,5}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{1,2}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

¹Diana100187@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>

²diu_surgut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

³arjam56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

⁴missis.ane4k@yandex.ru

⁵yu.shahnazaryan@yandex.ru

Аннотация. Цель – провести анализ эпидемиологической ситуации по сахарному диабету, включая его осложнения и исходы, у взрослого населения в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре на 01.01.2022 по базе данных регионального компонента Федерального регистра сахарного диабета за 2021 г. Установлено, что ведущие эпидемиологические показатели сахарного диабета в округе во многом соответствуют общемировым и общероссийским тенденциям и темпам, ведущими микроангиопатическими осложнениями сахарного диабета являются диабетическая полинейропатия наряду с диабетической ретинопатией и нефропатией. Мониторинг ведущих клинико-демографических показателей сахарного диабета способствует оптимизации и планированию оказания медицинской помощи населению региона, принятию решений по профилактике сахарного диабета (первичной, вторичной), логистике и маршрутизации больных, усовершенствованию подходов к скринингу и ранней диагностике.

Ключевые слова: сахарный диабет, эпидемиология, пандемия, регистр больных сахарным диабетом

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Для цитирования: Вишняк Д. А., Добрынина И. Ю., Арямкина О. Л., Маркова А. Е., Шахназарян Ю. Р. Анализ ведущих эпидемиологических показателей сахарного диабета среди взрослого населения северного региона // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 24–31. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-24-31.

Original article

AN ANALYSIS OF THE LEADING EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF DIABETES MELLITUS AMONG THE ADULT POPULATION OF THE NORTHERN REGION

Diana A. Vishnyak¹, Irina Yu. Dobrynina², Olga L. Aryamkina³,
Anna E. Markova⁴, Yuri R. Shakhnazaryan⁵

^{1,2,3,4,5}Surgut State University, Surgut, Russia

^{1,2}Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

¹Diana100187@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>

²diu_surgut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

³arjam56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

⁴missis.ane4k@yandex.ru

⁵yu.shahnazaryan@yandex.ru

Abstract. The study aims to analyze epidemiological situation for diabetes mellitus, with its complications and outcomes, in the adult population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra by January 1, 2022. The analysis is conducted on the basis of the regional component of the Federal Register using diabetes mellitus data for 2021. It is determined that leading epidemiological indicators of diabetes mellitus in the region correspond to global and Russian trends and pace. Diabetic polyneuropathy, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy are leading microangiopathic complications in diabetes mellitus. Monitoring of leading clinical and demographical indicators

of diabetes mellitus allows for optimization and planning of medical care for the region's population, decision-making in primary and secondary preventive care of diabetes mellitus, patient logistics and routing, and advancing of screening and early diagnosis approaches.

Keywords: diabetes mellitus, epidemiology, pandemic, register of patients with diabetes mellitus

Code: 3.1.18. Internal Diseases.

For citation: Vishnyak D.A., Dobrynina I.Yu., Aryamkina O.L., Markova A.E., Shakhnazaryan Yu.R. An analysis of the leading epidemiological indicators of diabetes mellitus among the adult population of the Northern region. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023;16(3):24–31. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-24-31.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – ведущее социально значимое хроническое неинфекционное заболевание, отнесенное по распространенности к пандемии XXI в. В ноябре 2021 г. эксперты Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) установили, что количество пациентов с СД в мире составляет 537 млн. Эта цифра на 16 % превышает данные 2019 г. (74 млн). По прогнозам IDF, количество больных СД в мире к 2020 г. достигнет 643 млн, а к 2045 г. этот показатель увеличится в 1,22 раза и будет равен 783 млн, т.е. согласно среднесрочному прогнозу данным заболеванием будет страдать каждый восьмой взрослый. Планируемый прирост числа больных СД ожидается на уровне 46 %, что более чем вдвое выше расчетного прироста населения в целом (20 %) за тот же период. Кроме того, по мнению экспертов IDF, регистрируется поздняя диагностика СД почти в половине наблюдений ($n = 240\,000\,000$; 44,7%) [1].

В Российской Федерации также отмечен неуклонный рост распространенности СД. За 5-летний период с 2016 по 2021 гг. численность пациентов с СД 1-го типа (СД 1) увеличилась в 1,07 раз – с 168,7 до 180,9 в пересчете на 100 000 населения, а СД 2-го типа (СД 2) в 1,16 раз – с 2 709,4 до 3 022,1 соответственно [1].

Если исключить риски смертности, связанные с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, причиной смерти у 6,7 млн взрослого населения в 2021 г., по оценкам IDF, явился СД и его осложнения – это 12,2 % глобальной смертности от всех причин [1].

С целью оптимизации подходов к оценке эпидемиологических параметров при СД в РФ в XX–XXI вв. в стране формируется группа социально значимых заболеваний, объединенных в Федеральную целевую программу (ФЦП) «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы», второй этап которой утвержден в 2006 г. (Постановление Правительства Российской Федерации от 10.05.2007 № 280), в которую вошел и СД. В рамках ФЦП по разделу «Сахарный диабет» были организованы центры борьбы с СД и Федеральный регистр пациентов с СД (ФР СД), который был переведен в онлайн-формат. Благодаря ведению ФР СД сегодня мы имеем представление об эпидемиологической ситуации по данному заболеванию, течению и осложнениям болезни, а также о потребностях в лечебно-диагностической помощи и в заместительной фармакотерапии, обеспеченности кадрами в регионах и в стране в целом.

Получены данные об особенностях заболеваемости и болезненности в регионах страны, которые разнятся между собой. Вариативность эпидемиологической ситуации в регионах можно объяснить особенностями питания и образа жизни людей, эт-

ническими и генетическими различиями, а также организационными мероприятиями в различных субъектах Российской Федерации. Медицинская помощь, оказываемая населению России, отличается по оценке факторов риска развития заболевания, проводимым диспансеризациям, различиям в подходах к скринингу и ранней диагностике СД, а также мероприятиям по вопросам статистики, логистики и маршрутизации пациентов. Особенно это актуально для лиц, проживающих в отдаленных регионах РФ [2, 3].

Опыт работы за период 2020–2021 гг. во время пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 показал преимущества регистра как системы непрерывного мониторинга СД в режиме реального времени [4].

Динамика эпидемиологической ситуации по СД в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО-Югра) за последние годы во многом повторяет общемировые тенденции. Анализ эпидемиологических показателей СД на основе официальной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и передаваемых в Департамент здравоохранения (ДЗ) региона и в ФР СД, позволяет обеспечить всестороннюю оценку картины по СД в регионе [5, 6].

Цель – провести анализ эпидемиологической ситуации по СД у взрослого населения ХМАО-Югры, включая анализ его осложнений и исходов, по данным на 01.01.2022.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были проанализированы параметры клинической эпидемиологии. Объектом исследования явилась база данных больных СД на 01.01.2022, включенных в региональный компонент ФР СД в ХМАО-Югре за 2021 г., и данные официальной отчетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения». В 2021 г. в окружной регистр СД поступала информация из 65 медицинских организаций ХМАО-Югры. Анализу были подвергнуты данные взрослого населения округа – лица старше 18 лет согласно классификации по возрастам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

За 2010–2021 гг. изучены средневзвешенные параметры заболеваемости СД в регионе в сравнительном аспекте для определения его места среди населения ХМАО-Югры. Оценены данные годовых статистических отчетов (форма № 12), деперсонифицированная база данных ФР СД (требования ФЗ № 152 «О персональных данных» от 27.07.2006). Расчет показателей распространенности и заболеваемости СД был прове-

ден с использованием данных численности населения ХМАО-Югры Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный этап позволил уточнить заболеваемость СД в целом в регионе в сравнении с заболеваемостью на сопряженных территориях – в Тюменской области (ТО), Уральском федеральном округе

(УрФО), а также в РФ. Анализ среднелетних параметров заболеваемости СД был проведен на основании данных из сборников статистических материалов по заболеваемости взрослого населения России в 2012–2018 гг., опубликованных на сайте Министерства здравоохранения РФ [8]. Заболеваемость СД в целом свидетельствует о более высоких показателях в ХМАО-Югре по сравнению с другими прилегающими территориями (рис. 1).

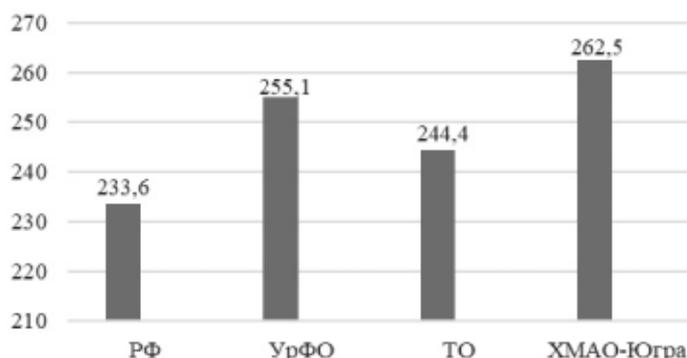


Рис. 1. Заболеваемость сахарным диабетом (в пересчете на 100 тыс. населения)

Примечание: составлено по [8].

При сравнении заболеваемости СД в целом на 100 000 жителей в РФ, УрФО, ТО и ХМАО-Югре на долю СД 2 приходится 219 – 239,9 – 232,6 – 249,2 соответственно; СД 1 распространен в 16 – 16,8 – 20,7 –

19,7 раз реже СД 2 в соответствии с уровнем заболеваемости, представленном на рис. 2. У больных ХМАО-Югры преобладает СД 2 (рис. 1–2).

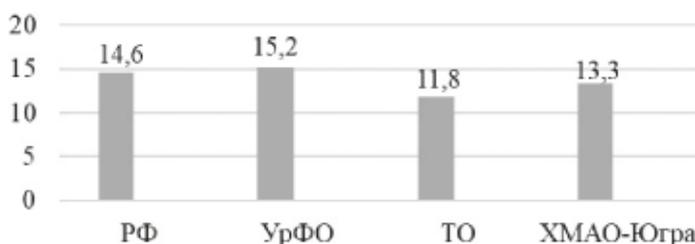


Рис. 2. Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (в пересчете на 100 тыс. населения)

Примечание: составлено по [8].

Общее количество взрослых пациентов с СД в ХМАО-Югре, состоящих на диспансерном учете и включенных в ФР СД на 01.01.2022, составило 65 835 человек: 0,04% от всего населения РФ (5 226 в пересчете на 100 000 населения) или 3,9% от населения региона (38,7 в пересчете на 1 000 населения), что превышает показатели 2016 г. на 8 733 (57 102 и 3 510 на 100 000 населения) (рис. 3–4). Пациентов с СД 1 среди них было только 3,9% (n = 2 558) (203 на 100 000 населения РФ; 1,5 на 1 000 населения ХМАО-Югры), тогда как ультимативное большинство пришлось на долю пациентов с СД 2 – 93,9% (n = 61 835) (4909 на 100 000 населения РФ; 36,3 на 1 000 населения ХМАО-Югры), другие типы СД – 2,2% (n = 1 442). К когорте «другие типы СД» отнесены: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – 314 человек (24,9 на 100 000 населения РФ; 0,2 на 1 000 населения ХМАО-Югры), нарушение гликемии натощак (НГН) – 396 человек (31,4 на 100 000 населения РФ; 0,2 на 1 000 населения ХМАО-Югры), гестационный

СД – 550 человек (43,6 на 100 000 населения РФ; 0,3 на 1 000 населения ХМАО-Югры), другие типы СД – 182 человек (14,4 на 100 000 населения РФ; 0,1 на 1 000 населения ХМАО-Югры).

Отмечено увеличение распространенности всех типов СД в ХМАО-Югре за 2021 г., однако преимущественный рост обусловлен выявлением СД 2, что соответствует мировым тенденциям по диагностике и распространению СД, а также прогнозам ВОЗ и IDF. Распространенность СД 1 в среднем в РФ имеет различия между регионами нашей страны при большей распространенности СД 1 в северо-западных регионах. Отмечена также выраженная вариабельность между регионами по распространенности СД 2 [2].

Окружной показатель заболеваемости СД в 2021 г. составил 4 641 (368,46 на 100 000 населения РФ; 2,8 на 1 000 населения ХМАО-Югры), из них с СД 1 – 53 человека (4,21 на 100 000 населения РФ; 0,03 на 1 000 населения ХМАО-Югры), с СД 2 – 4 233 человека (336,06 на



Рис. 3. Распространенность сахарного диабета в ХМАО-Югре в 2016 г. и в 2021 г. (на 100 тыс. населения)

Примечание: составлено по [3], данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

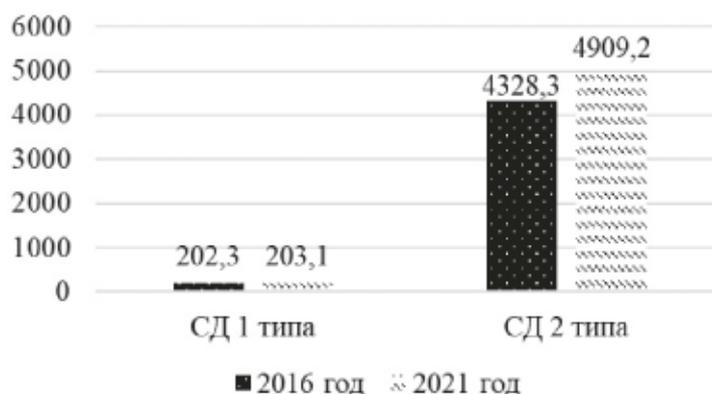


Рис. 4. Распространенность сахарного диабета 1-го и 2-го типа в ХМАО-Югре в 2016 г. и в 2021 г. (на 100 тыс. населения)

Примечание: составлено по [3], данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

100 000 населения РФ; 2,5 на 1 000 населения ХМАО-Югры). Заболеваемость в группе «другие типы» СД: НТГ – 28 человек (2,22 на 100 000 населения РФ; 0,02 на 1 000 населения ХМАО-Югры), НГН – 77 человек (6,11 на 100 000 населения РФ; 0,05 на 1 000 населения ХМАО-Югры), гестационный СД – 230 человек (18,26

на 100 000 населения РФ; 0,1 на 1 000 населения ХМАО-Югры), другие типы СД – 20 человек (1,59 на 100 000 населения РФ; 0,01 на 1 000 населения ХМАО-Югры). В регионе отмечена глобальная общемировая тенденция к росту заболеваемости СД. В 2016 г. данный показатель был равен 3 617 (221 на 100 000 населения) (рис. 5).

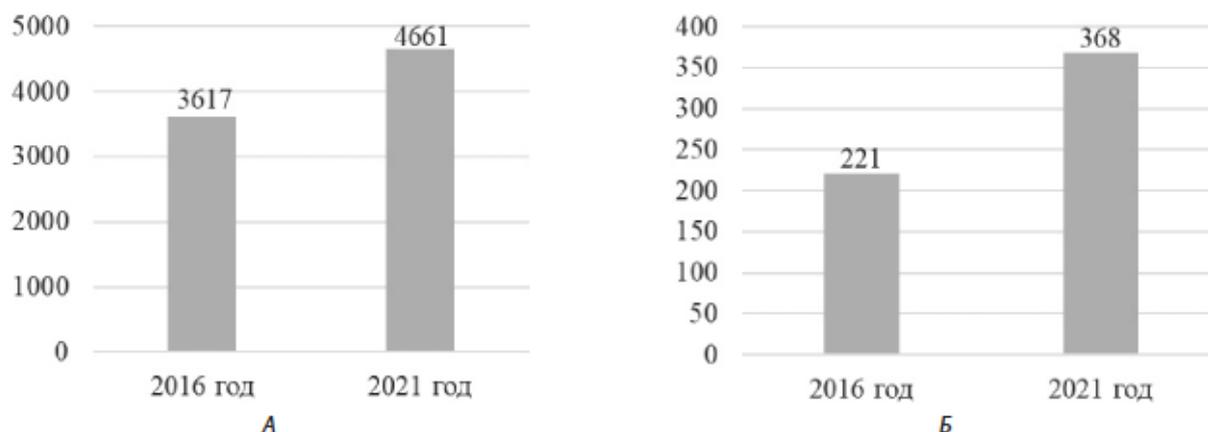


Рис. 5. Динамика заболеваемости сахарного диабета 2-го типа в ХМАО-Югре за пятилетний период (А – абсолютные значения, Б – на 100 тыс. населения)

Примечание: составлено по [2, 3], данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

Аналогичная динамика наблюдается и в РФ. С 2016 г. отмечается ежегодный прирост более 300 тыс. новых пациентов с СД 2 и 10–15 тыс. пациентов с СД 1 [2]. При этом, по данным общероссийской статистики, в 2020 г. отмечено снижение выявления новых случаев заболевания на 1/5 при СД 1 (-20,9%) и на 1/3

при СД 2 (-35,3%) в сравнении с 2016 г. Такие изменения могут быть объяснены особенностями работы лечебно-профилактических учреждений в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, самоизоляции пациентов. Отсутствие возможности полноценной и своевременной диагностики впервые выявленного

СД приводит к отсутствию или потере гликемического контроля и, как следствие, к развитию макро- и микроангиопатических и других осложнений СД [2]. По данным ФР СД, в РФ в 2020 г. отмечены довольно большие различия в показателях заболеваемости СД в регионах. Не исключено, что это связано с особенностями организации оказания медицинской помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, а также деятельностью по скринингу и раннему выявлению СД у лиц, составляющих группу риска.

Анализ гендерных характеристик показал, что среди пациентов с СД 2, другими типами СД, а также

в общей структуре больных СД превалирует женский пол. Мужчин регистрируется больше при СД 1. Соотношение мужчин и женщин с СД в ХМАО-Югре составило: при СД 1 – 1,8:1; при СД 2 – 1:2; другие типы СД – 1:3,7. На долю СД 1 пришлось 55,7% мужчин (n = 1663) и 44,3% женщин (n = 895). При СД 2 – 35,5% мужчин (n = 20473) и 64,5% женщин (n = 41362), другие типы СД – 21,0% мужчин (n = 304) и 79,0% женщин (n = 1138) (рис. 6). Таким образом, женщины в северном регионе в 1,9 раз чаще страдают СД.

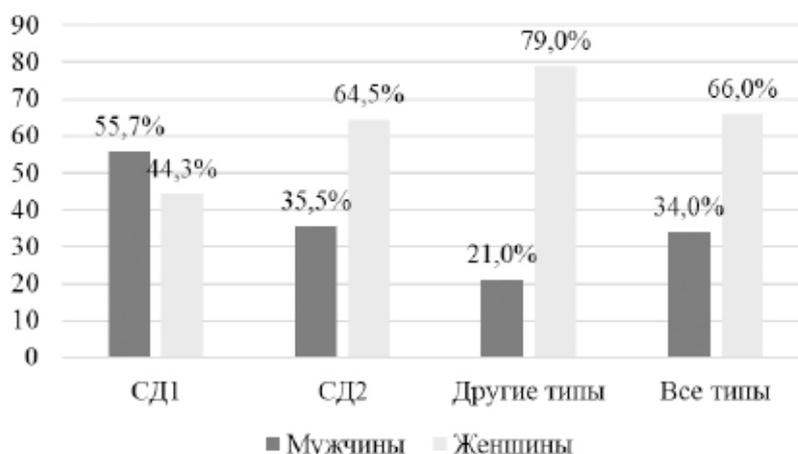


Рис. 6. Распределение пациентов с сахарным диабетом в ХМАО-Югре по гендерному признаку

Примечание: составлено по данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

Возрастное распределение пациентов с СД в ХМАО-Югре также отражает общероссийские тенденции. Наибольшее количество пациентов с СД 1 находится в возрастной группе 30–39 лет (28,3%, n = 735). С возрастом количество пациентов с СД 1 прогрессивно уменьшается: 18–29 лет – 21,3%, n = 536; 40–49 – 23,8%,

n = 610; 50–59 – 13,8%, n = 293 (рис. 7). При СД 2 отмечено постепенное увеличение больных начиная с 50 лет, тогда как рост числа таких пациентов, по данным РФ, наблюдается с 30-летнего возрастного рубежа [2]. Пик распространенности СД 2 в ХМАО-Югре приходится на возраст 60–69 лет – 42,2% (n = 26083) (рис. 7).

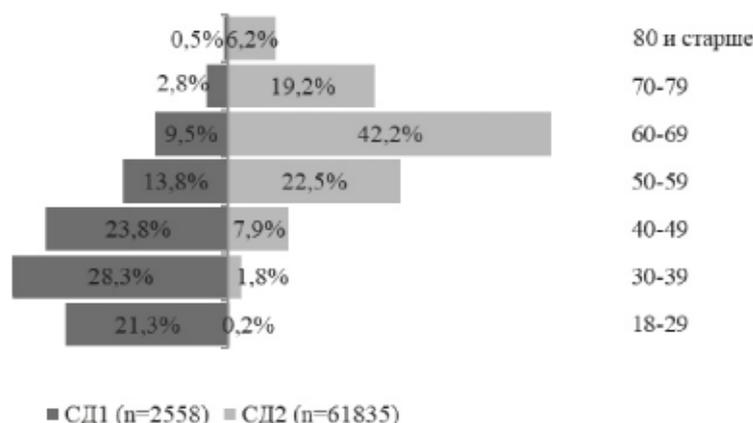


Рис. 7. Возрастные характеристики пациентов с сахарным диабетом в ХМАО-Югре

Примечание: составлено по данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

В 2021 г. в ХМАО-Югре, по данным ФР СД на 01.01.2022, зарегистрировано 1610 случаев смерти пациентов от СД (127,8 на 100 000 населения РФ; 1 на 1 000 населения ХМАО-Югры), в том числе от СД 1: 3,1/100 тыс. населения РФ или 0,02/1 000 населения ХМАО-Югры (1,5% от всего населе-

ния страны, n = 39); от СД 2: 123,22/100 тыс. населения или 1,0/1 000 населения ХМАО-Югры (2,5% от всего населения страны, n = 1552); другие типы СД: 0,1/100 тыс. населения или 0,01/1 000 населения ХМАО-Югры (1,3% от всего населения страны, n = 19).

Ведущей причиной смерти пациентов с СД продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания [9]. Основной причиной смерти больных СД являются: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также острые сердечно-сосудистые события (тромбоэмболия легочной артерии, нарушения ритма, внезапная сердечно-сосудистая смерть, отек мозга, кардиогенный шок), нарушения мозгового кровообращения (НМК), инфаркт миокарда (ИМ). Данные состояния в трети случаев (36,1%) стали причиной смерти населения ХМАО-Югры с СД в 2021 г. Среди причин смерти, не связанных с СД, в прошедшем году в лидеры попала новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 – 25,3%. Третье место в ХМАО-Югре по-прежнему занимают онкологические заболевания (12,3%). Подобное распределение причин в структуре смертности пациентов с СД характерно и для РФ [2]. Непосредственно диабетические причины смерти, связанные с острыми и хроническими диабетическими осложнениями (комы, гангрены, терминальная стадия диабетического поражения почек, синдром диабетической стопы (СДС)), регистрируются в регионе значительно реже – суммарно 12,8% при СД 1 и 3,2% при СД 2.

Возраст летальности является определяющим фактором, который отражает успешность мер, направленных

на снижение смертности при СД. Средний возраст смерти при СД 1 в 2020 г. в РФ без учета пола составлял 53,2 года. Причинами смерти в пожилом и старческом возрасте являлись: старость и дегенеративные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, ИМ, онкологические заболевания и НМК. В молодом и среднем возрасте среди доминирующих причин летальности преобладали те, которые были связаны с неудовлетворительным контролем СД: диабетические комы, гипогликемические комы, инфекции, сепсис. Социальные факторы (злоупотребление алкоголем, суицид, травмы) также вносили свой вклад в структуру летальности больных с СД. Ведущие причины смертности при СД 2 в 2020 г. в РФ соответствуют таковым при СД 1. Возраст смерти от диабетических причин, как и при СД 1, был ниже среднего возраста смерти, наиболее «молодой возраст смерти» был также зарегистрирован в группе социальных причин [2, 10].

Средняя продолжительность жизни пациентов с СД 1 в ХМАО-Югре в 2021 г. составила 54,18 года, при СД 2 – 70,42 лет. Продолжительность жизни от начала заболевания при СД 1 была равна 20,24 годам, при СД 2 – 11,31 годам. Таким образом, фактическая продолжительность жизни пациентов с СД в ХМАО-Югре сопоставима со средними показателями в РФ, а также общей популяции без СД 2 (рис. 8).

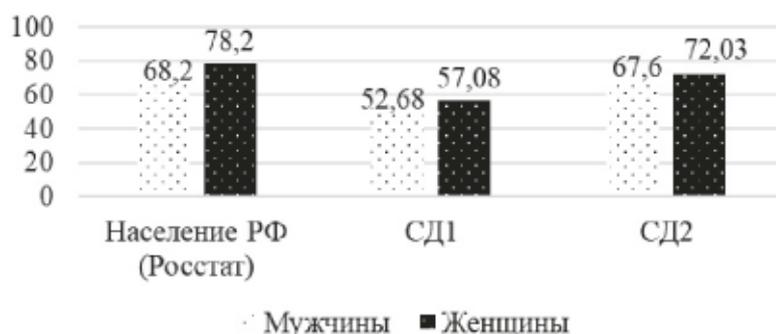


Рис. 8. Продолжительность жизни взрослого населения (Росстат, 2019 г., РФ и ФР СД, 2021 г., ХМАО-Югра)

Примечание: составлено по [10, 11].

Оценка ведущих эпидемиологических параметров СД среди населения округа, к которым относятся и распространенность осложнений СД, возможна с использованием ФР СД. Каждый третий пациент округа имеет микрососудистые осложнения: диабетическая полинейропатия (ДПНП) была отмечена у 44,85 и 28,95% пациентов с СД 1 и СД 2 соответственно; диабетическая нефропатия (ДН), хроническая болезнь почек – у 30,57 и 35,5% соответственно; диабетическая ретинопатия (ДР) – у 30,64 и 12,7% соответственно (рис. 9).

Стоит отметить, что среди всех микроангиопатических осложнений частота регистрации только ДН в федеральной популяции пациентов с СД 2 в 1,9 раз ниже, чем в окружной. В отношении остальных ведущих осложнений СД в округе отмечена тенденция аналогичная показателям в РФ. Это можно объяснить возросшим вниманием к заболеваниям почек, актуализацией нефрологической патологии, а также своевременной диагностикой данного осложнения в округе, тогда как в стране и в мире до сих пор имеет место гиподиагностика заболеваний почек, в частности ХБП,

а также низкая нефронастороженность. В 2021 г. макрососудистые осложнения СД, по данным ФР СД, регистрировались с меньшей частотой, ИМ был детектирован у 0,91% пациентов при СД 1 и 3,22% – при СД 2, федеральные показатели регистрации данного осложнения в 2020 г. составили 1 и 3,5% соответственно [2]. Однако стоит учитывать, что данная статистика зависит от ряда параметров. Например, отсутствие углубленного обследования может привести к недооцененным данным того или иного осложнения, так как в регистре фиксируются только верифицированные диагнозы [12]. Так, при активном скрининге, по данным Диамодуля, частота сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5–2 раза выше, несмотря на тенденции к положительной динамике, по сравнению с периодом выездов в 2000-х гг. в рамках ФЦП [12]. За последние годы отмечается положительная динамика уменьшения частоты терминальных стадий диабетической ретинопатии (слепоты) и ХБП (диализ), а также доли высоких ампутаций [13]. Частота ампутаций нижних конечностей за отчетный период 2021 г. в ХМАО-Югре среди пациентов с СД 1 составила 0,8%, при СД 2 –

0,38 %, регистрация терминальной почечной недостаточности при СД 1 среди взрослого населения ХМАО-Югры в 2021 г. была равна 1,17 %, при СД 2 – 0,16 %.

Клинико-демографические параметры пациентов с СД в ХМАО-Югре представлены в таблице.

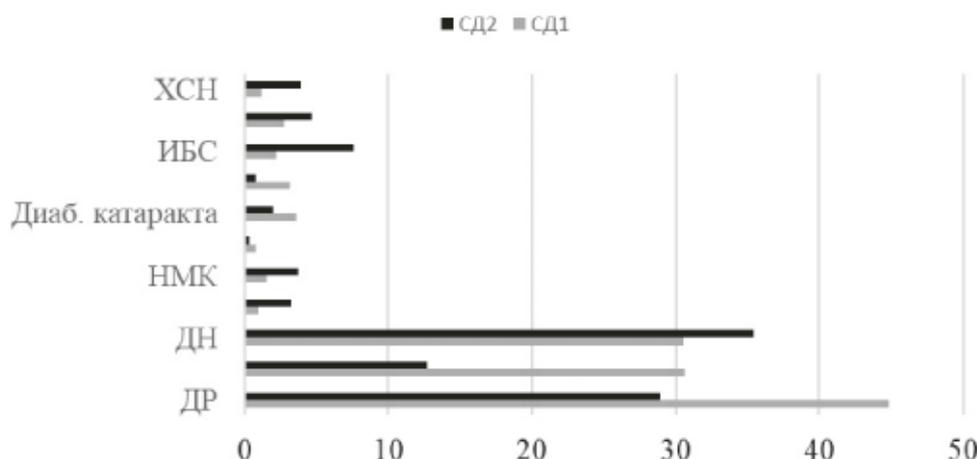


Рис. 9. Распределение частоты ведущих осложнений при СД 1-го и 2-го типа в ХМАО-Югре:

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СДС – синдром диабетической стопы; НМК – нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ДН – диабетическая нефропатия; ДПНП – диабетическая полинейропатия; ДР – диабетическая ренопатия

Примечание: составлено по данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

Таблица

Клинико-демографические показатели в ХМАО-Югре по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом на 01.01.2022*

Параметр	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Средний возраст, лет	34,7	62,7
Возраст старше 60 лет	8,95 %	66,64 %
Средняя длительность СД, лет	11,77	8,04
Длительность СД более 10 лет	48,61 %	36,27 %
Средний HbA1c	8,35 %	7,52 %
Индекс массы тела > 30 кг/м ²	12,32 %	67,86 %
Средняя продолжительность жизни (фактическая), лет	54,49	70,42

Примечание: * – население ХМАО-Югры на 01.01.2022 1 702 452 чел., из них городское – 1 578 700 чел., сельское – 123 752 чел. Составлено по [12], данным Федерального регистра пациентов с СД в ХМАО-Югре на 01.01.2022.

Мониторинг ведущих клинико-демографических показателей СД в округе и в РФ обеспечивает постоянная актуализация баз данных ФР СД в онлайн-режиме. Это способствует оптимизации и планированию оказания медицинской помощи населению РФ и региона, а также помогает в принятии решений по профилактике СД (первичной, вторичной), логистике и маршрутизации больных, усовершенствованию подходов к скринингу и ранней диагностике СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведущие эпидемиологические показатели заболевания сахарным диабетом в ХМАО-Югре на 01.01.2022 во многом соответствуют обще-

мировым и общероссийским тенденциям и темпам, признанным и представляемым ВОЗ, IDF, Российской ассоциацией эндокринологов. Отмечен неуклонный рост распространенности и заболеваемости СД, при этом без регистрации выраженных темпов регрессии показателей летальности. Ведущими микроангиопатическими осложнениями являются диабетическая полинейропатия наряду с диабетической ретинопатией и нефропатией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (дата обращения: 10.05.2023).
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221. DOI 10.14341/DM12759.
3. Гирш Я. В., Давиденко О. П. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация помощи больным с синдромом диабетической стопы на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 2. С. 99–107. DOI 10.14341/2072-0351-5846.
4. Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А. и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 1. С. 35–46. DOI 10.14341/probl12458.
5. Добрынина И. Ю., Карпин В. А. Заболеваемость сахарным диабетом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 51–55.
6. О мерах по совершенствованию ведения окружного регистра больных сахарным диабетом: приказ Департамента здравоохранения Ханты-мансийского автономного округа – Югры от 14.07.2014 № 572. URL: http://dzhmao.ru/company/prikazy/prikaz-departamenta-zdravookhraneniya-572-ot-14-07-2014/?sphrase_id=175727 (дата обращения: 10.05.2023).
7. Численность населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры на 01.01.2022. URL: https://72.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Население%20ХМАО_2022.pdf (дата обращения: 10.05.2023).
8. Статистический сборник. 2017 год. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 10.05.2023).
9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159.
10. Демографический ежегодник России. 2019. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207> (дата обращения: 10.05.2023).
11. Оценка численности постоянного населения по субъектам Российской Федерации на 1 января 2021 г. URL: https://www.gks.ru/bgd/free/b00_24/IssWWW.exe/Stg/d000/i000070r.htm (дата обращения: 10.05.2023).
12. Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 10. С. 4–13. DOI 10.26442/00403660.2019.10.000364.
13. Железнякова А. В., Викулова О. К., Серков А. А. и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 10. С. 39–44. DOI 10.26442/207515753.2020.10.200323.

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (accessed: 10.05.2023).
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. DOI 10.14341/DM12759. (In Russian).
3. Girsh Ya. V., Davidenko O. P. Epidemiological characteristics and organisation of care for patients with diabetic foot syndrome in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug–Yugra. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):99–107. DOI 10.14341/2072-0351-5846. (In Russian).
4. Shestakova M. V., Vikulova O. K., Isakov M. A. et al. Diabetes and COVID-19: Analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35–46. DOI 10.14341/probl12458. (In Russian).
5. Dobrynina I. Yu., Karpin V. A. Incidence of diabetes in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2018;(1):51–55. (In Russian).
6. Order of the Department of Healthcare of Russia of July 14, 2014 No. 572 "On Measures for Improving District Register Management of Patients with Diabetes Mellitus". URL: http://dzhmao.ru/company/prikazy/prikaz-departamenta-zdravookhraneniya-572-ot-14-07-2014/?sphrase_id=175727 (accessed: 10.05.2023). (In Russian).
7. Chislennost naseleniia Khanty-Mansiiskogo avtonomnogo okruga – lugry na 01.01.2022. URL: https://72.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Население%20ХМАО_2022.pdf (accessed: 10.05.2023). (In Russian).
8. 2017 statistical databook. Morbidity of adult population in 2017. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (accessed: 10.05.2023). (In Russian).
9. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: Prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russian).
10. The demographic yearbook of Russia. 2019. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207> (accessed: 10.05.2023). (In Russian).
11. Otsenka chislennosti postoiannogo naseleniia po subektam Rossiiskoi Federatsii na 1 ianvaria 2021 g. URL: https://www.gks.ru/bgd/free/b00_24/IssWWW.exe/Stg/d000/i000070r.htm (accessed: 10.05.2023). (In Russian).
12. Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: What has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4–13. DOI 10.26442/00403660.2019.10.000364. (In Russian).
13. Zheleznyakova A. V., Vikulova O. K., Serkov A. A. et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39–44. DOI 10.26442/20751753.2020.10.200323. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Д. А. Вишняк – кандидат медицинских наук, доцент.

И. Ю. Добрынина – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный эндокринолог Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

О. Л. Арямкина – доктор медицинских наук, профессор.

А. Е. Маркова – студент.

Ю. Р. Шахназарян – студент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

D. A. Vishnyak – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

I. Yu. Dobrynina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Visiting Endocrinologist of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra.

O. L. Aryamkina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

A. E. Markova – Student.

Yu. R. Shakhnazaryan – Student.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СКАЛЬП-ЛАКТАТ ТЕСТА В РАБОТУ СУРГУТСКОГО ОКРУЖНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева¹, Юрий Александрович Шерстюк²

^{1,2}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{1,2}Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

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

²sjuruk27@gmail.com[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3211-9546>

Аннотация. Цель – сравнить исходы родов 160 рожениц и их новорожденных детей в сроке гестации с 37 + 0 до 42 + 0 недель до и после внедрения в акушерскую практику скальп-лактата плода в качестве дополнительного инструмента диагностики гипоксии плода, в том числе 80 рожениц и 80 новорожденных в ретроспективном исследовании (до внедрения метода скальп-лактат теста) и 80 рожениц и 80 новорожденных в проспективном исследовании (после внедрения скальп-лактат теста). Результаты исследования показали снижение количества инструментальных методов родоразрешения, улучшение состояния и исходов детей, родившихся в тяжелой асфиксии, к году постнатальной жизни. После внедрения интранатального забора крови на уровень лактата в раннем неонатальном периоде у новорожденных с тяжелой асфиксией достоверно реже наблюдался патологический паттерн при записи амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии и степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии была ниже. При динамическом наблюдении в течение года большинство детей с тяжелой асфиксией статистически значимо не имели неврологических осложнений.

Ключевые слова: кардиотокография, скальп-тест, асфиксия, терапевтическая гипотермия

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Белоцерковцева Л. Д., Шерстюк Ю. А. Опыт внедрения скальп-лактат теста в работу Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, №3. С. 32–41. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-32-41.

Original article

IMPLEMENTING LACTATE SCALP TESTING IN PRACTICE OF SURGUT DISTRICT CLINICAL CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD HEALTH CARE

Larisa D. Belotserkovtseva¹, Yuri A. Sherstyuk²

^{1,2}Surgut State University, Surgut, Russia

^{1,2}Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care, Surgut, Russia

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

²sjuruk27@gmail.com[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3211-9546>

Abstract. The study aims to compare the outcomes of 160 labor cases and their infants born at gestational age from 37 + 0 to 42 + 0 weeks prior and following the implementation of fetal scalp testing into gynecological practice as an additional method to diagnose fetal hypoxia. The examination included a retrospective study of 80 women in labor and 80 newborns before the scalp test, and a prospective study of another 80 women in labor and 80 newborns after the test. The results of the study demonstrated a reduced number of instrumental deliveries and an improvement in the state and outcomes of newborns with severe asphyxia by the first postnatal year. After intranatal lactate blood sampling in the early neonatal period, newborns with severe asphyxia demonstrated a significantly reduced rate of pathological pattern when their amplitude-integrated electroencephalography was recorded, and their hypoxic-ischemic encephalopathy was lower as well. In 24 months of observation, there were no statistically significant neurological complications in most of the children with severe asphyxia.

Keywords: cardiotocography, scalp test, asphyxia, ctherapeutic hypothermia

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

3.1.21. Pediatrics.

For citation: Belotserkovtseva L.D., Sherstyuk Yu.A. Implementing lactate scalp testing in practice of Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023;16(3):32–41. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-32-41.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема здоровья детского населения никогда не теряет своей актуальности. К сожалению, по данным российской статистики, встречаемость болезней нервной системы у детей, достигших 1 года жизни, в 2020 г. выросла с 167 до 256 случаев на 1 000 детей [1]. Столь явный прирост заболеваемости требует применения мер его остановки. Любые заболевания лучше предотвращать, чем лечить. Для этого нужно обратиться в один из самых тяжелых периодов жизни ребенка – период родов. В это время даже здоровый доношенный плод может подвергнуться гипоксии разной степени тяжести. Следствием кислородного голодания станет повреждение или необратимая гибель клеток головного мозга. Такое повреждение приведет к появлению различных неврологических нарушений, а также к ухудшению прогноза для жизни и здоровья ребенка. Гипотонический тип поражения занимает 20% среди всей перинатальной патологии нервной системы [2]. Наиболее грозное осложнение после перенесенной асфиксии в родах – гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). Патогенез ГИЭ состоит из двух фаз: первичное и вторичное повреждение. При первичном повреждении клетки головного мозга повреждаются и погибают в момент воздействия асфиксии, вторичное наступает спустя 2–12 ч, когда активизируется фаза реоксигенации – реперфузия. Активизируется ряд патогенетических механизмов: глутаматного и кальциевого стресса, свободнорадикального повреждения, асептического воспалительного процесса, активации апоптоза, приводящих к увеличению объема нейронального повреждения [3]. Вышеперечисленные процессы, воз-

действующие на клетки головного мозга, могут привести к развитию детского церебрального паралича (ДЦП). Частота формирования ДЦП составляет 2–4 на 1 000 живых новорожденных детей. Среди недоношенных детей частота формирования ДЦП возрастает до 1%. В 2018 г. встречаемость ДЦП составляла 0,6 на 1 000 детей [1].

Инструментами для решения проблемы заболеваемости детского населения в столь раннем возрасте могут стать современные методы диагностики состояния плода. Оценка функционального состояния плода давно вошла в повседневную практику акушерско-гинекологического стационара. Благодаря техническим достижениям младенческая смертность в 2018 г. составила 5,1‰, что в 3 раза меньше данных за 2000 г., составляющих 15,3‰.

В современной клинической практике акушерско-гинекологического стационара используются 8 методов оценки состояния плода, принятых Международной федерацией акушеров-гинекологов. В их число входят аускультация, кардиотокография (КТГ), анализ крови из волосистой части головы плода (скальп-тест), стимуляция плода, ЭКГ плода STAN, компьютерный анализ КТГ, непрерывное измерение уровня pH и лактата, пульсовая оксиметрия [4–6].

Патогенетически кислородное голодание приводит к изменению пути получения энергии из глюкозы. При гипоксии выработка энергии менее эффективна, поскольку пируват под действием лактатдегидрогеназы расщепляется на лактат и никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺). Далее сам лактат накапливается, что приводит к развитию ацидоза [7] (рис. 1).

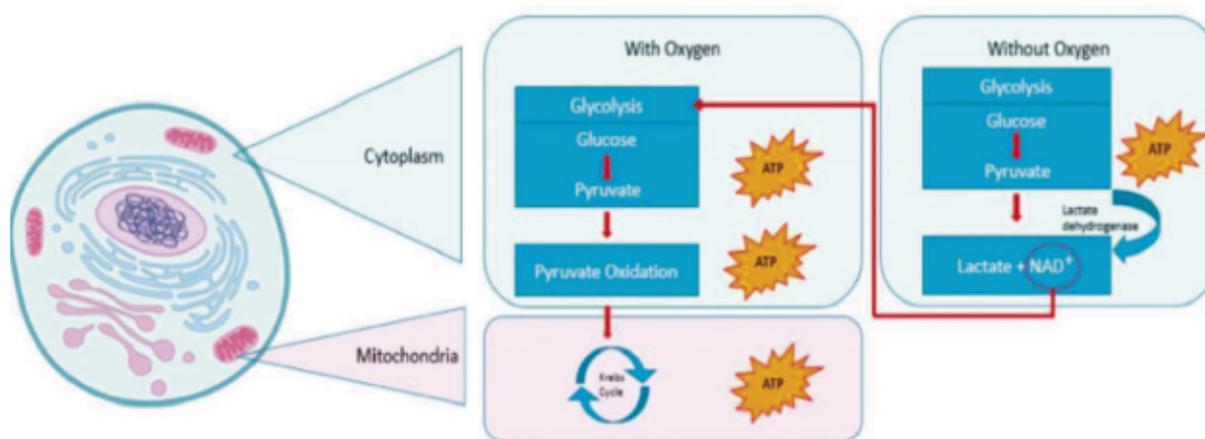


Рис. 1. Аэробный и анаэробный гликолиз

Примечание: составлено по [7].

На основании вышеописанного биохимического процесса немецким акушером-гинекологом Эрихом Залингом был разработан метод скальп-теста для определения уровня pH [6]. Эффективность метода была доказана корреляцией между уровнем pH капиллярной крови из головки плода и уровнем pH

пуповинной крови после рождения [8]. Ретроспективное исследование в течение 11 лет, включающее 1 502 родов, показало эффективность использования скальп-теста в сочетании с КТГ для диагностики гипоксии плода [9].

Сравнивающие ЭКГ плода STAN со скальп-тестом исследования показали некоторое превосходство при использовании скальп-теста. Было обнаружено, что до 10% случаев, когда регистрация ЭКГ плода STAN была нормальной, скальп-тест предполагал наличие ацидоза плода [10].

Сегодня метод скальп-теста был модернизирован для определения уровня лактата. Благодаря современным анализаторам забор капиллярной крови для определения уровня лактата можно проводить в родильном зале, требуется меньший объем крови и результат будет получен быстрее, чем при определении pH [11]. Зарубежными исследованиями были выявлены схожие неонатальные исходы при определении уровня pH и лактата из волосистой части головки плода [12].

Цель – сравнить исходы родов до и после внедрения в практику скальп-теста плода в качестве дополнительного инструмента диагностики гипоксии плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с использованием клинической базы Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства (президент, заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, проф. Л. Д. Белоцерковцева), кафедр Сургутского государственного университета – акушерства, гинекологии и перинатологии (заведующая кафедрой, заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, проф. Л. Д. Белоцерковцева), детских болезней (заведующий кафедрой, д-р мед. наук, проф. В. В. Мещеряков).

Для решения поставленных целей было обследовано 160 рожениц и их новорожденных в сроке гестации с 37 + 0 до 42 + 0 недель, в том числе: 80 рожениц и 80 их новорожденных – в ретроспективном исследовании (до внедрения скальп-лактат теста); 80 рожениц и 80 их новорожденных – в проспективном исследовании (после внедрения скальп-теста). Пациентки из ретроспективного и проспективного исследования были разделены на 4 группы.

Контрольная группа (1-я группа) – роженицы, течение беременности и родов которых не было осложнено; новорожденные были рождены в сроке гестации с 37 + 0 до 42 + 0 недель без признаков асфиксии: 28 человек – в ретроспективном, 41 человек – в проспективном исследовании.

Основная группа – роженицы без осложненного течения беременности, родоразрешенные в сроке гестации с 37 + 0 до 42 + 0 недель с признаками асфиксии различной степени тяжести у новорожденных: 52 человека – в ретроспективном, 39 человек – в проспективном исследовании. Все пациенты основной группы были поделены на группы:

2-я группа – роженицы без осложненного течения беременности, родоразрешенные в сроке гестации с 37 + 0 до 42 + 0 недель с асфиксией легкой степени тяжести у новорожденных: 12 человек – в ретроспективном, 22 человек – в проспективном исследовании.

3-я группа – роженицы без осложненного течения беременности, родоразрешенные в сроке гестации с 37 + 0 до 42 + 0 недель с асфиксией средней степени тяжести у новорожденных: 30 человек – в ретроспективном, 10 человек – в проспективном исследовании.

4-я группа – роженицы без осложненного течения беременности, родоразрешенные в сроке гестации

с 37 + 0 до 42 + 0 недель с тяжелой асфиксией у новорожденных: 10 человек – в ретроспективном, 7 человек – в проспективном исследовании.

Забор крови из волосистой части головки плода для определения уровня лактата в группе проспективного исследования проводился согласно показаниям, установленным в современных клинических рекомендациях [6, 13]. Анализ уровня лактата крови из головки плода осуществляли с помощью портативной системы тестирования уровня лактата «StatStrip Stat Sensor Lactate Meters» с диапазоном значений лактата от 0,3 до 20,0 ммоль/л [14] непосредственно у постели пациента.

Диагностика гипоксии и асфиксии после рождения проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей» [15].

Анализ pH, ABE, лактата из артерии, вены пуповины и капиллярной крови новорожденного осуществляли с помощью анализатора газов крови и оксиметрии RADIOMETER ABL800 FLEX, предназначенного для определения газов крови, электролитов, глюкозы, лактата, билирубина, креатинина и параметров оксиметрии. Диапазон исследуемых значений pH – с 6,300 до 8,000; ABE – с 30 до 30 ммоль/л; лактат – с 0,0 до 30 ммоль/л [16]. Нормальные результаты показателей: pH – с 7,35 до 7,45; ABE – с 2 до 2 ммоль/л; лактат – с 0,4 до 1,5 ммоль/л.

После рождения все дети были осмотрены профильными специалистами и прошли необходимые лабораторные и клинические диагностические исследования.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 для Windows. Перед началом статистической обработки была проведена проверка распределения данных с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае отличия распределения данных от нормального, статистическая обработка результатов проводилась непараметрическими методами. Сравнение двух независимых выборок проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. При сравнении более двух групп использовали критерий Краскала – Уоллиса. Статистическая значимость между процентными долями двух выборок проводилась путем расчета критерия углового распределения Фишера (ϕ). Анализ корреляционных связей переменных проводился по методу Спирмена. В качестве параметров распределения в описании данных использовались значения медианы – 25 и 75-й процентиля (верхняя и нижняя квартиль), критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе методов родоразрешения в группах ретроспективного исследования до внедрения скальп-лактат теста статистически значимо чаще применяли вакуум-экстракцию плода во время родоразрешения (53,7%; 43) по сравнению с группами проспективного исследования (30%; 24) ($\phi_{\text{ман}} = 3,077$, $p < 0,01$) (рис. 2).

Статистически значимых различий при сравнении баллов по шкале Апгар в группах выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

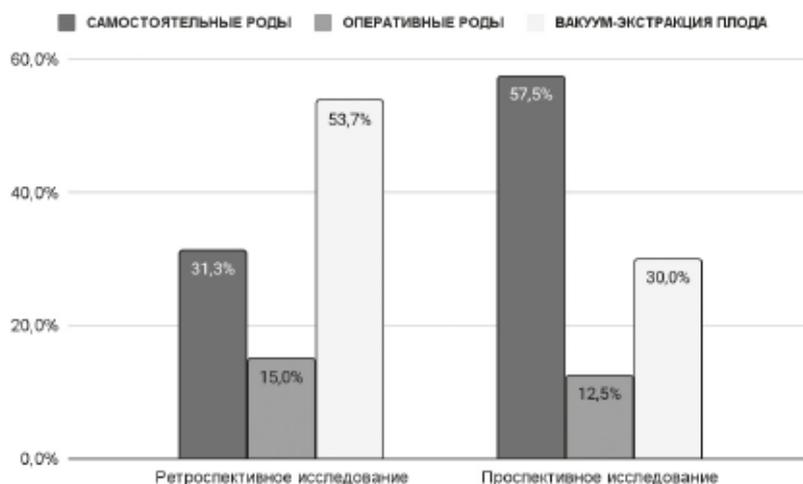


Рис. 2. Методы родоразрешения

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

Таблица 2

Сравнение баллов по шкале Апгар

Показатели	Вид исследования					
	ретроспективное	проспективное	ретроспективное	проспективное	ретроспективное	проспективное
	2-я группа n = 12	2-я группа n = 22	3-я группа n = 30	3-я группа n = 10	4-я группа n = 10	4-я группа n = 7
1-я минута						
Q1-Q3	7-8	6-8	4-7	4-6	2-6	2-5
Me	8	7	6	5	5	3
P	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	
5-я минута						
Q1-Q3	8-9	7-9	6-8	6-8	4-8	3-7
Me	9	8	7	7,5	6,5	6
P	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	
10-я минута						
Q1-Q3	9	7-9	6-9	7-8	4-8	4-7
Me	9	8	8	7,5	7	6
P	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

При проведении анализа типов КТГ в группах ретроспективного исследования статистически значимо чаще диагностировались сомнительный (41,3 %; 33) и патологический типы КТГ (23,7 %; 19) по сравнению с группами проспективного исследования (38,7 %; 31) и (10 %; 8) соответственно; $p < 0,01$ (рис. 3).

При сравнении уровня лактата из волосистой части головки плода и типами КТГ отмечено статистически значимое увеличение уровня лактата при ухудшении типа КТГ ($p < 0,01$) (табл. 3). Однако между этими показателями была получена слабая положительная корреляционная связь ($r_s = 0,281$).

При анализе показателей артериальной крови пуповины отмечалось статистически значимое снижение уровня pH в группе новорожденных с асфиксией

средней степени в проспективном исследовании в сравнении с группой новорожденных с асфиксией средней степени в ретроспективном исследовании ($p < 0,01$) (табл. 4).

В группе новорожденных с асфиксией легкой степени тяжести в проспективном исследовании в сравнении с группой новорожденных с асфиксией легкой степени в ретроспективном исследовании статистически значимо увеличился дефицит оснований (BE) ($p < 0,01$).

Определение уровня лактата из волосистой части головки плода помогло оптимизировать течение родов, благодаря чему новорожденные с более низким pH и высоким BE попали в группы с асфиксией легкой и средней степени за счет лучшего неврологического статуса.

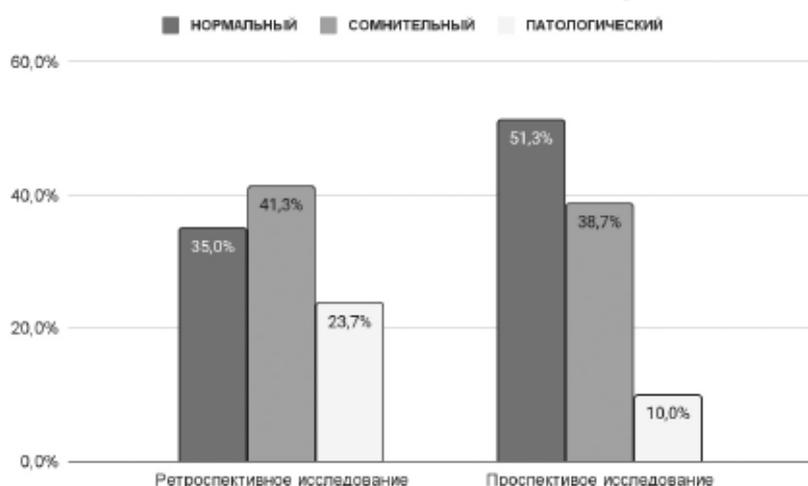


Рис. 3. Типы кардиограммы

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

Таблица 3

Сравнение уровня лактата из головки плода

Показатели	Проспективное исследование, n = 80			
	1-я группа n = 41	2-я группа n = 22	3-я группа n = 10	4-я группа n = 7
Q1-Q3	0,6-5,5	0,4-9,7	1,4-6,8	2,4-9,0
Me	3,5	2,7	4,2	7,4
p	p ≤ 0,01(1-4; 2-4; 3-4)			

Таблица 4

Сравнение показателей кислотно-основного состояния артериальной крови пуповины

Показатели	Вид исследования							
	ретро-спективное	проспек-тивное	ретро-спективное	проспек-тивное	ретро-спективное	проспек-тивное	ретро-спективное	проспек-тивное
	1-я группа n = 41	1-я группа n = 28	2-я группа n = 12	2-я группа n = 22	3-я группа n = 30	3-я группа n = 10	4-я группа n = 10	4-я группа n = 7
pH								
Q1-Q3	7,12-7,45	7,08-7,38	7-7,32	6,95-7,23	6,9-7,39	6,7-7,06	6,85-7,36	6,8-7,08
Me	7,29	7,25	7,17	7,15	7,09	6,99	6,98	6,88
P	p > 0,05		p > 0,05		p ≤ 0,01		p > 0,05	
BE								
Q1-Q3	1,2-12,2	1,2-11,2	3,8-15,7	6,9-19,7	5-19	15,6-33	10-24	16-27
Me	6,8	6,4	10,1	11,7	15	19,2	17	22,7
P	p ≤ 0,01-p ≤ 0,05		p ≤ 0,01		p > 0,05		p > 0,05	
Lac								
Q1-Q3	1,9-9,6	2,8-8,1	2,6-9,1	5,7-14,1	2-14	8-16	6-18	10-18
Me	5,0	4,8	6,3	8,1	9	12	14	13,5
P	p > 0,05		p ≤ 0,01		p > 0,05		p > 0,05	

Нормальный тип КТГ не исключал развитие гипоксии в родах у плода. Было выявлено статистически значимое снижение уровня рН в группе новорожденных без асфиксии в ретроспективном исследовании в сравнении с группой новорожденных без асфиксии в проспективном исследовании ($p < 0,01$) (табл. 5).

Статистически значимое увеличение уровня лактата в группе новорожденных с асфиксией легкой степени в проспективном исследовании в сравнении с аналогичной группой в ретроспективном исследовании ($p < 0,01$) также подтверждает теорию об оптимизации ведения родов при применении скальп-лактат теста (табл. 5).

Таблица 5

Сравнение показателей кислотно-основного состояния венозной крови пуповины

Показатели	Вид исследования							
	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное
	1-я группа n = 41	1-я группа n = 28	2-я группа n = 12	2-я группа n = 22	3-я группа n = 30	3-я группа n = 10	4-я группа n = 10	4-я группа n = 7
рН								
Q1-Q3	7,13-7,30	7,12-7,45	7,05-7,30	6,97-7,33	6,90-7,36	6,99-7,15	6,87-7,28	6,79-7,28
Me	7,28	7,3	7,18	7,14	7,1	7,05	7,03	7,06
P	$p \leq 0,01$		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
BE								
Q1-Q3	2,8-15	0,1-14,4	3,4-13,6	4,6-18,3	2-20	14-26	9-22	9-28,6
Me	7,2	6	10	11,3	12,5	17,5	15,5	16,4
P	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
Lac								
Q1-Q3	3,1-10,5	2,9-9,4	2,6-8,3	3,5-12,9	2-14	6,9-13,8	5-18	5-25
Me	5,5	4,3	6,2	7,5	8,5	11,4	12	13
P	$p > 0,05$		$p \leq 0,01$ - $p \leq 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	

Было выявлено статистически значимое снижение уровня рН по данным капиллярной крови в группе новорожденных с асфиксией средней степени в проспективном исследовании в сравнении с группой новорожденных с асфиксией средней степени в ретроспективном исследовании ($p < 0,01$) (табл. 6).

Таким образом, еще раз подтверждается теория о своевременном принятом решении изменить тактику

ведения родов при высоком уровне лактата из волосяной части головки плода. Благодаря этому новорожденные в группах проспективного исследования с лабораторными признаками асфиксии имеют лучшие клинические показатели и находятся в группах по степени тяжести асфиксии ниже, чем аналогичные новорожденные в группах ретроспективного исследования.

Таблица 6

Сравнение показателей кислотно-основного состояния капиллярной крови через час после рождения

Показатели	Вид исследования							
	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное
	1-я группа n = 41	1-я группа n = 28	2-я группа n = 12	2-я группа n = 22	3-я группа n = 30	3-я группа n = 10	4-я группа n = 10	4-я группа n = 7
рН								
Q1-Q3	7,23-7,37	7,32-7,43	7,25-7,35	7,09-7,37	7,0-7,37	7,0-7,26	6,92-7,32	7,17-7,36
Me	7,34	7,32	7,3	7,27	7,26	7,13	7,19	7,26
P	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p \leq 0,01$		$p > 0,05$	

Показатели	Вид исследования							
	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное	ретроспективно	проспективное
	1-я группа n = 41	1-я группа n = 28	2-я группа n = 12	2-я группа n = 22	3-я группа n = 30	3-я группа n = 10	4-я группа n = 10	4-я группа n = 7
BE								
Q1–Q3	3–8,1	2,1–6,5	1,3–4,8	1,6–23,4	2–20	11,0–19,7	6–24	10,4–19,5
Me	6,2	4,3	3,3	8,6	11	17	16	12,2
P	p > 0,05		p ≤ 0,01–p ≤ 0,05		p > 0,05		p > 0,05	
Lac								
Q1–Q3	4–9,4	2,4–4,6	3,1–6,2	2,5–17	3–21	7,7–19,0	4–20	5,7–18
Me	4	3,5	3,5	7,6	8,5	13,6	13,5	11
P	p > 0,05		p ≤ 0,01–p ≤ 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Было проанализировано состояние новорожденных, рожденных в состоянии тяжелой асфиксии в ранний неонатальный период (10 детей из ретроспективного и 7 детей из проспективного исследования).

По данным нейросонографии, дети с тяжелой асфиксией в проспективном исследовании имели меньшее количество кровоизлияний, но без статистической значимости (p > 0,05) (рис. 4).

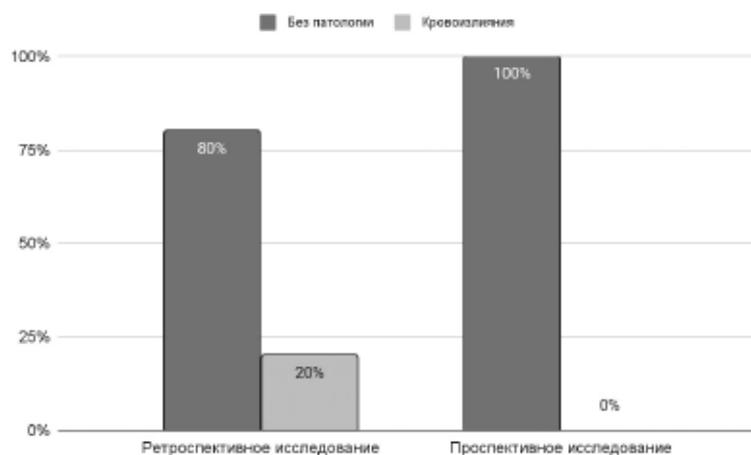


Рис. 4. Результаты нейросонографии

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

Все дети, перенесшие тяжелую асфиксию, были осмотрены офтальмологом. В группе проспективного исследования отмечалось меньшее количество кровоизлияний, но без статистически значимых различий в сравнении с группой ретроспективного исследования (рис. 5).

С целью оценки неврологического дефицита и тяжести ГИЭ использовалась шкала Sarnat. У новорожденных с тяжелой асфиксией из проспективного исследования в 100% случаев диагностировалась 3-я степень ГИЭ, что имело статистическую значимость по сравнению с группой в ретроспективном исследовании (p < 0,01) (рис. 6).

Анализ записи амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) выявил статистически значимое снижение количества патологических паттернов аЭЭГ в группе детей с тяжелой асфиксией

в проспективном исследовании в сравнении с аналогичной группой в ретроспективном исследовании (p < 0,01) (рис. 7).

Все новорожденные, рожденные в состоянии тяжелой асфиксии, после выписки имели 3-ю группу здоровья и наблюдались в отделении для детей раннего возраста, нуждающихся в динамическом наблюдении и реабилитации Центра (10 детей из ретроспективного и 7 детей из проспективного исследования).

Были проанализированы их группы здоровья, неврологические диагнозы и неврологический статус.

По окончании первого года жизни только один ребенок из группы детей с тяжелой асфиксией в проспективном исследовании имел 3-ю группу здоровья и требовал дальнейшего динамического наблюдения, что является статистически значимым (p < 0,01) (рис. 8).

Все дети из группы ретроспективного исследования имели последствия перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы и находились на учете невролога. В группе проспективного исследования только один ребенок требовал дальнейшего наблюдения врача невролога. Остальные

дети не имели неврологических нарушений и были сняты с диспансерного учета в год жизни. Улучшение неврологического статуса в группе проспективного исследования в сравнении с группой ретроспективного исследования было статистически значимым ($p < 0,01$) (рис. 9).

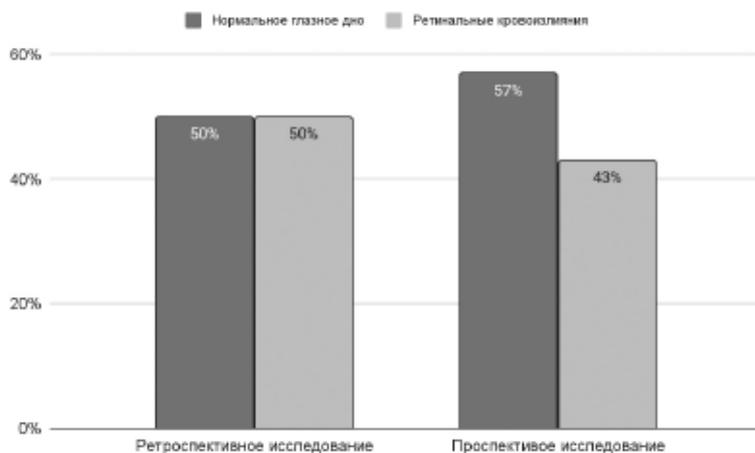


Рис. 5. Состояние глазного дна

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

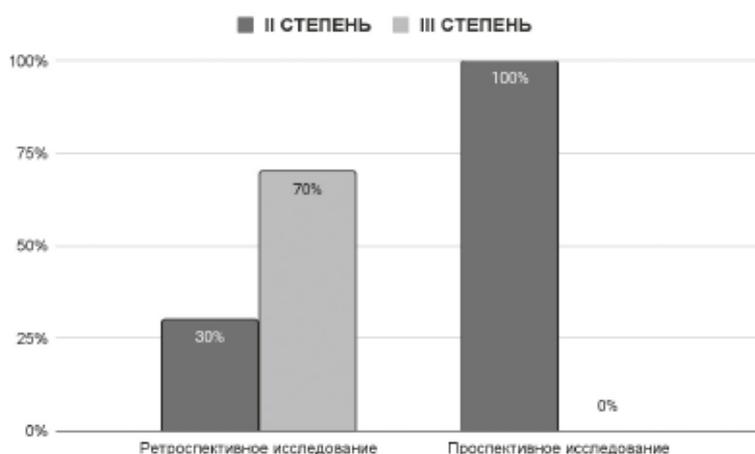


Рис. 6. Степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии по шкале Sarnat

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

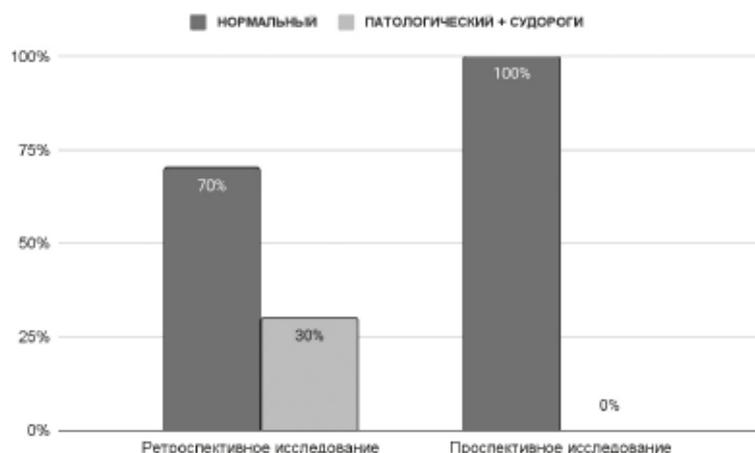


Рис. 7. Характеристика паттернов амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

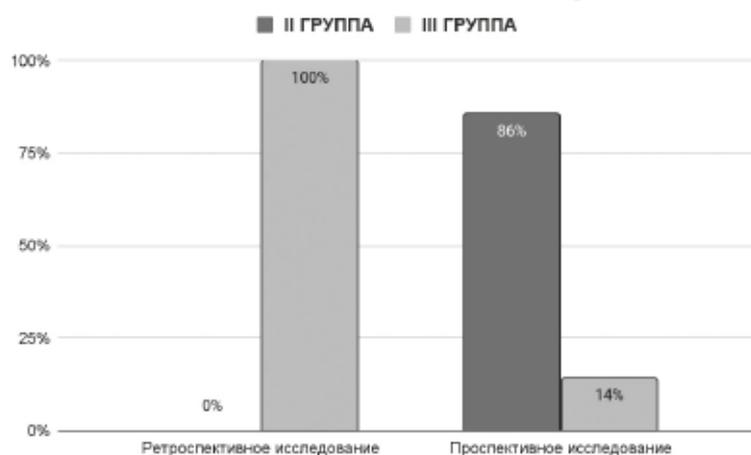


Рис. 8. Сравнение групп здоровья к первому году жизни

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

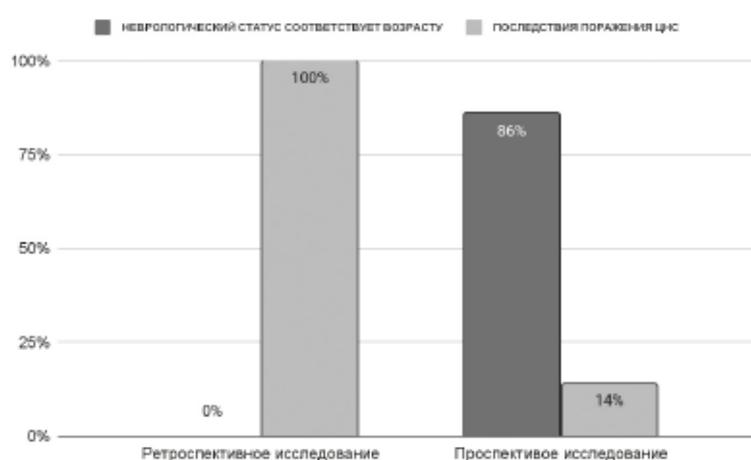


Рис. 9. Неврологический статус к первому году жизни

Примечание: составлено авторами по результатам исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоксия плода – это биохимический процесс. Именно поэтому ключевым звеном в предотвращении гипоксии должен быть метод, способный определять биохимический предиктор ее развития. Высокий уровень лактата в крови из волосистой части головки плода говорит о развитии гипоксии у плода. Это подтверждается показателями пуповинной крови при рождении и капиллярной крови, взятой в течение часа после рождения.

Внедрение скальп-теста в практику Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства привело к статистически значимому снижению количества инструментальных и оперативных родов.

После начала применения скальп-теста для диагностики гипоксии плода в родах улучшились состоя-

ние и исходы детей, родившихся в асфиксии. Степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии была статистически значимо ниже ($p < 0,01$) и реже наблюдался патологический паттерн при записи амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных в тяжелой асфиксии. Кроме того, при динамическом наблюдении в течение года большинство детей с тяжелой асфиксией были сняты с учета и не имели неврологических осложнений, что также являлось статистически значимым показателем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Здравоохранение в России. 2021 : стат. сб. М. : Росстат, 2021. 171 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечного гипертонуса (утв. Союзом педиатров России 14.02.2015). Доступ из СПС «Гарант».

REFERENCES

1. Healthcare in Russia. 2021. Statistical databook. Moscow: Rosstat, 2021. 171 p. (In Russian).
2. Federal clinical guidelines on medical care for children with sequelae of perinatal central nervous system disorders with muscle hypertension (approved by the Union of Pediatricians of Russia on February 14, 2015). Accessed through Law assistance system "Garant". (In Russian).

3. Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 49–54.
4. Ayres-de-Campos D., Arulkumaran S., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Introduction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):3–4.
5. Ayres-de-Campos D., Spong C. Y., Chandrharan E. et al. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):13–24.
6. Visser G. H., Ayres-de-Campos D., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):25–29.
7. Cummins G., Kremer J., Bernassau A. et al. Sensors for Fetal hypoxia and metabolic acidosis: A review. *Sensors (Basel).* 2018;18(8):2648.
8. Tsikouras P., Koukoulis Z., Niesigk B. et al. Predictive value of fetal scalp pH and base excess for fetal acidosis and poor neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(23):3166–3171.
9. Kuehnle E., Herms S., Kohls F. et al. Correlation of fetal scalp blood sampling pH with neonatal outcome umbilical artery pH value. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(4):763–770.
10. Demaegd H., Bauters E., Page G. H. Foetal scalp blood sampling and ST-analysis of the foetal ECG for intrapartum foetal monitoring: A restricted systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2020;11(4):337–346.
11. Филиппова Я. Д. Обзор методов диагностики фетальной гипоксии // StudArctic Forum. 2017. Т. 1, № 5. С. 21–32 DOI 10.15393/j102.art.2017.1161.
12. Stål I., Wennerholm U. B., Nordstrom L. et al. Fetal scalp blood sampling during second stage of labor – Analyzing lactate or pH? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020;35(6):1100–1207.
13. Вихарева О. Н., Баев О. Р., Кан Н. Е. и др. Определение лактата в крови из предлежащей части плода. Алгоритм действий во время родов. Краткий протокол // Акушерство и гинекология. 2015. № 4. С. 16.
14. Nova StatStrip Xpress Lactate Hospital Meter instructions for use manual. URL: https://www.woodleyequipment.com/docs/manual_statstrip_lactate_meter.pdf (дата обращения: 20.05.2023).
15. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации. 2019. URL: <https://depzdrav.yanao.ru/> (дата обращения: 20.05.2023).
16. ABL800 FLEX. 201206. URL: <https://allwales.icst.org.uk/wp-content/uploads/2020/07/ABL800-FLEX-manual.pdf> (дата обращения: 20.05.2023).
3. Zadornov A. A., Golomidov A. V., Grigoryev E. V. Neonatal therapeutic hypothermia: How does it work? *Neonatology: News, Views, Education.* 2016;1(1):49–54. (In Russian).
4. Ayres-de-Campos D., Arulkumaran S., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Introduction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):3–4.
5. Ayres-de-Campos D., Spong C. Y., Chandrharan E. et al. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):13–24.
6. Visser G. H., Ayres-de-Campos D., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):25–29.
7. Cummins G., Kremer J., Bernassau A. et al. Sensors for Fetal hypoxia and metabolic acidosis: A review. *Sensors (Basel).* 2018;18(8):2648.
8. Tsikouras P., Koukoulis Z., Niesigk B. et al. Predictive value of fetal scalp pH and base excess for fetal acidosis and poor neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(23):3166–3171.
9. Kuehnle E., Herms S., Kohls F. et al. Correlation of fetal scalp blood sampling pH with neonatal outcome umbilical artery pH value. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(4):763–770.
10. Demaegd H., Bauters E., Page G. H. Foetal scalp blood sampling and ST-analysis of the foetal ECG for intrapartum foetal monitoring: A restricted systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2020;11(4):337–346.
11. Filippova Ya. D. Overview of diagnostic methods of fetal hypoxia. *StudArctic Forum.* 2017;1(5):21–32. DOI 10.15393/j102.art.2017.1161. (In Russian).
12. Stål I., Wennerholm U. B., Nordstrom L. et al. Fetal scalp blood sampling during second stage of labor – Analyzing lactate or pH? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020;35(6):1100–1207.
13. Vikhareva O. N., Baev O. R., Kan N. E. et al. Opredelenie laktata v krvi iz predlezhashchei chasti ploda. Algoritm deistvii vo vremia rodov. *Kratkii protokol. Obstetrics and Gynecology.* 2015;(4):16. (In Russian).
14. Nova StatStrip Xpress Lactate Hospital Meter instructions for use manual. URL: https://www.woodleyequipment.com/docs/manual_statstrip_lactate_meter.pdf (accessed: 20.05.2023).
15. Therapeutic hypothermia in infants. Clinical guidelines. 2019. URL: <https://depzdrav.yanao.ru/> (accessed: 20.05.2023). (In Russian).
16. ABL800 FLEX. 201206. URL: <https://allwales.icst.org.uk/wp-content/uploads/2020/07/ABL800-FLEX-manual.pdf> (accessed: 20.05.2023).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. Д. Белоцерковцева – доктор медицинских наук, профессор.
Ю. А. Шерстюк – аспирант, врач – анестезиолог-реаниматолог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

L. D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
Yu. A. Sherstyuk – Postgraduate, Anesthesiologist-Resuscitator.

ЛОКАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПЕРЕД ПЕРЕНОСОМ РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ У ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МАТКИ

Сергей Иванович Семенченко

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

Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

serg.sem76@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1157-6753>

Аннотация. Цель – изучить влияние локального повреждения эндометрия на результаты программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с гипоплазией слизистой оболочки матки на основе анализа клинических случаев. Представлен анализ двух клинических случаев применения скретчинга перед программой вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием и оценена его эффективность. Имплантация эмбрионов является ключевым этапом, ограничивающим результативность вспомогательных репродуктивных технологий, и зависит от рецептивности и селективности эндометрия, качества бластоцисты, а также от их перекрестного взаимодействия. При этом две трети неудач имплантации могут быть связаны с нарушением восприимчивости слизистой оболочки матки. Полагают, что гипоплазия эндометрия коррелирует со снижением вероятности прикрепления эмбрионов. Предложены различные терапевтические подходы для улучшения его рецептивности. Применена технология локального повреждения слизистой оболочки матки перед программой вспомогательных репродуктивных технологий у двух пациенток с «тонким» эндометрием. После выполнения переноса размороженных эмбрионов в обоих случаях наступила маточная беременность, закончившаяся срочными оперативными родами.

Ключевые слова: локальное повреждение эндометрия, скретчинг эндометрия, «тонкий» эндометрий, гипоплазия эндометрия, рецептивность эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Для цитирования: Семенченко С.И. Локальное повреждение эндометрия перед переносом размороженных эмбрионов у пациенток с гипоплазией слизистой оболочки матки // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 42–46. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-42-46.

Original article

LOCAL ENDOMETRIAL INJURY BEFORE THAWED EMBRYOS TRANSFER IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPOPLASIA

Sergey I. Semchenko

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

District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

serg.sem76@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1157-6753>

Abstract. The study aims to examine the influence of local endometrial injury on the results of thawed embryo transfer programs in patients with endometrial hypoplasia based on the analysis of clinical cases. The author analyzes two clinical cases of performing scratching prior to the implementation of the assisted reproductive technologies program in patients with "thin" endometrium and evaluates its effectiveness. Embryo implantation is a key stage limiting the effectiveness of assisted reproductive technologies, and depends on the receptivity and selectivity of the endometrium, the quality of the blastocyst, as well as on their cross-interaction. At the same time, two-thirds of implantation failures may be associated with endometrium impaired susceptibility. Endometrial hypoplasia is believed to be associated with a decrease in the probability of embryo attachment. Various therapeutic approaches have been proposed to improve its receptivity. The technology of local damage to the uterine mucosa was applied before the program of assisted reproductive technologies in two patients with "thin" endometrium. Following the transfer of thawed embryos, uterine pregnancy occurred in both cases, which ended with operative delivery on time.

Keywords: local endometrial damage, endometrial scratching, "thin" endometrium, endometrial hypoplasia, endometrial receptivity, assisted reproductive technologies, infertility
Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

For citation: Semenchenko S.I. Local endometrial injury before thawed embryos transfer in patients with endometrial hypoplasia. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):42–46. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-42-46.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) на сегодняшний день являются одним из наиболее эффективных методов терапии бесплодия. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в улучшении протоколов стимуляции функции яичников, оплодотворения яйцеклеток, а также культивирования, отбора и переноса эмбрионов (ПЭ), показатели клинической беременности и живорождения после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остаются относительно низкими и колеблются между 30–40% и 20–30% на ПЭ соответственно [1].

Ключевым этапом, ограничивающим эффективность программ ЭКО, является имплантация бластоцисты [2, 3], которая зависит от рецептивности и селективности эндометрия, качества эмбриона, а также от их взаимодействия [4]. Полагают, что две трети неудач имплантации обусловлены неоптимальной восприимчивостью эндометрия и нарушением взаимодействия между бластоцистой и слизистой оболочкой матки, а оставшаяся одна треть связана с эмбрионами [5]. При этом беременность может не наступить даже после переноса зуплоидной бластоцисты [1].

Рецептивность и селективность эндометрия представляют два взаимодополняющих понятия, введенных для его описания как индикатора качества бластоцисты [6]. Под рецептивностью понимают комплекс морфофункциональных характеристик слизистой оболочки матки (генетических, протеомных и морфологических), формирующих оптимальную среду для всех этапов внутриматочной nidации эмбрионов: ориентацию относительно места последующего прикрепления, адгезию, пенетрацию и инвазию [4, 7]. Рецептивность создает благоприятные условия для развития эмбриона и образования плаценты. Селективность, напротив, служит внутренней детерминированной функцией слизистой оболочки матки по идентификации и отторжению бластоцист низкого качества [5].

Известно, что прикрепление эмбриона к слизистой оболочке матки возможно только в течение ограниченного промежутка времени (так называемого «окна имплантации»), когда состояние эндометрия является рецептивным. Обычно этот период находится между 6 и 9-м днем после пика лютеинизирующего гормона в естественном менструальном цикле либо между 4 и 7-м днем после начала приема прогестерона на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в программах переноса размороженных эмбрионов и донации яйцеклеток и продолжается 12–48 часов [8].

Предложены различные маркеры для оценки рецептивности: определение толщины, объема, структуры и перистальтической активности эндометрия, исследование секрета слизистой оболочки матки, пиноподий, молекул клеточной адгезии (интегрины, селектины), ERA-тест (Endometrial Receptivity Array) [4, 5].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) толщины эндометрия в день назначения триггера при стимуляции функции яичников или прогестерона в программах переноса размороженных эмбрионов и донации ооцитов на фоне ЗГТ является легко выполнимым способом определения его рецептивности и используется для прогнозирования успешной имплантации [9]. Считают, что гипоплазия слизистой оболочки матки коррелирует со снижением вероятности наступления беременности [10–13].

Механизм отрицательного влияния «тонкого» эндометрия на нарушение внутриматочной nidации эмбриона связывают с гипоплазией функционального слоя слизистой оболочки матки и нахождением имплантирующейся бластоцисты ближе к спиральным артериям базального слоя в области высокой концентрации кислорода. Известно, что повышенное напряжение данного газа в результате выработки его активных форм оказывает негативное влияние на развитие эмбрионов. Это учитывается при их культивировании в мультигазовых инкубаторах, где концентрация кислорода поддерживается не более 5%. Указанное предположение также объясняет возможность прикрепления бластоцисты в маточной трубе или на поверхности брюшины, которые могут оказаться предпочтительными для имплантации по причине низкого напряжения кислорода по сравнению с другими областями тела [14]. Показано, что гипоплазия эндометрия ассоциирована с повышенным риском развития эктопической беременности [15, 16].

Впервые понятие «тонкого», или гипопластического, эндометрия введено Y. Gonen в 1989 г. для описания слизистой оболочки матки толщиной менее 8 мм в преовуляторный период по данным УЗИ [17]. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют четкие критерии «тонкого» эндометрия [10]. При этом большинство авторов считают, что целевая толщина его в поздней фазе пролиферации, достаточная для успешной имплантации, должна составлять более 7–8 мм в поперечном сечении [9–12, 14, 18].

Используются разнообразные терапевтические подходы для повышения восприимчивости эндометрия: назначение эстрадиола, аспирина, силденафила, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), обогащенной тромбоцитами плазмы, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), стволовых клеток, а также эндометриальный скретчинг (ЭС) [4, 9].

Применение ЭС для улучшения имплантации впервые описано в 2003 г. и заключается в локальном повреждении слизистой оболочки матки во время пайпель-биопсии [19]. Предполагают, что положительное влияние физического воздействия на эндометрий на рецептивность связано с децидуализацией, синхронизацией между эмбрионом и слизистой оболочкой матки в результате предотвращения ее преж-

двухстороннего созревания, а также с возникновением локального воспалительного процесса [2].

Первые работы показали существенное увеличение вероятности клинической беременности и живорождения при использовании ЭС [19–21], что констатировал кокрейновский обзор в 2015 г. [2]. Однако последующие исследования продемонстрировали противоречивые результаты [22]. Вместе с тем до настоящего времени не определены группы пациентов, в которых данное вмешательство может оказать положительное влияние [2, 22].

В иностранной литературе не встретились сообщения о применении ЭС у пациенток с гипоплазией слизистой оболочки матки. В отдельных публикациях отечественных авторов [23] сообщается об увеличении частоты наступления беременности (ЧНБ) у женщин с выраженным отставанием развития эндометрия при его повреждении на 8-й день стимулированного цикла (26,9%) по сравнению с осуществлением манипуляции на 8-й (10,0%) и 22-й дни (7,7%) предыдущего цикла, а также с теми, кому данную процедуру не выполняли (13,3%) [24].

В другой работе [25] изучалось влияние ЭС на ЧНБ у реципиентов с гипоплазией слизистой оболочки матки в циклах ЭКО с ооцитами донора, которым повреждение проводили на 8-й день лечебного цикла. Достигнуто увеличение ЧНБ до 21,4% у пациенток с экстремально «тонким» эндометрием (≤ 4 мм) в группе вмешательства по сравнению с женщинами, которым данную манипуляцию не выполняли (12,5%). Однако различия были недостоверны в результате малого объема выборки.

Таким образом, в настоящее время отсутствует общепризнанный подход к ведению пациенток с «тонким» эндометрием, а применяемые лечебные мероприятия с целью повышения его восприимчивости являются в значительной степени эмпирическими [4, 9]. Исходя из этого, представляется актуальным дальнейшее исследование данной проблемы.

Цель – изучить влияние локального повреждения эндометрия на клинические исходы программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с гипоплазией слизистой оболочки матки на основе анализа клинических случаев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ двух клинических случаев применения ЭС перед протоколом криопереноса у пациенток с «тонким» эндометрием и оценена эффективность данной процедуры. Оформлено информированное добровольное согласие женщин на медицинские вмешательства и публикацию клинических наблюдений. На проведение исследования получено одобрение администрации «Окружной клинической больницы» (ОКБ) г. Ханты-Мансийска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В лабораторию ВРТ ОКБ г. Ханты-Мансийска обратилась пациентка С., 34 лет, в связи с отсутствием беременности в браке. В анамнезе хронический сальпингоофорит, тубэктомия с обеих сторон во время лапаротомии в связи с гнойными tuboovarialными образованиями, две неудачные процедуры ЭКО. В 2016 г. проведена гистероскопическая полипэктомия по поводу полипа тела матки. Патоморфологическое заключение: железисто-фиброзный полип эндометрия без атипии.

Женщине выполнена программа ЭКО. Для стимуляции супероуляции использовался протокол с антагонистами ГнРГ. Общая доза фоллитропина альфа составила 875 МЕ. Через 36 часов после введения триггера окончательного созревания ооцитов (трипторелин в дозе 0,2 мг) проведена трансвагинальная пункция (ТВП) 20 фолликулов, во время которой получено 18 яйцеклеток. По данным УЗИ, на 5-е сутки после ТВП толщина слизистой оболочки матки составляла 5,0 мм. В связи со значительным отставанием развития эндометрия перенос эмбрионов в «свежем» цикле не выполнялся (сегментация программы ЭКО). Методом витрификации заморожено 5 эмбрионов. Затем в течение трех менструальных циклов пациентка получала ЗГТ (эстрадиол валерат, прогестерон). ЭС проведен на 22-й день менструального цикла, предшествовавшего переносу криоконсервированных эмбрионов, с помощью катетера для пайпель-биопсии. При гистологическом исследовании получен гипопластический секреторный эндометрий. Далее на фоне приема эстрадиола валерата на 14-й день менструального цикла толщина эндометрия, по данным эхографии, составила 7,0 мм. Назначен микроинформированный прогестерон 600 мг в сутки вагинально. Перенос двух криоконсервированных эмбрионов (ЗВВ, ЗВВ) осуществлен на 19-й день цикла. В посттрансферном периоде пациентка продолжала прием ЗГТ. На 16-е сутки после ПЭ уровень ХГЧ составлял 6 118 мМЕ/мл (у небеременных женщин ХГЧ 0,0–8,0 мМЕ/мл). На 25-е сутки после ПЭ при УЗИ выявлена беременность в сроке 6 недель 2 дня дихориальной диамниотической двойней. Роды произошли в 38 недель беременности путем операции кесарево сечение в плановом порядке доношенными девочкой и мальчиком с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов.

Во втором случае пациентка А., 31 года, обратилась в лабораторию ВРТ с жалобами на отсутствие беременности в течение трех лет. Имела место смешанная форма вторичного бесплодия: эндокринное (синдром поликистозных яичников, ановуляция, опсоменорея), маточное (хронический эндометрит, гипоплазия эндометрия) и трубно-перитонеальное (хронический сальпингоофорит с 2015 г.). Экстрагенитальные заболевания: диффузная кистозная мастопатия, йододефицитное состояние, эутиреоз. В анамнезе неразвивающаяся беременность в сроке 7–8 недель в 2015 г. Проводилось выскабливание слизистой оболочки полости матки. Женщина взята в программу ЭКО. Для стимуляции супероуляции применяли протокол с антагонистами ГнРГ. Общая доза фоллитропина альфа составила 900 МЕ. В качестве триггера овуляции использовался трипторелин в дозе 0,2 мг. При ТВП 17 фолликулов получено 12 ооцитов. Отмечалась гипоплазия эндометрия: величина М-ЭХО на пятые сутки после пункции фолликулов составляла 6,0 мм. Учитывая настойчивое желание женщины, в полость матки перенесены две blastocysts. Оставшиеся 6 эмбрионов заморожены методом витрификации. В результате получена трубная беременность слева. В гинекологическом отделении выполнена лапароскопия, тубэктомия слева.

Далее пациентка обратилась повторно для переноса размороженных эмбрионов. Катетером для пайпель-биопсии выполнен ЭС на 22-й день менструального цикла, предшествовавшего криопереносу. Патоморфологическое заключение: эндометрий ранней стадии фазы секреции, признаки хронического

неактивного эндометрита. Затем осуществлялась подготовка слизистой оболочки матки к переносу криоконсервированных эмбрионов (эстрадиола валерат, микронизированный прогестерон вагинально). Толщина эндометрия на 13-й день цикла составила 6,8 мм. Перенос двух размороженных бластоцист (4AB, 3AB) в полость матки выполнен на 18-й день менструального цикла. Поддержка посттрансферного периода осуществлялась эстрадиола валератом и микронизированным прогестероном. Результат анализа крови на ХГЧ на 14-й день после ПЭ: 3 150 мМЕ/мл (у небеременных женщин ХГЧ 0,5–2,9 мМЕ/мл). При проведении УЗИ на 21-е сутки после ПЭ диагностирована одноплодная маточная беременность в сроке 5 недель, которая закончилась родами путем операции кесарево сечение

в сроке 37 недель доношенным мальчиком с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты собственных наблюдений и отсутствие на сегодняшний день крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффективности эндометриального скретчинга у пациенток с «тонким» эндометрием, являются основанием для дальнейшего изучения данного вопроса.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Vitagliano A., Andrisani A., Alviggi C. et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: A systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2019;111(4):734–746.e2.
- Nastri C.O., Lensen S.F., Gibreel A. et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD009517.
- Van Hoogenhuijze N. E., Mol F., Laven J. S. E. et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod.* 2021;36(1):87–98.
- Simon C., Giudice L. C. The endometrial factor: A reproductive precision medicine approach. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. 284 p.
- Craciunas L., Gallos I., Chu J. et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202–223.
- Macklon N. S., Brosens J. J. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod.* 2014;91(4):98.
- Miravet-Valenciano J. A., Rincon-Bertolin A., Vilella F. et al. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):187–192.
- Simón C., Gómez C., Cabanillas S. et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(3):402–415.
- Liu K. E., Hartman M., Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(1):49–62.
- Aydin T., Kara M., Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril.* 2013;7(1):29–34.
- Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530–541.
- Ribeiro V. C., Santos-Ribeiro S., De Munck N. et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(4):416–426.
- Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S. et al. ESHRE guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2):hoaa009.
- Casper R. F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril.* 2011;96(3):519–521.
- Rombauts L., McMaster R., Motteram C. et al. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2846–2852.
- Liu H., Zhang J., Wang B. et al. Effect of endometrial thickness on ectopic pregnancy in frozen embryo transfer cycles: An analysis including 17,244 pregnancy cycles. *Fertil Steril.* 2020;113(1):131–139.

REFERENCES

- Vitagliano A., Andrisani A., Alviggi C. et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: A systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2019;111(4):734–746.e2.
- Nastri C.O., Lensen S.F., Gibreel A. et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD009517.
- Van Hoogenhuijze N. E., Mol F., Laven J. S. E. et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod.* 2021;36(1):87–98.
- Simon C., Giudice L. C. The endometrial factor: A reproductive precision medicine approach. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. 284 p.
- Craciunas L., Gallos I., Chu J. et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202–223.
- Macklon N. S., Brosens J. J. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod.* 2014;91(4):98.
- Miravet-Valenciano J. A., Rincon-Bertolin A., Vilella F. et al. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):187–192.
- Simón C., Gómez C., Cabanillas S. et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(3):402–415.
- Liu K. E., Hartman M., Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(1):49–62.
- Aydin T., Kara M., Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril.* 2013;7(1):29–34.
- Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530–541.
- Ribeiro V. C., Santos-Ribeiro S., De Munck N. et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(4):416–426.
- Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S. et al. ESHRE guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2):hoaa009.
- Casper R. F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril.* 2011;96(3):519–521.
- Rombauts L., McMaster R., Motteram C. et al. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2846–2852.
- Liu H., Zhang J., Wang B. et al. Effect of endometrial thickness on ectopic pregnancy in frozen embryo transfer cycles: An analysis including 17,244 pregnancy cycles. *Fertil Steril.* 2020;113(1):131–139.

17. Gonen Y., Casper R.F., Jacobson W. et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: A possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989;52(3):446–450.
18. Liu K. E., Hartman M., Hartman A. et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: An analysis of over 40000 embryo transfers. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1883–1888.
19. Barash A., Dekel N., Fieldust S. et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1317–1322.
20. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L. G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(6):561–571.
21. Nastri C. O., Ferriani R. A., Raine-Fenning N. et al. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):375–382.
22. Mackens S., Racca A., van de Velde H. et al. Follicular-phase endometrial scratching: A truncated randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2020;35(5):1090–1098.
23. Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Федоров А. А. и др. Влияние на эффективность ЭКО эндометриального скретчинга, назначаемого пациенткам с ультразвуковыми признаками экстремально «тонкого» эндометрия // Медицинский алфавит. 2016. Т. 3, № 27. С. 39–43.
24. Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Левиашвили М. М. и др. Клинические исходы стандартных программ ЭКО у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22, № 3. С. 57–62. DOI 10.17116/repro201622357-62.
25. Краснопольская К. В., Федоров А. А., Ершова И. Ю. и др. Клинические исходы программ ЭКО с ооцитами донора при использовании технологии эндометриального скретчинга у пациенток с умеренным и экстремальным отставанием развития эндометрия // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 3. С. 46–50.
17. Gonen Y., Casper R.F., Jacobson W. et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: A possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989;52(3):446–450.
18. Liu K. E., Hartman M., Hartman A. et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: An analysis of over 40000 embryo transfers. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1883–1888.
19. Barash A., Dekel N., Fieldust S. et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1317–1322.
20. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L. G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(6):561–571.
21. Nastri C. O., Ferriani R. A., Raine-Fenning N. et al. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):375–382.
22. Mackens S., Racca A., van de Velde H. et al. Follicular-phase endometrial scratching: A truncated randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2020;35(5):1090–1098.
23. Krasnopolskaya K. V., Nazarenko T. A., Fedorov A. A. et al. Influence of endometrium scratching on IVF effectiveness prescribed for patients with ultrasound signs of extremely 'thin' endometrium. *Medical Alphabet.* 2016;3(27):39–43. (In Russian).
24. Krasnopolskaya K. V., Nazarenko T. A., Leviashvili M. M. et al. Clinical outcomes of standard IVF in patients with ultrasonographic evidence of "thin" endometrium and the influence of intensive estrogen support on endometrial receptivity. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016;22(3):57–62. DOI 10.17116/repro201622357-62. (In Russian).
25. Krasnopolskaya K. V., Fedorov A. A., Ershova I. Yu. et al. Clinical outcomes of IVF with donor oocytes using endometrial scratching techniques in patients with moderate to extreme backlog of endometrial. *Medical Alphabet.* 2017;1(3):46–50. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

С. И. Семенченко – кандидат медицинских наук, доцент, врач – акушер-гинеколог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

S. I. Semenchko – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Obstetrician-Gynecologist.

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ, ПРИРАВНЕННОЙ К КРАЙНЕМУ СЕВЕРУ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Саялы Гейдар кызы Аббасова^{1,2,3,4,5,6}, Анастасия Александровна Аскерова²,
Екатерина Александровна Сундукова³, Данила Рашитович Закиров⁴,
Павел Александрович Савш⁵, Ольга Леонидовна Арямкина⁶

^{1,2,3,4,5,6}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{1,2,4,5}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

¹abbasova_sg@edu.surgu.ru¹, <https://orcid.org/0009-0009-8150-2160>

²zago-anastasiya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0751-4858>

³dr.sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

⁴danil-zakirov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5248-0008>

⁵laufer1985@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0199-0534>

⁶arjam56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

Аннотация. Цель – анализ течения SARS-CoV-2-инфекции и возраст-ассоциированных коморбидных терапевтических патологий у лиц старших возрастных групп для определения их взаимосвязи и прогноза для больного. Проанализированы клиничко-эпидемиологические показатели у пролеченных в противоковидном госпитале за 2020–2022 гг. 22 628 больных с SARS-CoV-2-инфекцией острой фазы среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения, в том числе 772 – с лонг-ковидом, с учетом сведений из опубликованных отечественных и иностранных источников о предикторах ее тяжести, потребности в госпитализации, реанимационных пособиях и исходах, возраст-ассоциированных и коморбидных факторах ее течения. Установлено, что в период объявленной пандемии SARS-CoV-2-инфекции потребовалась госпитализация, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии, значительного числа жителей в регионе, при этом лица старших возрастных групп, особенно с метаболически ассоциированной патологией, представляют собой группу пациентов с высоким риском развития тяжелых форм, прогрессирующим ухудшения состояния с развитием осложнений, что требует особого подхода в лечебно-диагностическом алгоритме с анализом всех клиничко-эпидемиологических геронтологических аспектов нового инфекционного заболевания и взаимосвязи у коморбидных больных его течения и исходов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2-инфекция, коморбидность, пожилой и старческий возраст, исходы

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

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Для цитирования: Аббасова С.Г., Аскерова А.А., Сундукова Е.А., Закиров Д.Р., Савш П.А., Арямкина О.Л. Возраст-ассоциированные проблемы при SARS-CoV-2-инфекции у коморбидных больных, проживающих на территории, приравненной к Крайнему Северу. Клиничко-эпидемиологический анализ // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 47–57. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-47-57.

Original article

AGE-ASSOCIATED PROBLEMS IN SARS-COV-2 INFECTION IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES WHO LIVE ON THE FAR NORTH TERRITORY. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS

Sayaly G. Abbasova^{1,2,3,4,5,6}, Anastasiya A. Askerova², Ekaterina A. Sundukova³, Danila R. Zakirov⁴, Pavel A. Savsh⁵, Olga L. Aryamkina⁶

^{1,2,3,4,5,6}Surgut State University, Surgut, Russia

^{1,2,4,5}Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

¹abbasova_sg@edu.surgu.ru^{ORCID}, <https://orcid.org/0009-0009-8150-2160>

²zago-anastasiya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0751-4858>

³dr.sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

⁴danil-zakirov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5248-0008>

⁵laufer1985@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0199-0534>

⁶arjam56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

Abstract. The study aims to analyze the course of SARS-CoV-2 infection and age-associated therapeutic comorbidities in groups of elderly patients in order to detect their interrelation and determine the diagnosis. Based on the data obtained from domestic and foreign literature on predictors of SARS-CoV-2 severity, indications for in-patient treatment, textbooks on resuscitation, outcomes, and age-associated and comorbid factors of its course, the authors examined clinical and epidemiological indicators of 22,628 patients with acute stages of moderate, severe, and extremely severe course of SARS-CoV-2, including 772 patients with long COVID, who underwent treatment in post-COVID hospital from 2020 to 2022. The study shows that during the SARS-CoV-2 pandemic, many residents of the region required hospitalization as well as admission to intensive care departments. In addition to that, elderly patients, especially those with metabolically associated pathology, form a group of patients with a high risk of a severe course of the disease, which worsens the patient's state in accordance with the complications' development. Thus, these patients required a special approach to the algorithm of treatment and diagnosis with an analysis of all clinical and epidemiological gerontological aspects of novel infection and the relation between the course and the outcome of the disease in patients with comorbidities.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, comorbidity, elderly and senile age, outcomes

Acknowledgements: the authors are grateful to the Surgut District Clinical Hospital and the Department of Internal Diseases of the Medical Institute of the Surgut State University.

Code: 3.1.18. Internal Diseases.

For citation: Abbasova S. G., Askerova A. A., Sundukova E. A., Zakirov D. R., Savsh P. A., Aryamkina O. L. Age-associated problems in SARS-CoV-2 infection in patients with comorbidities who live on the Far North territory. Clinical and epidemiological analysis. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):47–57. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-47-57.

ВВЕДЕНИЕ

Мир изменился с декабря 2019 г., когда в Китайской Народной Республике был выявлен ранее неизвестный коронавирусы SARS-CoV-2, и заболевание, вызываемое данным патогеном, названо «Coronavirus disease 2019» (COVID-19). Распространение данной инфекции на всех континентах и во всех странах оценено ВОЗ как пандемия XXI в., объявленная 11.02.2020 [1–3]. В России Постановлением Правительства РФ от 31.01.2020 № 66 коронавирусная инфекция была внесена в перечень относящихся к опасным заболеваниям и уже 19.03.2020 приказом Минздрава России введены карантинные мероприятия [1, 2]. О завершении мировой пандемии COVID-19 ВОЗ объявила 05.05.2023 [4].

Высокая контагиозность SARS-CoV-2, патогенность, мутации, особенности патогенеза обуславливают согласно классификации NICE (National Institute of Health and Excellence) степень тяжести и варианты течения заболевания: острая фаза, лонг-ковид и пост-

ковидный синдром [5, 6]. Данная эмерджентная инфекция протекает неодинаково у лиц различных возрастных групп, с коморбидной патологией и без нее [6], что определяет прогноз при этом заболевании.

Сегодня известно, что при SARS-CoV-2-инфекции, поражающей практически все органы и системы человека, пожилой возраст больных и метаболически ассоциированная патология вносят вклад в тяжесть ее течения и являются предикторами неблагоприятного исхода [6].

Роль коморбидных патологий, среди которых лидирует проблема метаболически-ассоциированных заболеваний, объединенных общностью этиологии и патогенеза в понятие «метаболический синдром» (МС), значительно возрастает при повсеместном постарении населения [7, 8]. SARS-CoV-2-инфекция протекает во множественных клинических вариантах и «масках» – легочная, сердечная, почечная, печеночная, мозговая, тромбоэмболическая, септиче-

ская, кожная, диабетическая, кишечная и т. д. [8, 5, 9]. Исследования показали значение таких факторов, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и артериальная гипертензия (АГ), в неблагоприятном исходе течения SARS-CoV-2-инфекции [8]. В этой связи изучение возраст-ассоциированной патологии в настоящем клинико-эпидемиологическом исследовании на клиническом материале течения и исходов SARS-CoV-2-инфекции у больных с предшествующей ей коморбидной патологией, выступающей предиктором тяжести и неблагоприятного прогноза, формирование патологии de novo, в первую очередь, дислипидемии и сердечно-сосудистой патологии, безусловно, своевременно [9], так как проблемы SARS-CoV-2-инфекции не разрешены и ее отдаленные исходы неизвестны.

Цель – проанализировать возраст-ассоциированные проблемы при SARS-CoV-2-инфекции и уточнить их взаимосвязь с коморбидной терапевтической патологией у лиц старших возрастных групп для определения их взаимодействий и прогноза для больного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее клинико-эпидемиологическое исследование по теме НИР «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» (№ АААА-А19-119062490051-6) проведено на кафедре внутренних болезней Медицинского института Сургутского государственного университета и клинической базе БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (СОКБ) с соблюдением правовых норм РФ и требований биомедицинской этики.

За период с 2020 по 2022 гг. пяти «волн» распространения SARS-CoV-2-инфекции в регионе, приравненном к Крайнему Северу [3, 10–12], по официальным статистическим отчетным документам: ф. № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»; ф. № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (Приказы Росстата от 18.12.2020 № 812, от 20.12.2021 № 932, от 27.12.2022 № 985); по данным статистических отчетов СОКБ: ф. 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (Приказы Росстата от 18.12.2020 № 812, от 20.12.2021 № 932, от 27.12.2022 № 985), ф. 14-ДС «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» (письма Минздрава России от 28.12.2020 № 13-2/И/2-20347; от 19.12.2022 № 13-2/И/2-21855), ф. 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний»), методом сплошной выборки проанализированы клинико-эпидемиологические показатели у 22 628 пролеченных в противокоронавирусном госпитале СОКБ больных с острой фазой SARS-CoV-2-инфекции, в среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах, в том числе 772 (3,42%) больных с лонг-ковидом, переведенных в отделение медицинской реабилитации. Диагноз SARS-CoV-2-инфекции устанавливали по шифрам МКБ-10 как U07.1 и U07.2 – с лабораторным (ПЦР) подтверждением и по клинико-эпидемиологическому анализу, и U09.9 – как состояние с ранее перенесенным заболеванием [2]. Проанализированы гендерно-возрастные позиции и коморбидность со вкладом этих факторов в выживаемость больных.

Возраст больных оценивали по стратификации ВОЗ (2020) как молодой (18–44 лет), зрелый (45–59 лет), пожилой (60–74 лет), старческий (75–90 лет) и долгожители (91 год и старше). Диагноз SARS-CoV-2-инфекции и коморбидной патологии – МС, СД 2, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. – устанавливали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Рассчитывали число сопутствующих заболеваний и индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ). У всех пролеченных определены возрастные факторы с учетом исхода.

Проанализированы публикации за 2020–2023 гг. в базах данных eLibrary, PubMed, Академия Google о проблемах SARS-CoV-2-инфекции с учетом предикторов ее тяжести, потребности в госпитализации, реанимационных пособиях и исходах, а также возраст-ассоциированных и коморбидных факторов в ее острую фазу, на стадиях лонг-ковида и постковидного синдрома. Фактические материалы обработаны пакетом Statistica 10.0 с применением параметрической статистики, частотного анализа (χ^2 2 × 2 с поправкой Йетса), рассчитан 95%-й доверительный интервал (ДИ), показатель отношения шансов (OR) по четырехпольной таблице, диагностический коэффициент (DK) для каждого возрастного диапазона по формуле $DK = 10 \lg \times P_1 / P_2$, где P_1 и P_2 – частота признака в сравниваемых группах, и его информативность (J) по формуле $J = 10 \lg \times P_1 / P_2 \times 0,5 (P_1 - P_2)$. Различия значений с 95 и 99%-ми различиями оценивали как $p < 0,05$ и $p < 0,001$. В табличных данных значениям p присваивали порядковые номера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период пандемии с 11.02.2020 по 05.05.2023 SARS-CoV-2-инфекция верифицирована у 688 464 953 человек во всех странах мира, из которых только в острую фазу скончались 6 875 475 (1%) [1]. Изменчивость вируса, его мутации определяют его распространение в виде «волн», во время которых увеличивается число госпитализаций, осложнений и летальных исходов [10, 12]. В России в структуре различных клиник были созданы специальные лечебные учреждения – противокоронавирусные госпитали, принимающие на лечение по показаниям «Временных клинических рекомендаций» (версии с 1-й по 17-ю), регламентирующих маршрутизацию инфицированных больных, проведение лечения и противоэпидемических мероприятий [2, 11, 13].

Анализом распространенности SARS-CoV-2-инфекции в рамках клинико-эпидемиологического исследования установлены уровни заболеваемости и смертности от нее с апреля 2020 г. по апрель 2023 г. (табл. 1). Как видно из данных таблицы, заболеваемость SARS-CoV-2-инфекцией за эти годы в мире, в Российской Федерации (РФ) и в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) возросла в 267,2 – 429,7 – 700,8 раз, а смертность от нее – в 38,5 – 871,5 – 871 раз соответственно.

От COVID-19 в острую ее фазу скончались заболевшие: 1% – в мире; 1,76% – в РФ; 0,99% – в ХМАО (табл. 1).

Острая фаза COVID-19 протекает от бессимптомных форм до легкого, среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения в клинических вариантах ОРВИ, пневмонии без дыхательной недостаточности (ДН), с дыхательной недостаточностью – острый ре-

спираторный дистресс-синдром (ОРДС), с осложнениями (сепсис, септический – инфекционно-токсический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболии, полиорганная недостаточность) [2, 11]. Для

анализа заболеваемости COVID-19 в ХМАО по степени тяжести пяти «волн» ее распространения изучены соотношения средневзвешенных параметров по ее клиническим формам (рис. 1) [12].

Таблица 1

Заболеваемость SARS-CoV-2-инфекцией и смертность от нее за трехлетний период пандемии

Распространенность	Заболеваемость		Смертность	
	апрель 2020 г.	апрель 2023 г.	апрель 2020 г.	апрель 2023 г.
в мире	2 560 505	684 224 174	176 926	6 820 707
в РФ	52 763	22 671 103	456	397 384
в ХМАО	380	266 289	3	613

Примечание: составлено по [14–16].

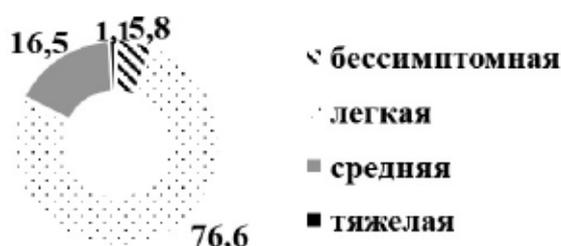


Рис. 1. Средневзвешенное распространение форм SARS-CoV-2-инфекции в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (в %)

Как видно из данных рис. 1, в регионе более чем в ¾ случаев преобладали больные с легкой формой заболевания – 76,6%, среднетяжелая и тяжелая формы были у 16,5 и 1,1% больных соответственно.

Согласно требованиям маршрутизации, больные не ниже среднетяжелого течения SARS-CoV-2-инфек-

ции и рентгенологической стадией не ниже 25% поражений легких подлежат госпитализации в противоковидные стационары [2].

В противоковидный госпиталь СОКБ с 2020 по 2022 гг. за пять «волн» распространения SARS-CoV-2-инфекции стационарировано 22 628 больных, жителей г. Сургута. В Сургуте в 2020, 2021, 2022 гг., по данным официальной статистики, числилось 380 632, 387 235, 401 500 жителей соответственно. Анализ числа госпитализированных сургутян по годам свидетельствует о стационарировании каждого 44–45-го (2,25%) жителя в 2020 г., каждого 36–37-го (2,73%) – в 2021 г., каждого 113–114-го (0,88%) – в 2022 г.

В противоковидном госпитале СОКБ за 3 года пролечено 22 628 больных, число которых от 2020 г. к 2021 г. возросло на 20% и к 2022 г. снизилось на 40% ($p = 0,0000$) (табл. 2).

Таблица 2

Число пролеченных больных с SARS-CoV-2-инфекцией и летальность от нее за трехлетний период пандемии (абс/%)

Год	Пролечено с U07.1, U07.2			Скончались	p
	всего	женщин	мужчин		
2020	8 548/37,7	4 368/51	4 180/49	204/2,39	$p_1 = 0,0000$
2021	10 552/46,6	6 296/59,6	4 256/40,4	829/7,86	$p_2 = 0,0000$; $p_4 = 0,0000$; $p_7 - \text{н/д}$; $p_3 = 0,0000$; $p_{10} = 0,0000$
2022	3 528/15,7	2 186/61,9	1 342/38,1	168/4,76	$p_3 = 0,0000$; $p_5 = 0,0000$; $p_6 = 0,0000$; $p_8 = 0,0000$; $p_9 = 0,0000$; $p_{11} - \text{н/д}$; $p_{12} = 0,0000$
Итого	22 628/100	12 850/56,7	9 778/43,3	1201/5,31	278,3; $p = 0,0000$

Примечание: сравнения женщин/мужчин: p_1 – 2020 с 2021, p_2 – 2020 с 2022, p_3 – 2021 с 2022; женщин: p_4 – 2020 с 2021, p_5 – 2020 с 2022, p_6 – 2021 с 2022; мужчин: p_7 – 2020 с 2021, p_8 – 2020 с 2022, p_9 – 2021 с 2022; летальность: p_{10} – 2020 с 2021, p_{11} – 2020 с 2022, p_{12} – 2021 с 2022; н/д – нет данных.

Анализ гендерных параметров среди всех госпитализированных больных за 3 года работы противокоронавирусного госпиталя свидетельствует о 1,32-кратном преобладании женщин над мужчинами: 12 850 против 9 778 ($\chi^2 2 \times 2 = 278,3$; $p = 0,0000$) с 99%-й вероятностью. Наибольшее число всех больных с SARS-CoV-2-инфекцией – в 2021 г. Больше число женщин подтверждено расчетными DK 8,3 и J 43,1 – в 2020 г., DK 9,7 и J 41,6 – в 2021 г., DK 10,1 и J 40,7 – в 2022 г. Каждый 20-й ($n = 1 201$; 5,31 %) больной скончался, и наибольшая

летальность зарегистрирована в 2021 г. – 7,86 % против 2,39 % в 2020 г. и против 4,76 % – в 2022 г. (табл. 2)

Среди 22 628 больных каждый 12-й ($n = 2 771$; 12,3 %) в связи с тяжестью инфекции госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В отделениях интенсивной терапии скончался каждый второй-третий ($n = 1 097$, 39,6 %) пациент с крайне тяжелым течением заболевания (рис. 2а) и преобладанием в 1,26 раза женщин над мужчинами (рис. 2б).



Рис. 2. Число госпитализированных больных в отделения интенсивной терапии и скончавшихся (а) в гендерном соотношении (б)

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Среди умерших от SARS-CoV-2-инфекции преобладали женщины ($\chi^2 2 \times 2 = 10,2$; $p = 0,0014$) (рис. 2а).

Возрастные параметры госпитализированных и скончавшихся больных представлены на рис. 3.

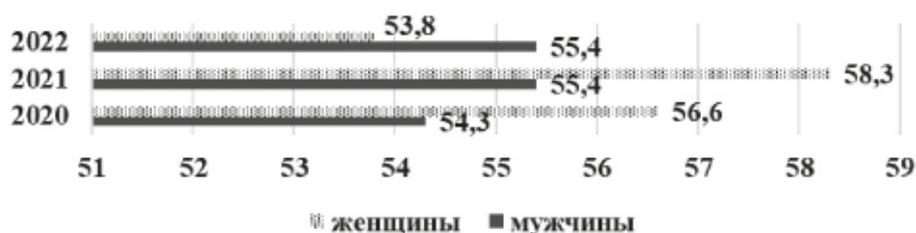


Рис. 3. Возраст больных, госпитализированных с SARS-CoV-2-инфекцией, с учетом их пола (по годам)

В табл. 3, демонстрирующей возрастные параметры в 2020 – 2021 – 2022 гг.: больных 60 лет и старше – 39–49,3 % и 54,1 % с 99%-й вероятностью нарастания их числа от года к году. Наибольшее число больных SARS-CoV-2-инфекцией среди старших возрастов пришлось на когорту 60–74 года, уменьшается число больных 91 год и старше: 84,7–80,4 % и 69,8 % соответственно (99%-я вероятность), летальность была с 99%-й вероятностью наибольшей у лиц пожилого возраста.

Значимость роли возрастного фактора за периоды госпитализации: в 2021 г. в сравнении с 2020 г. ($OR = 1,52 \pm 0,03$ (95 % ДИ 1,44–1,61)) и с 2022 г. ($OR = 1,6 \pm 0,04$ (95 % ДИ 1,48–1,73)), при этом доля больных SARS-CoV-2-инфекцией 60 лет и старше в 2020 и в 2022 гг. была идентичной.

Как видно из данных таблицы, в 2020 – 2021 – 2022 гг. больных 60 лет и старше было 39–49,3 % и 54,1 % с 99%-й вероятностью нарастания их числа от года к году. Наибольшее число больных

SARS-CoV-2-инфекцией среди старших возрастов пришлось на когорту 60 лет – 74 года – 84,7–80,4 % и 69,8 % соответственно (99%-я вероятность), уменьшается число больных 91 года и старше, летальность была с 99%-й вероятностью наибольшей у лиц пожилого возраста (табл. 3).

В 2020 и в 2021 гг. среди умерших женщины были на три и более года старше мужчин, а в 2022 г. старше были мужчины (рис. 4).

Сегодня известно, что COVID-19 протекает в острой стадии, стадиях лонг-ковида и постковидного синдрома [5, 6, 9, 13].

Из оставшихся в живых 21 427 госпитальных больных с острой фазой SARS-CoV-2-инфекции 772 (3,6 %) уже на стадии лонг-ковида были переведены в отделение медицинской реабилитации после длительной госпитализации в противокоронавирусном госпитале. Все они в течение $14,9 \pm 1,07$ (12,8–17,0) лет проживали в регионе, приравненном к Крайнему Северу.

Число пролеченных и скончавшихся больных с SARS-CoV-2-инфекцией в пожилом, старческом возрасте и долгожителей (абс/%)

Год	Пролечено с U07.1, U07.2			Скончались	$\chi^2 2 \times 2, p$
	Всего пролечено	абс/% от всей группы	% от старших возрастов		
2000 г.					
60–74 лет	8 548	3 331/39	39	204/2,39	78,2; $p = 0,0000$
		2 823/33,0	84,7	108/52,9	н/д
		496/5,8	14,9	28/13,7	16,3; $p_4 = 0,0001$
75–90 лет		12/0,14	0,4	-	н/д
91 год и старше					
2021 г.					
60–74 лет	10 552	5 200/49,3	49,3	829/7,86	78,2; $p_1 = 0,0000$
		4 180/39,6	80,4	418/50,4	87,7; $p_2 = 0,0000$
		985/9,33	18,9	213/25,7	87,2; $p_5 = 0,0000$
75–90 лет		35/0,33	0,67	17/2,05	34,6; $p_8 = 0,0000$
91 год и старше					
2022 г.					
60–74 лет	3 528	1 908/54,1	54,1	168/4,76	7,81; $p_3 = 0,0052$
		1 331/37,7	69,8	81/48,2	19,5; $p = 0,0000$ 11,6; $p = 0,0000$ н/д
		537/15,2	28,1	51/30,3	43,6; $p_6 = 0,0000$ н/д
75–90 лет		40/1,13	2,09	6/3,57	25,0; $p_9 = 0,0000$
91 год и старше					
Итого	22 628/100	10 439/46,1	-	922 из 1201/76,8	278,3; $p = 0,0000$

Примечание: сравнения: p_1 – 2020 с 2021, p_2 – 2020 с 2022, p_3 – 2021 с 2022, p_4 – 2020 с 2021, p_5 – 2020 с 2022, p_6 – 2021 с 2022, p_7 – 2020 с 2021, p_8 – 2020 с 2022, p_9 – 2021 с 2022; p_{10} – 2020 с 2021, p_{11} – 2020 с 2022, p_{12} – 2021 с 2022, н/д – нет данных.

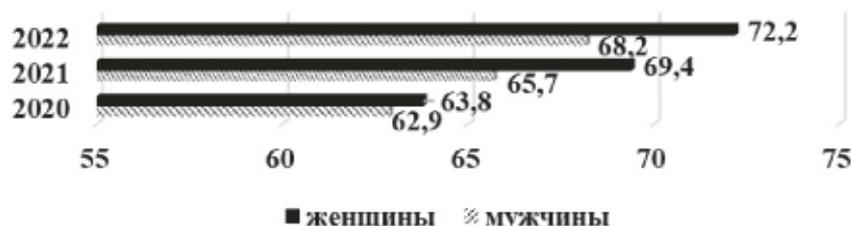


Рис. 4. Средний возраст больных, умерших от SARS-CoV-2-инфекции, с учетом их пола (по годам)

Среди 772 больных лонг-ковидом в $\frac{3}{4}$ случаев ($n = 583$; 75,5%) преобладали коморбидные пациенты, у которых SARS-CoV-2-инфицирование произошло на фоне хронической неинфекционной патологии ($\chi^2 2 \times 2 = 137,0$; $p = 0,0000$). В $\frac{1}{4}$ случаев ($n = 189$; 24,5%) у более молодых больных не отмечено сопутствующей патологии. Число хронических соматических заболеваний варьировало от 1 до 16, составив в среднем $5,51 \pm 0,38$ (95% ДИ 4,75–6,27). Оценивая коморбидность у 772 больных, авторы рассчитывали ИКЧ, который, варьируя от 2 до 11, составил в среднем $4,09 \pm 0,39$ баллов (95% ДИ 3,8–4,3).

Метаболически ассоциированная коморбидность представлена ожирением у подавляющего числа больных, а также СД 2, АГ и ИБС (табл. 4). Из 772 больных с лонг-ковидом у 15 (2%) была трофологическая недостаточность, у 72 (9,3%) – нормальное значение массы тела, у 685 (88,7%) – ожирение I, II, III степени, в том числе у 96 (14%) – морбидное до значений ИМТ по Кетле до 63 кг/м^2 . Согласно литературным данным,

метаболически ассоциированная коморбидность, регистрируемая у населения страны в целом, особенно у лиц старших возрастов, определяет неблагоприятное течение и исходы COVID-19 [6, 8, 13, 17–19].

Таким образом, практически каждый (88,7%) имел ведущий этиологический фактор МС, определяющий метаболически ассоциированную коморбидность – ожирение и СД 2. Считается, что ожирение и СД 2 являются предикторами тяжелого течения COVID-19, потребности в реанимационных мероприятиях и ответственны за неблагоприятный исход [6, 13]. Кроме того, сердечно-сосудистая патология и СД 2 могут на стадии лонг-ковида и постковидного синдрома сформироваться как патология *de novo* [6, 7, 19–21].

Структура другой коморбидной патологии у 583 из 772 (75,5%) больных представлена в табл. 4, из данных которой видно, что в структуре коморбидности преобладает метаболически-ассоциированная патология [13, 22].

Таблица 4

Частота и структура коморбидной патологии у больных с лонг-ковидом ($n = 583$)

№	Хроническая соматическая патология	n =	%
Метаболически ассоциированные заболевания			
1	Ожирение I, II, III степени, до морбидного	583	100
2	Морбидное ожирение	96	16,5
3	Сахарный диабет 2-го типа	208	35,7
4	Артериальная гипертония	484	83
5	ИБС (стенокардия, нарушения ритма сердца, блокады, ПИКС)	275	47,2
6	Сердечная недостаточность (ХСН) I, IIa, IIb стадии	242	41,5
7	Атеросклероз в совокупности	165	28,3
8	ХБП до 3b стадии	124	21,3
9	Анемия	85	14,6
10	Гиперурикемия	12	2,1
11	Хроническая ишемия головного мозга, энцефалопатия	52	8,92
12	Последствия ОНМК	17	2,92
а также			
13	Гастродуоденальная патология	285	48,9
14	Гепатит	180	30,9
15	Хронический панкреатит	19	3,26
16	Желчнокаменная болезни	56	9,61
17	Инфекции мочевыводящих путей	87	14,9
18	Болезни бронхолегочной системы (БА, ХОБЛ)	78	13,4
19	Патология щитовидной железы	77	13,2
20	Онкологические заболевания	4	0,7

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Как видно из данных табл. 4, у больных на стадии лонг-ковида преобладала предшествующая SARS-CoV-2-инфицированию метаболически-ассоциированная коморбидная патология – ожирение (100%), СД 2 (35,7%), АГ (83%), хронические формы ИБС (42,7%). Кроме того, по клинико-инструментальным данным, у каждого третьего-четвертого (3,54) больного с коморбидностью и SARS-CoV-2-инфицированием диагностирован атеросклероз – 28,3% (табл. 4) [9, 19].

Как следствие кардио-васкулярного и кардиоренального континуумов АГ и ИБС у больных были в сочетании почти у каждого второго больного, что привело к формированию сердечной недостаточности у 41,5% коморбидных больных. В данной ситуации речь идет об исходной хронической сердечной недостаточности до IIa, IIb стадий. Последствия III стадии АГ в виде перенесенных ОНМК в обследуемой когорте больных встретилось в 2,92% случаев. Ишемические изменения сосудов головного мозга на фоне АГ, атеросклероза мозговых сосудов и диабетической макроангиопатии привело к хронической ишемии головного мозга у 8,92% больных.

Сложный генез развития комбинированной – гипертензионной, ишемической, диабетической микро- и макроангиопатии сосудов и структур почек привел к исходной дисфункции почек до стадии 3а ХБП у каждого пятого (21,3%) коморбидного больного. Сложный механизм предшествующего SARS-CoV-2-инфицированию асептического хронического воспаления у больных с МС и многокомпонентной коморбидной патологией способствовал и формированию анемии сложного генеза у 14,6% больных этой группы [23, 24]. В качестве еще одной патологии МС у каждого пятидесятого больного (2,1%) диагностирована гиперурикемия (табл. 4).

Кроме коморбидной метаболически ассоциированной патологии диагностировали другую терапевтическую патологию, также объяснимую в том числе и МС – желчнокаменную болезнь у каждого десятого (9,61%) и сопряженный с ней хронический обструктивный панкреатит (3,26%). Патология щитовидной железы – гипотиреоз, узловый зоб также сопровождаются метаболическими расстройствами и встретились у 13,2% обследованных больных. Частой сопутствующей патологией были гастродуоденальные заболевания (48,9%), что можно объяснить широким повсеместным распространением хеликобактериоза и гастродуоденопатией сложного генеза – ишемической, ятрогенной. Гепатит встретился у каждого третьего больного (30,9%), и он требует четкого дифференциально-диагностического подхода к его этиологии, так как при тяжелом течении COVID-19 может развиваться ишемический гепатит, гепатит в рамках синдрома системной воспалительной реакции при сепсисе и лекарственный гепатит. Дальнейшее обследование пациентов – задача диагностики конкретной природы поражения печени, так как в квинтет патологий МС входит и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Широкое повсеместное распространение вирусов гемоконтактного гепатита В и С требует исключения среди 180 из 583 больных и хронического гепатита С и/или В. В 87 (14,9%) случаев выявлены инфекции мочевыводящих путей, в 78 (13,4%) – БА и ХОБЛ, а в единичных случаях – онкологические заболевания (n = 4, 0,7%) (табл. 4).

Хронические или латентные вирусные инфекции влияют на функции Т-клеток у пожилых людей. Известно, что между CD4/CD8 Т-клеток отмечается выраженная слабость у лиц пожилого возраста. Таким образом, из-за старения иммунитета или ADE (Antibody-dependent enhancement) есть несколько других возраст-ассоциированных факторов, связанных с инволютивными изменениями, которые могут быть причинами более высокой смертности и заболеваемости у лиц пожилого и старческого возраста, в связи с этими изменениями среднее количество коморбидных состояний увеличивалось с возрастом из-за наличия хронических заболеваний (более 2–4), в том числе у лиц пожилого и старческого возраста и в особые «волны» распространения новой коронавирусной инфекции [21, 25–30]. А высокая коморбидность у населения страны, особенно в старших возрастных группах, крайне неблагоприятна, так как способствует более высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, большим числом тяжелых и крайне тяжелых ее форм и неблагоприятных исходов [12, 25, 27, 31–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе представлены данные клинико-эпидемиологического анализа по новой коронавирусной SARS-CoV-2-инфекции в регионе, демонстрирующие прогрессивные темпы роста заболеваемости и смертности от нее за период пандемии, объявленной ВОЗ с 11.02.2020 по 05.05.2023, преобладание бессимптомной и легкой формы в 82,5% случаев данного заболевания в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Анализируя структуру степеней тяжести новой коронавирусной инфекции в развернутом в БУ «Сургутская окружная клиническая больница» противокоронавирусном госпитале в 5 «волн» ее распространения, авторы показывают, что со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формами SARS-CoV-2-инфекции пролечены за 3 года каждый 44–45-й (2,25%) в 2020 г., каждый 36–37-й (2,73%) в 2021 г. и каждый 113–114-й (0,88%) больной в 2022 г. житель региона. Среди всех 22 628 госпитализированных больных наибольшее число пришлось на 2021 г. и наименьшее число на 2022 г. (8 548 – 10 552 – 3 528 на 2020 – 2021 – 2022 гг. соответственно), при этом 12-й (n = 2 771, 12,3%) из общего числа стационарных больных за трехлетний период – с тяжелой и крайне тяжелой формами SARS-CoV-2-инфекции, что требовало госпитализации в отделения интенсивной терапии.

Клиническая характеристика больных в острую фазу SARS-CoV-2-инфекции и на стадии лонг-ковида основывалась на оценке гендерно-возрастных параметров, исходов и коморбидности у стационарных больных с SARS-CoV-2-инфекцией и коморбидностью. Показано 1,32-кратное преобладание женщин по сравнению с мужчинами – 12 850 против 9 778 (p = 0,0000). Роль возраста в группах пациентов свидетельствует о преобладании больных 60 лет и старше, достигших значений 39% – 49,3% – 54,1% от всех пролеченных в 2020 – 2021 – 2022 гг. соответственно.

Оценивая прогноз SARS-CoV-2-инфекции установлено, что летальность при ней в острую фазу составила 5,31%, (n = 1 201), а в 3,6% (n = 772) инфекционный процесс был затяжным до стадии лонг-ковида и требовал реабилитационных мероприятий. В острую фазу SARS-CoV-2-инфекции от ее

осложнений среди умерших больных в ¾ случаев были лица 60 лет и старше – 922 из 1 201 (76,8%). При тяжелом и очень тяжелом течении данной инфекции в отделениях интенсивной терапии скончался каждый второй-третий больной – 1 097 из 2 771 (39,6%). За три года пандемии в регионе летальность была наибольшей в 2021 г., достигнув 7,86% против 2,39% в 2020 г. и против 4,76% в 2022 г.

Среди больных на стадии лонг-ковида, переведенных в отделение медицинской реабилитации, в ¾ случаев (n = 583, 75,5%) преобладали коморбидные пациенты, у которых SARS-CoV-2-инфицирование произошло на фоне хронической неинфекционной патологии (p = 0,0000) с числом хронических соматических заболеваний от 1 до 16, или $5,51 \pm 0,38$ (95% ДИ 4,75–6,27) в среднем с высоким индексом коморбидности Чарлсона – $4,09 \pm 0,39$ баллов (95% ДИ 3,8–4,3).

В 88,7% случаев коморбидность представлена патологией метаболического синдрома: ожирением I, II, III степени, в том числе у 14% морбидного со значениями ИМТ по Кетле до 63 кг/м^2 , СД 2 (35,7%), метаболически ассоциированной кардиоваскулярной патологией – артериальной гипертензией (83%), хроническими формами ишемической болезни сердца (42,7%), приведших к хронической сердечной недостаточности (41,5%), хронической болезни почек (21,3%), а также иной патологией: желчнокаменной болезни (9,61%),

сопряженным с ней хроническим обструктивным панкреатитом (3,26%), болезнями щитовидной железы (13,2%), гастродуоденальными заболеваниями (48,9%), гепатитом, требующим определения его этиологии (30,9%), инфекциями мочевыводящих путей (14,9%), болезнями легких с бронхообструктивным синдромом – бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (13,4%), в единичных случаях – онкологическими заболеваниями (n = 4, 0,7%).

Длительное проживание на территории, приравненной к Крайнему Северу, в течение $17,8 \pm 1,23$ (16,8–18,4) лет способствовало пролонгации инфекционного процесса до стадии лонг-ковида, потребовавшей проведения медицинской реабилитации в стационаре, чаще у мужчин с соотношением 1,12:1 над женщинами (408 против 364), в 7,58 раз чаще после среднетяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции (682 против 90) преимущественно зрелого возраста (71,7%), с высокой терапевтической коморбидностью (75,5%), преимущественно метаболически ассоциированной, сочетающейся еще и с болезнями органов пищеварения, дыхания, эндокринной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: атлас / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные метод. рекомендации. Версия 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения: 22.05.2023).
3. Васильковская Е.Н., Кутефа Е.И., Каспарова А.Э. и др. Исходы беременности и особенности течения инфекции COVID-19 с позиций критических акушерских состояний в условиях западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3. С. 20–31. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-20-31.
4. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: Sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. Geneva: World Health Organization; 2023. 14 p.
5. Особенности течения LONG COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия: метод. рекомендации. 217 с. URL: <https://cck.ru/3554HU> (дата обращения: 22.05.2023).
6. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 10. С. 4708.
7. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчитин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 2630.
8. 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.

REFERENCES

1. Zairatyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. Patologicheskaya anatomia COVID-19. Atlas. Zairatyants O.V., editor. Moscow: Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 2020. 140 p. (In Russian).
2. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodical guidelines. Version 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (accessed: 22.05.2023). (In Russian).
3. Vasilkovskaya E.N., Kutefa E.I., Kasparova A.E. et al. Pregnancy outcomes and features of COVID-19 infection according to the critical obstetric states in conditions of western zone of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022;(3):20–31. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-20-31. (In Russian).
4. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: Sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. Geneva: World Health Organization; 2023. 14 p.
5. Features of long-COVID infection course. Therapeutic and rehabilitative measures. Methodical guidelines. 217 p. URL: <https://cck.ru/3554HU> (accessed: 22.05.2023). (In Russian).
6. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russian).
7. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russian).
8. 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).
9. Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D. et al. Cardiometabolic characteristics of post-COVID-19 syndrome in elderly and senile patients with comorbidities. *Russian Medical Inquiry*.

9. Старичкова А. А., Цыганкова О. В., Хидирова Л. Д. и др. Кардио-метаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, №9. С. 501–508. DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508.
10. Горелов А. В., Плоскирева А. А., Музыка А. Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, № 11. С. 626–634. DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.
11. Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П. COVID-19: Респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 3. С. 12–20.
12. Остапенко Н. А., Гаифуллина Е. В., Карабаева Ж. Е. Сравнительная характеристика пяти эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 в ХМАО-Югре в 2020–2022 (6 мес) гг. // Эпидемия COVID-19 в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре : сб. ст. Ханты-Мансийск, 2022. С. 5–10.
13. Панина Ю. Н., Вишневецкий В. И., Мельчинская Е. Н. и др. Метаболические нарушения в постковидном периоде // Актуальные проблемы медицины. 2023. Т. 46, № 1. С. 5–15.
14. ВОЗ сообщила о росте заболеваемости COVID-19 в мире на 63 % за 28 дней. URL: <https://news.mail.ru/society/57460739/?story=coronavirus> (дата обращения: 22.05.2023).
15. Заболеваемость COVID-19 в России за неделю снизилась почти на 20%. URL: <https://news.mail.ru/society/56418159/?story=coronavirus> (дата обращения: 22.05.2023).
16. Статистика и новости коронавируса «COVID-19» в Ханты-Мансийском АО на сегодня. URL: <https://horosho-tam.ru/rossiya/hanty-mansiyskiy-ao/coronavirus> (дата обращения: 22.05.2023).
17. Симонова Г. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д. и др. Ассоциация холестерина липопротеинов невысокой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45–69 лет // Артериальная гипертензия. 2022. Т. 28, № 5. С. 501–517.
18. Семенов В. Ф., Ковальчук Л. В. Биологические механизмы старения иммунной системы и современные подходы к их коррекции // Успехи современной биологии. 2005. Т. 125, № 5. С. 446–465.
19. Цибин А. Н., Латыпова М. Ф., Иванушкина О. И. и др. Временное руководство по лабораторной диагностике состояния иммунитета при COVID-19 : метод. рекомендации № 35. М., 2021. 178 с.
20. Макацария А. Д., Слуханчук Е. В., Бицадзе В. О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15, № 5. С. 499–514. DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.
21. Гришаева А. А., Понезева Ж. Б., Чанышев М. Д. и др. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19 // Лечащий врач. 2021. № 6. С. 48–51. DOI 10.51793/OS.2021.24.6.010.
22. Молочков А. В., Каратеев Д. Е., Огнева Е. Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области // Альманах клинической медицины. 2020. Т. 48, № 51. С. 1–10. DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
23. Хроническая болезнь почек (ХБП) : клинич. рекомендации (утв. Минздравом РФ, 2021 г.). Доступ из СПС «Гарант».
24. Нечипуренко Ю. Д., Семенов Д. А., Лавриненко И. А. и др. Роль acidоза в патогенезе тяжелых форм COVID-19 // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика : сб. тез. онлайн-конгресса с междунар. участием, 28–29 апреля 2021 г., г. Москва. М. : ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. С. 125.
25. Данилова И. А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. 2020. Т. 7, № 1. С. 6–26.
26. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Семенов Т. А. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65, № 4. С. 203–211. DOI 10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211.
- 2022;6(9):501–508. DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508. (In Russian).
27. Gorelov A. V., Ploskireva A. A., Muzyka A. D. Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(11):626–634. DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634. (In Russian).
28. Belotserkovskaya Yu. G., Romanovskikh A. G., Smirnov I. P. COVID-19: A respiratory infection caused by new coronavirus: New data on epidemiology, clinical course, and patients management. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):12–20. (In Russian).
29. Ostapenko N. A., Gaifullina E. V., Karabaeva Zh. E. Sravnitel'naya kharakteristika piati epidemicheskikh podemov zaboлеваemosti COVID-19 v KhMAO-Iugre. In: *Collection of articles "Epidemiia COVID-19 v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Iugre"*. Khanty-Mansiisk; 2022. p. 5–10. (In Russian).
30. Panina Yu. N., Vishnevsky V. I., Melchinskaya E. N. et al. Metabolic disorders in the post-COVID period. *Challenges in Modern Medicine*. 2023;46(1):5–15. (In Russian).
31. VOZ soobshchila o roste zaboлеваemosti COVID-19 v mire na 63 % za 28 dnei. URL: <https://news.mail.ru/society/57460739/?story=coronavirus> (accessed: 22.05.2023). (In Russian).
32. Zaboлеваemost COVID-19 v Rossii za nedeliu snizilas pochti na 20%. URL: <https://news.mail.ru/society/56418159/?story=coronavirus> (accessed: 22.05.2023). (In Russian).
33. Statistika i novosti koronavirusa "COVID-19" v Khanty-Mansiiskom AO na segodnia. URL: <https://horosho-tam.ru/rossiya/hanty-mansiyskiy-ao/coronavirus> (accessed: 22.05.2023). (In Russian).
34. Simonova G. I., Mustafina S. V., Rymar O. D. et al. Association of non-high-density lipoprotein hypercholesterol with metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension in the population of 45–69 years adults. *Arterial Hypertension*. 2022;28(5):501–517. (In Russian).
35. Semenov V. F., Kovalchuk L. V. Biologicheskie mekhanizmy starenii i sovremennye podkhody k ikh korrektsii. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2005;125(5):446–465. (In Russian).
36. Tsinbin A. N., Latypova M. F., Ivanushkina O. I. et al. Temporary guidelines on laboratory diagnosis of immunity state in COVID-19. *Methodical guidelines No. 35. Moscow*; 2021. 178 p. (In Russian).
37. Makatsariya A. D., Slukhanchuk E. V., Bitsadze V. O. et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):499–514. DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247. (In Russian).
38. Grishaeva A. A., Ponezheva Zh. B., Chanyshv M. D. et al. The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19. *Lvrach.ru*. 2021;(6):48–51. DOI 10.51793/OS.2021.24.6.010. (In Russian).
39. Molochkov A. V., Karateev D. E., Ogneva E. Yu. et al. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(51):1–10. DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-040. (In Russian).
40. Chronic kidney disease. Clinical guidelines (approved by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2021). Accessed through Law-assistance system "Garant". (In Russian).
41. Nepochurenko Yu. D., Semenov D. A., Lavrinenko I. A. et al. Rol acidozu v patogeneze tiazhelykh form COVID-19. In: *Conference abstracts "Molecular Diagnostics and Biological Safety 2021. COVID-19: Epidemiology, Diagnosis and Prophylaxis"*, April 28–29, 2021, Moscow. Moscow: FBIS CRIE; 2021. p. 125. (In Russian).
42. Danilova I. A. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. *Demographic Review*. 2020;7(1):6–26. (In Russian).
43. Akimkin V. G., Kuzin S. N., Semenenko T. A. et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Problems of Virology*. 2020;65(4):203–211. DOI 10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211. (In Russian).
44. Briko N. I., Korshunov V. A., Krasnova S. V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(3):287–299. DOI 10.36233/0372-9311-272. (In Russian).
45. Kudryavtseva I. V. Organizatsionno-metodicheskoe obespechenie protivodeistviia pandemii COVID-19 v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Iugre. In: *Collection of articles "Epidemiia COVID-19 v*

27. Брико Н. И., Коршунов В. А., Краснова С. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 3. С. 287–299. DOI 10.36233/0372-9311-272.
28. Кудрявцева И. В. Организационно-методическое обеспечение противодействия пандемии COVID-19 в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Эпидемия COVID-19 в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре : сб. ст. Ханты-Мансийск, 2022. С. 15–19.
29. Закиров Д. Р., Арямкина О. Л. Поражения нервной системы на разных стадиях течения COVID-19 у коморбидных больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 1. С. 58–66. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-58-66.
30. Топузова М. П., Алексеева Т. М., Чайковская А. Д. и др. Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 4. С. 447–461. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-4-447-461.
31. Долгополов И. С., Менткевич Г. Л., Рыков М. Ю. и др. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID-синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции : обзор литературы // Сеченовский вестник. 2021. Т. 12, № 3. С. 56–67. DOI 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67.
32. Бабенко А. Ю., Балукова Е. В., Барышников Н. В. и др. Метаболический синдром. СПб. : Санкт-Петербург. гос. педиатрич. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации, 2020. 496 с.
33. Бова А. А. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: от понимания патогенеза к обоснованному лечению // Военная медицина. 2019. № 4. С. 55–65.
34. Асфандиярова Н. С., Дашкевич О. В., Заикина Е. В. и др. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области // Клиницист. 2017. Т. 11, № 3–4. С. 65–72. DOI 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-65-72.
35. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружиллов М. А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 5. С. 7–14. DOI 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
36. Сарсенбаева Г. И., Турсынбекова А. Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов // CardioСоматика. 2019. Т. 10, № 1. С. 19–23.
- Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Jugre. Khanty-Mansiisk; 2022. p. 15–19. (In Russian).
29. Zakirov D. R., Aryamkina O. L. Nervous system damage at different stages of COVID-19 infection in comorbid patients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022;(1):58–66. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-58-66. (In Russian).
30. Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Chaykovskaya A. D. et al. The management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. *Arterial Hypertension*. 2020;26(4):447–461. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-4-447-461. (In Russian).
31. Dolgoplov I. S., Mentkevich G. L., Rykov M. Yu. et al. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: A literature review. *Sechenov Medical Journal*. 2021;12(3):56–67. DOI 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67. (In Russian).
32. Babenko A. Yu., Balukova E. V., Baryshnikova N. V. et al. *Metabolicheskii sindrom*. St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2020. 496 p. (In Russian).
33. Bova A. A. Arterial hypertension at elderly: From understanding of pathogenesis to reasonable treatment. *Military Medicine*. 2019;(4):55–65. (In Russian).
34. Asfandiyarova N. S., Dashkevich O. V., Zaikina E. V. et al. Gender and age structure of multiple chronic diseases in patients of Ryazan region. *The Clinician*. 2017;11(3–4):65–72. DOI 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-65-72. (In Russian).
35. Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A. et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):7–14. DOI 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14. (In Russian).
36. Sarsenbaeva G. I., Tursynbekova A. E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardiosomatics*. 2019;10(1):19–23. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

С. Г. Аббасова – врач-терапевт, врач-гериатр.
 А. А. Аскерова – врач – клинический фармаколог.
 Е. А. Сундукова – врач-нефролог.
 Д. Р. Закиров – врач-невролог.
 П. А. Савш – врач скорой медицинской помощи.
 О. Л. Арямкина – доктор медицинских наук, профессор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

S. G. Abbasova – Physician, Geriatrician.
 A. A. Askerova – Clinical Pharmacologist.
 E. A. Sundukova – Nephrologist.
 D. R. Zakirov – Neurologist.
 P. A. Savsh – Emergency Physician.
 O. L. Aryamkina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЖИРА С ЦЕЛЮ УВЕЛИЧЕНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН

Махмадулло Сайфуллоевич Саидов

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

mahmad_jon1974@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9003-1609>

Аннотация. Цель – сравнительная оценка эстетических результатов использования аутожира и силиконовых имплантатов для увеличения объема груди при птозе молочных желез I степени у 29 пациенток отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии и Медицинского центра лазерной и пластической хирургии «ОРМЕД» в период с 2019 по 2022 гг., в том числе: 18 пациенткам (I группа) – по методике аугментации за счет введения собственного жира, 11 пациенткам (II группа) – внедрением силиконовых имплантатов и проведением всем пациенткам в ближайшие и отдаленные сроки ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Среди пациенток II группы отмечено 2 осложнения в послеоперационном периоде: у одной женщины – скопление жидкости вокруг имплантата, препятствующее нормальному приживлению и образованию капсулы, у второй – выявленное на начальных этапах появление патологического процесса развития капсулярной контрактуры. При использовании аутожира полное приживление пересаженных тканей зафиксировано у 6 (75%) пациенток. У одной пациентки отмечено рассасывание жира и отсутствие эффекта от операции – пациентке в последующем был вживлен силиконовый имплантат. Дальнейшие исследования помогут свести до минимума частоту развития лизиса жировой ткани, а также других видов осложнений, характерных для данного вида операции.

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

Шифр специальности: 3.1.9. Хирургия.

Для цитирования: Саидов М. С. Особенности применения аутожира с целью увеличения молочных желез у женщин // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 58–62. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-58-62.

Original article

FEATURES OF AUTOLOGOUS FAT GRAFTING FOR BREAST AUGMENTATION IN WOMEN

Makhmadullo S. Saidov

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

mahmad_jon1974@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9003-1609>

Abstract. The study aims to compare and assess the esthetic results of using autologous fat grafting and silicone implants for breast augmentation in I type ptosis in mammary glands in 29 patients who underwent surgical treatment in the department of rehabilitation surgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery and the Medical Center for Laser and Plasty Surgery "ORMED" in 2019–2022. The patients included 18 females (I group) who received autologous fat-grafts and 11 females (II group) who received silicone implants, all patients underwent early and long-term ultrasound diagnosis as well as magnetic resonance imaging. In the II group, there were two complications registered in the post-operative period: accumulation of fluid around the implant, which prevented engraftment and formation of the capsule in one woman, and development of capsular contracture detected at the early stage of the onset of the pathological process in the other. Autologous fat grafting demonstrated complete engraftment of transplanted tissues in six patients (75%). Fat resorption and no effect of surgical intervention were noted in one patient who subsequently received silicone implantation. Further research can help minimize the frequency of adipose tissue lysis, as well as other types of complications that occur following such procedures.

Keywords: augmentation mammoplasty, autologous fat-graft, silicone implants, magnetic resonance imaging

Code: 3.1.9. Surgery.

For citation: Saidov M. S. Features of autologous fat grafting for breast augmentation in women. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):58–62. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-58-62.

ВВЕДЕНИЕ

Существует ряд показаний к выполнению аугментационной маммопластики – от увеличения молочных желез по желанию пациентки до реконструктивно-пластических операций [1, 2]. В настоящее время маммопластика является вторым по популярности после ринопластики вмешательством в пластической хирургии. Это показывает, насколько людям важен внешний вид груди и какую роль она играет в психологическом восприятии человека [3, 4].

В современной пластической хирургии существует два основных метода увеличения объема молочных желез и их реконструкции: размещение силиконовых имплантатов и применение кожно-фасциальных лоскутов. Однако ни один из этих методов не является идеальным и имеет свои недостатки. Использование силиконовых имплантатов находит все большее применение в современной медицине, однако дороговизна протеза, а также его инородность для организма приводят к частому отказу пациенток от этой методики [5, 6].

Развитие косметологии и пластической хирургии привело ко все большему внедрению в хирургическую практику применения аутологичных тканей для замещения недостатков и дефектов. Одним из перспективных направлений в данной области является применение аутожира [7, 8]. Наиболее ярким примером использования собственной жировой ткани в реконструктивно-пластической хирургии является увеличение области ягодиц за счет введения жира под кожу. Использование методики редко приводит к отторжению и при правильном заборе не вызывает нагноения. Однако и тут есть свои минусы. Во-первых, для лучшего приживания жира нельзя вводить объемы ткани, превышающие 100–200 мл (жир должен плавно растечься тонким слоем для оптимального приживания) [9, 10]. Во-вторых, часто развиваются осложнения, связанные с инфицированием жировой ткани условно-патогенной флорой, функционирующей в собственном организме. Именно высокие риски, связанные с применением больших объемов аутожира, ограничивают его использование в аугментации молочных желез и в пластической хирургии в целом [11, 12].

Цель – сравнительная оценка эстетических результатов использования аутожира и силиконовых имплантатов при птозе молочных желез I степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 29 женщин с птозом молочных желез I степени, обратившихся в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии и Медицинский центр пластической и лазерной хирургии «ОРМЕД» в период с 2019 по 2022 гг. с целью проведения хирургической коррекции. Из общего числа 18 пациенток отказались от использования для увеличения объема груди и заполнения «кожного мешка» силиконовыми имплантатами, в результате чего им была предложена методика аугментации за счет введения собственного жира (I группа). Остальные 11 пациенток согласились на внедрение силиконовых имплантатов (II группа). Всем пациенткам в ближайшие и отдаленные сроки проводились дополнительные методы исследования – ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Средний

возраст женщин составил $32,0 \pm 2,1$ года. Объем молочных желез определяли по методике L. Sigurdson и соавт. [13]. Забор собственного жира пациенток проводился из области живота и боковых фаланг живота.

Всем пациенткам проводились стандартные методы исследования, операция проводилась под общим эндотрахеальным наркозом. Статистическая обработка данных выполнялась с применением методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Объем молочных желез у пациенток составил в среднем $127,0 \pm 23,0$ см³: в I группе – $119,0 \pm 21,0$; во II группе – $124,0 \pm 21,0$. В связи с этим с целью достижения хороших результатов аугментационная маммопластика проводилась индивидуально. Пациенткам I группы вводили от 200 до 500 мл собственного жира, в среднем $425,3 \pm 19,8$ мл. Введение проводили как одновременно, так и порциями через повторную липосакцию и липофилинг. Забор жира проводился в стерильных условиях после проведения липосакции. Отверстие для введения жира выполняли в области нижней складки молочной железы. Такой доступ был выбран неслучайно, так как в этой области отверстие от введения канюли не было заметно. После введения жира в этой области накладывали один или несколько узловых швов проленовой нитью 5,0.

Силиконовые имплантаты подбирались индивидуально в зависимости от объема молочных желез. Объем имплантатов колебался в пределах от 200 до 350 мл. Все имплантаты имели каплевидную форму, 9 пациенткам использовали инфрамамарный доступ, 2 пациенткам – трансаксиллярный доступ.

Полное приживание пересаженного аутожира зафиксировано у 6 (75%) женщин. У одной пациентки отмечено рассасывание жира и отсутствие эффекта от операции. В дальнейшем этой пациентке был вживлен силиконовый имплантат.

При использовании дополнительных методов исследования была выявлена характерная картина. УЗИ показало, что вокруг внедренного аутожирового имплантата приблизительно на 5–6-е сутки образуется ограничивающая его капсула, благодаря которой пересаженные ткани могли быть видны при исследовании. У одной пациентки, когда рассосался жир, капсула не визуализировалась, произошел аутолизис жира. На УЗИ-снимках активного неангиогенеза отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии активной реакции организма на внедрение собственных тканей. С большей вероятностью можно утверждать, что питание имплантата проходило за счет перфузии полезных веществ через окружающие жировой конгломерат жидкости.

В дальнейшем в сроки от 3 до 6 месяцев многие жировые «шарики», ограниченные от основной массы, показывают признаки некроза, но это практически не влияет на общую картину молочных желез в плане отдаленных эстетических результатов.

В отличие от I группы, у пациенток II группы имплантат хорошо выделялся как во время УЗИ, так и при проведении МРТ. При этом четко была видна капсула, обволакивающая силиконовый имплантат. В случаях, когда на снимках отмечались признаки недостаточного ее формирования, у пациенток отмечались признаки неблагоприятных явлений. Использование

дополнительных методов исследования очень важно при проведении аугментационной маммопластики, поскольку они помогают обнаружить изменения на ранних стадиях, когда они еще не видны при измерениях «на глаз» и пальпации молочных желез.

Во II группе отмечено 2 осложнения в послеоперационном периоде: у одной женщины – ввиду скопления жидкости вокруг имплантата (что препятствовало

нормальному приживлению и образованию капсулы), у второй – развитие капсулярной контрактуры, выявленное на начальных этапах появления патологического процесса. В целом приживление прошло нормально. Для того чтобы подобрать оптимальный метод операции, используется специальная разметка с измерением нескольких параметров, приведенных в таблице.

Таблица

Показатели объема и линейных параметров молочной железы (МЖ)

Текстильный размер МЖ	Объем МЖ (см ³)	Поперечник МЖ (см)	Расстояние от соска до складки (см)
00	100 ± 20	15,5	6,00
0	125 ± 20	16,2	7,05
1	160 ± 30	17,3	7,60
1,5	200 ± 30	18,4	8,15
2	230 ± 40	19,5	8,70
3	290 ± 40	20,6	9,25
4	380 ± 40	21,7	9,80
5	490 ± 40	22,8	10,35
6	560 ± 40	23,9	10,90
6,5	650 ± 40	25,0	11,45
7	730 ± 40	26,1	12,00
8	820 ± 40	27,2	12,55
9	920 ± 40	28,3	13,10
10	980 ± 40	29,4	13,65
11	1 150 ± 50	30,5	14,20

Через 6 месяцев после операции зафиксировано значимое увеличение объема груди до 330 мл в обеих группах.

Несмотря на то, что в современной реконструктивно-пластической хирургии собственные жировые клетки человека уже активно применяются, использование их при увеличении молочных желез пережило ряд критических периодов. Данные МРТ некоторых клинических исследований показывают, что жир постепенно может рассасываться при использовании неправильной тактики (небольшие объемы жира, недостаточная подготовка материала и т.д.) [3, 14]. Большие опасения вызывает развитие нагноения, а также абактериального лизиса, при котором возможно либо развитие осложнений, либо отсутствие эффекта от проводимых манипуляций [15, 16]. По данным ряда источников, нередки случаи развития некроза жира, кальцификации, образования инкапсулированных жировых масс, лимфаденопатии, нарушения контура груди, гиперчувствительности груди и зуда сосков после аутологичной пересадки жира. Описан случай развития множественных двусторонних кист в ткани молочной железы у 36-летней женщины через шесть месяцев после трансплантации аутологичного жира. Пациентке после удаления указанных образований

через несколько месяцев было выполнено увеличение груди с помощью силиконовых имплантатов [13, 17, 18].

Согласно данным опубликованной в 2022 г. работы Y. Ни и соавт., при увеличивающей маммопластике у 34 пациенток через шесть месяцев лечения значения прироста окружности грудной клетки, расстояния между вырезкой грудины и соском (SN-N) и между соском и подгрудной складкой (N-MF) были выше в группе, где выполнена аутологичная трансплантация жира с помощью клеток, при этом не отмечено ни одного случая развития значимых осложнений, влияющих на качество жизни женщин [19].

Как показывают результаты исследования, большой разницы в развитии осложнений между применением аутожира и силиконовых имплантатов не отмечено, при этом в некоторых случаях использование собственного жира у пациентов позволяет увеличивать визуальный объем молочных желез намного больше, чем при использовании имплантатов [16].

По мнению ряда исследователей, несмотря на уникальное проведение трансплантации аутологичного жира, пациентки зачастую демонстрируют наименьшее согласие с хирургами в косметической оценке проведенной операции [20]. Однако согласно данным

D.P. Münch, после аугментации груди посредством аутологичного жира 31 % женщин были очень довольны эффектом операции, 45 % указали, что они удовлетворены, 23 % хотели бы большего объема, и только 1 % остались недовольны [21]. R.K. Khoufi и соавт. с целью профилактики рассасывания жира и повышения эффективности операции рекомендуют использование технологии BRAVA (bra like vacuum-based external tissue expander), позволившей значимо увеличить частоту приживления трансплантата с $55 \pm 18\%$ до $82 \pm 18\%$ ($p < 0,00001$) [22].

К сожалению, встречаются случаи лизиса и нагноения, однако они редки и при использовании диагностических методик их можно выявить на ранних стадиях и своевременно скорректировать. Данные исследований демонстрируют, что УЗИ и МРТ показали

высокую эффективность выявления скоплений жидкости на ранних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование аутожира с целью визуального увеличения молочных желез показало себя эффективным и безопасным методом для применения в пластической и эстетической хирургии. Дальнейшие исследования помогут свести до минимума частоту развития лизиса жировой ткани, а также других видов осложнений, характерных для данного вида операции.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Cao W., Sheng L. Augmentation mammoplasty with autologous fat grafting. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021;3(4):213–217.
- Zhang X., Mu D., Lin Y. et al. Prediction of the postoperative fat volume retention rate after augmentation mammoplasty with autologous fat grafting: From the perspective of preoperative inflammatory level. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(5):2488–2499.
- Зикиряходжаев А. Д., Калинин-Масри А. А., Ротобельская Л. Е. и др. Метод оценки результатов приживаемости аутожирового трансплантата после липофилинга у больных раком молочной железы в процессе хирургической реабилитации // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, № 3. С. 102–109. DOI 10.17709/2409-2231-2018-5-3-10.
- Hu Y., Wang X., Jiang C. Clinical efficacy analysis of augmentation mammoplasty with cell-assisted autologous fat transplantation. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(5):2218–2227.
- Taha A.A., El-Refaie Y., Zamer S. et al. Restoring the upper pole with fat grafting in reduction mammoplasty: An anthropometric evaluation. *European Journal of Plastic Surgery*. 2021;44(1):41–50.
- Саидов М. С. Факторы риска развития осложнений аугментационной маммопластики в отдаленном послеоперационном периоде // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». 2022. Т. 3, № 2. С. 18–23.
- Саидов М. С. Применение шкалы Розенберга после операций на молочных железах в пластической хирургии // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». 2021. Т. 2, № 3. С. 15–18.
- Quieregatto do Espirito Santo P. R., Veiga D. F., Boggio R. F. et al. Mammoplasty: Steps for safe surgery. Evidence from literature. *Rev Bras Cir Plást*. 2021;36(3):366–372.
- Gentile P. Breast silicone gel implants versus autologous fat grafting: Biomaterials and bioactive materials in comparison. *J Clin Med*. 2021;10(15):3310.
- Gao Q., Zhai P., Qi J. et al. Breast augmentation with autologous fat grafting immediately after removal of polyacrylamide hydrogel and fibrotic capsule in 162 patients. *Breast Care*. 2022;17(4):377–384.
- Delay E. Commentary on: Autologous fat transplantation for aesthetic breast augmentation: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2021;41(6):NP430–NP432.
- Рогажинскас П. В., Касьянов А. А. Коррекция птоза молочных желез II–III степени методом аугментационной маммопластики аксиллярным доступом // Вестник науки. 2020. Т. 3, № 6. С. 202–204.
- Sigurdson L.J., Kirkland S. A. Breast volume determination in breast hypertrophy: An accurate method using two anthropomorphic measurements. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(2):313–320.
- Саидов М. С. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике осложнений имплантации грудных силиконовых имплантатов // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3. С. 51–54. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-51-54.
- Salibian A. A., Frey J. D., Bekisz J. M. et al. Fat grafting and breast augmentation: A systematic review of primary composite augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(7):e2340.

REFERENCES

- Cao W., Sheng L. Augmentation mammoplasty with autologous fat grafting. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021;3(4):213–217.
- Zhang X., Mu D., Lin Y. et al. Prediction of the postoperative fat volume retention rate after augmentation mammoplasty with autologous fat grafting: From the perspective of preoperative inflammatory level. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(5):2488–2499.
- Zikiryakhodzhaev A. D., Kalinina-Masri A. A., Rotobelskaya L. E. et al. A method for assessing the results of survival of an auto-fat graft after lipofilling in patients with breast cancer during surgical rehabilitation. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5(3):102–109. DOI 10.17709/2409-2231-2018-5-3-10. (In Russian).
- Hu Y., Wang X., Jiang C. Clinical efficacy analysis of augmentation mammoplasty with cell-assisted autologous fat transplantation. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(5):2218–2227.
- Taha A.A., El-Refaie Y., Zamer S. et al. Restoring the upper pole with fat grafting in reduction mammoplasty: An anthropometric evaluation. *European Journal of Plastic Surgery*. 2021;44(1):41–50.
- Saidov M. S. Risk factors for the development of complications during augmentation mammoplasty in the late postoperative period. *Eurasian Scientific and Medical Journal "Sino"*. 2022;3(2):18–23. (In Russian).
- Saidov M. S. Application of the Rosenberg scale after breast surgery in plastic surgery. *Eurasian Scientific and Medical Journal "Sino"*. 2021;2(3):15–18. (In Russian).
- Quieregatto do Espirito Santo P. R., Veiga D. F., Boggio R. F. et al. Mammoplasty: Steps for safe surgery. Evidence from literature. *Rev Bras Cir Plást*. 2021;36(3):366–372.
- Gentile P. Breast silicone gel implants versus autologous fat grafting: Biomaterials and bioactive materials in comparison. *J Clin Med*. 2021;10(15):3310.
- Gao Q., Zhai P., Qi J. et al. Breast augmentation with autologous fat grafting immediately after removal of polyacrylamide hydrogel and fibrotic capsule in 162 patients. *Breast Care*. 2022;17(4):377–384.
- Delay E. Commentary on: Autologous fat transplantation for aesthetic breast augmentation: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2021;41(6):NP430–NP432.
- Rogazhinskas P. V., Kasyanov A. A. Korrektsiia ptoza molochnykh zhelez II–III stepeni metodom augmentatsionnoi mamoplastiki aksilliarnym dostupom. *Vestnik nauki*. 2020;3(6):202–204. (In Russian).
- Sigurdson L.J., Kirkland S. A. Breast volume determination in breast hypertrophy: An accurate method using two anthropomorphic measurements. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(2):313–320.
- Saidov M. S. Possibilities of magnetic resonance imaging in diagnosis of complications in placing breast silicone implants. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022;3(3):51–54. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-51-54. (In Russian).
- Salibian A. A., Frey J. D., Bekisz J. M. et al. Fat grafting and breast augmentation: A systematic review of primary composite augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(7):e2340.

16. Слесаренко С. В., Бадюл П. А., Фурсенко Н. Ю. Эффективность местного использования препаратов транексамовой кислоты при выполнении аугментационной маммопластики // *Хірургія України*. 2019. № 1. С. 63–68.
17. Саидов М. С., Ходжамуродова Д. А., Ходжамуродов Г. М., и др. Лифтинг молочных желез как способ визуального увеличения объема груди // *Вестник Тамбовского университета. Сер.: Естественные и технические науки*. 2017. Т. 22, № 6–2. С. 1645–1649. DOI 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1645-1649.
18. Kontoes P., Gounnaris G. Complications of fat transfer for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(5):1078–1082.
19. Hu Y., Wang X., Jiang C. Clinical efficacy analysis of augmentation mammoplasty with cell-assisted autologous fat transplantation. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(5):2218–2227.
20. Groen J.-W., Piatkowski A. A., Sawor J. H. et al. Autologous fat transfer after augmentation and reconstruction of the female breast: An international, cross-sectional photo-comparison study among different physician and Laymen study groups. *Surg Innov.* 2018;25(6):594–601.
21. Münch D. P. Breast augmentation with autologous fat – Experience of 96 procedures with the BEAULI-technique. *Handchir Microchir Plast Chir.* 2013;45(2):80–92.
22. Khouri R. K., Eisenmann-Klein M., Cardoso E. et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: Results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(5):1173–1187.
16. Slesarenko S. V., Badyul P. A., Fursenko N. Yu. Efficiency of local application of tranexamic acid during augmentative mammoplasty. *Surgery of Ukraine.* 2019;(1):63–68. (In Russian).
17. Saidov M. S., Khodzhmurodova D. A., Khodzhmurodov G. M. et al. Breast lifting as a way to visually increase the volume of the breast. *Tambov University Reviews. Series Natural and Technical Sciences.* 2017;22(6–2):1645–1649. DOI 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1645-1649. (In Russian).
18. Kontoes P., Gounnaris G. Complications of fat transfer for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(5):1078–1082.
19. Hu Y., Wang X., Jiang C. Clinical efficacy analysis of augmentation mammoplasty with cell-assisted autologous fat transplantation. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(5):2218–2227.
20. Groen J.-W., Piatkowski A. A., Sawor J. H. et al. Autologous fat transfer after augmentation and reconstruction of the female breast: An international, cross-sectional photo-comparison study among different physician and Laymen study groups. *Surg Innov.* 2018;25(6):594–601.
21. Münch D. P. Breast augmentation with autologous fat – Experience of 96 procedures with the BEAULI-technique. *Handchir Microchir Plast Chir.* 2013;45(2):80–92. (In German).
22. Khouri R. K., Eisenmann-Klein M., Cardoso E. et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: Results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(5):1173–1187.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

М. С. Саидов – научный сотрудник.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

M. S. Saidov – Researcher.

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОВЕНОЗНОЙ ПЛАСТИКИ ПРИ РЕПЛАНТАЦИИ БОЛЬШОГО ПАЛЬЦА КИСТИ

Джонибек Давлятбекович Джононов

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

dr.jonibek@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4548-2907>

Аннотация. Цель – оценка эффективности аутовенозной пластики при реплантации большого пальца кисти. За период с 2014 по 2021 гг. в Республиканском научном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Душанбе) проведено 18 реплантаций и реваскуляризований большого пальца кисти, в том числе 8 (44,4%) пациентам с полным травматическим отчленением большого пальца и одному пациенту с первичным артродезом пястно-фалангового сустава реплантация выполнена с применением аутовенозной пластики. Результаты после проведенных оперативных вмешательств были благоприятными у 94,4% пациентов, у 7 (39%) пациентов реплантированные сегменты прижились полностью с сохранением функции большого пальца, у одного (5,6%) оперированного на вторые сутки после реплантации появились признаки ишемии реплантированного сегмента первого пальца. Таким образом, при раздавленных и отрывных травматических ампутациях с разрушением анатомических структур на большом протяжении сосудисто-нервного пучка, когда шансов на успешное выполнение реплантации практически нет, применение луче-пальцевой аутовенозной пластики позволяет расширить показания к реплантации важного для функций кисти большого пальца.

Ключевые слова: реплантация, микрохирургия, аутовенозный трансплантат, пластика, большой палец кисти

Шифр специальности: 3.1.9. Хирургия.

Для цитирования: Джононов Д. Д. Применение аутовенозной пластики при реплантации большого пальца кисти // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 63–66. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-63-66.

Original article

USING AUTOVENOUS PLASTY FOR THUMB REPLANTATION

Dzhonibek D. Dzhononov

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

dr.jonibek@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4548-2907>

Abstract. The study aims to evaluate the effectiveness of autovenous plasty for thumb replantation. From 2014 to 2021, the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Dushanbe) performed 18 thumb replantations and revascularizations, with 8 (44.4%) patients having complete traumatic thumb amputation and one patient undergoing replantation using autovenous plasty for primary fusion of the metacarpophalangeal joint. After the surgical interventions, 94.4% of patients showed positive results, including 7 patients (39%) with completely engrafted replanted parts preserving thumb function, whereas one patient (5.6%) demonstrated signs of ischemia of the replanted part of the thumb. Thus, in the case of crushed and avulsion traumatic amputations with damaged anatomical structure of a large part of the vascular-nervous bundle and virtually no chances for successful replantation, radial digital autovenous plasty allows expanding the indications for thumb replantation, which is critical for the hand function.

Keywords: replantation, microsurgery, autovenous graft, plasty, thumb

Code: 3.1.9. Surgery.

For citation: Dzhononov D.D. Using autovenous plasty for thumb replantation. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023;16(3):63–66. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-63-66.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в реплантационной хирургии крупных и мелких сегментов пальцев кисти, проблемы, связанные с реплантацией большого пальца, остаются актуальными, так как в функциональном отноше-

нии большой палец выполняет значительную роль. При этом удельный вес реплантабельности большого пальца при ампутации составляет, по разным источникам, около 15,0% [1–3].

Утрата функции большого пальца приводит к потере половины трудоспособности кисти, поэтому реплантация отчлененного большого пальца при ампутации, приживление и восстановление его функции остаются перспективными направлениями реконструктивно-восстановительной хирургии.

Методом восстановления поврежденного сегмента является использование аутовенозных анастомозов и сосудисто-нервных пучков при реплантации и приживлении большого пальца – в 87,5 % случаев функцию большого пальца удается восстановить [4–6].

Актуальность данного вопроса требует проведения дальнейших исследований для уточнения показаний к различным альтернативным методам реплантации.

Цель – оценка эффективности аутовенозной пластики при реплантации большого пальца кисти.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2014 по 2021 гг. в Республиканском научном центре сердечно-сосудистой хирургии г. Душанбе, Таджикистан (РНЦССХ) проведено 18 реплантаций и реваскуляризований большого пальца кисти, из них 8 (44,4 %) пациентам с полным травматическим отчленением большого пальца была выполнена реплантация с применением аутовенозной пластики.

Из общего количества пациентов 13 (72,2 %) – мужчины, 5 (27,8 %) – женщины, возраст от 20 до 40 лет. Пациенты были госпитализированы в течение первых десяти часов с момента получения травмы: 9 – с изолированной ампутацией большого пальца, 9 – с сочетанием ампутации одного или более пальцев. У 4 пациентов механизм травмы был тракционный, у 14 – раздавленный с размождением участка культи и/или ампутированного сегмента.

При определении показаний к выполнению реплантации большого пальца кисти учитывали механизм, характер и уровень ампутации, а также профессиональную деятельность больного.

При реплантации большого пальца у 15 пациентов обезболивание было проведено по методике регионарной анестезии плечевого сплетения с применением нейрелептанальгезии, у 3 больных – внутривенная анестезия на спонтанном дыхании. Оперативное вмешательство у 3 пациентов произведено на ногтевой фаланге, у 12 – на уровне основной фаланги, у 3 – на межфаланговом суставе.

Техника выполнения операции. После минимального укорочения костных отломков осуществляли интрамедуллярный остеосинтез спицами Киршнера. Первичный артрорез был показан при ампутациях на уровне межфаланговых суставов. Сухожилие глубокого сгибателя сшивали по модифицированной методике Бюннеля, сухожилие разгибателя – непрерывным швом, затем формировали микрососудистые анастомозы. Для восстановления артериального кровотока ампутированного сегмента первого пальца во всех случаях выполняли луче-пальцевую аутовенозную пластику: проксимальный анастомоз «конец в бок» аутовены к лучевой артерии и дистальный анастомоз «конец в конец» между аутовеной и доминантной пальцевой артерией (с локтевой стороны пальца). Аутовену забирали из внутренней поверхности нижней трети предплечья одноименной конечности. Длину аутовены определяли соответственно расстоянию между дистальным концом артерии ам-

путата и лучевой артерией, которое варьировало от 6 до 10 см. После реверсии аутовены вышеописанным способом была выполнена луче-пальцевая аутовенозная пластика. Сначала накладывали проксимальный анастомоз – «конец в бок» аутовены к лучевой артерии, пускали кровоток по аутовене, затем выполняли дистальный анастомоз «конец в конец» между аутовеной и пальцевой артерией. Каждый ампутированный сегмент восстанавливали не менее чем двумя тыльными подкожными венами, затем пальцевые нервы с обеих сторон по ладонной поверхности – эпинеуральными узловыми швами (проленовой нитью 9,0–10,0) без натяжения во избежание сдавления микроанастомозов.

В послеоперационном периоде всем пациентам в течение 5 дней были назначены цефтриаксон по 1 г в/в, реополиглюкин 400 мл в сочетании с тренталом 5,0 мл в/в капельно 1 раз в сутки, аспирин 0,1 г в сутки, а также гепарин (2 500 Ед/каждые 6 часов) сразу же после пуска кровотока по восстановленным сосудам еще во время операции.

Исследование одобрено протоколом комиссии по этике РНЦССХ от 04.04.2023.

Полученные данные обработаны по стандартным методам с использованием программ Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде у одного (5,6 %) оперированного на вторые сутки после реплантации появились признаки ишемии реплантированного сегмента первого пальца. Произведена доплерография, при которой проходимость аутовены и анастомозов сохранена. В связи с этим лечение продолжили консервативно антикоагулянтными, антиагрегантными и спазмолитическими препаратами в течение 5 суток. Несмотря на это признаки ишемии пальца прогрессировали, и в течение нескольких последующих суток постепенно произошел некроз реплантированного сегмента первого пальца. Отсутствии перфузии тканей на фоне магистрального кровотока и проходимости аутовены и микроанастомозов свидетельствовало о первопричинной роли характера травмы: закрытая раздавленная травма мягких тканей ампутата, по-видимому, вызвала обширное внутритканевое травмирование микроциркуляторного русла с последующими вторичными изменениями в нем и нарушением микроциркуляции и перфузии тканей (так называемый синдром «водопроводной трубы»). После появления признаков некроза под местной анестезией произведена некрэктомия с формированием ампутационной культи.

После проведенных оперативных вмешательств у значительной части больных (94,4 %) состояние было благоприятным, у 7 (39 %) пациентов с полным травматическим отчленением большого пальца и у одного пациента с первичным артрорезом пястно-фалангового сустава реплантированные сегменты прижились полностью с сохранением функции большого пальца.

Во всех случаях в полном объеме обеспечены грубый захват кисти, а также тонкие виды захватов с участием большого пальца благодаря сохранению подвижности первого запястно-пястного сустава и хорошему функционированию мышц возвышения большого пальца.

Клиническое наблюдение. Больной В., 26 лет, госпитализирован с полной раздавлено-отрывной

травматической ампутацией I пальца левой кисти на уровне основной фаланги со скальпированной раной второго пальца на большом протяжении.

При реплантации применялась регионарная анестезия с нейролептанальгией, были восстановлены луче-пальцевой кровотоки с аутовенозной пластикой и венозный дренаж с перемещением подкожных вен

из тыла II луча и непрерывности пальцевых нервов с последующим наложением эпинеуральных швов. Полный объем захватов кисти наблюдался по истечении двух лет после оперативного вмешательства. На рисунке показаны этапы реплантации большого пальца при полной раздавлено-отрывной травматической ампутации.



Рисунок. Реплантация большого пальца при полной раздавлено-отрывной травматической ампутации: а-б – вид кисти и ампутированного сегмента до операции, в – интраоперационное фото аутовенозного луче-пальцевого шунта, г – состояние кисти после завершения операции, д-е – отдаленный результат через 2 года после реплантации

Эффективность использования аутовенозной пластики по сравнению с традиционной отмечена рядом авторов [7, 8]. По данным Н. С. Chen, Y. B. Tang [9], все пересаженные таким способом оторванные большие пальцы показали высокую выживаемость с восстановлением сенсорных и двигательных функций. Венозная артериализация может спасти большие пальцы, которые невозможно было бы вживить.

По результатам М. Molski [10], общий показатель успеха реплантации 4 полных ампутаций длинного пальца у трех подростков и мужчины 32 лет с использованием перенаправления вен, венозных или кожных лоскутов с дорсальной поверхности указательного пальца для восстановления оттока крови составил 90,9% – 16 из 18 реплантатов (88,9%), и все 4 реваскуляризированные части выжили.

Как показывает практика [11, 12], высокая выживаемость реплантированных больших пальцев при ампутации напрямую зависит от своевременной хирургической обработки раны, восстановления арте-

рий с помощью венозных трансплантатов или сосудисто-нервных пучков. Все случаи ампутации большого пальца должны быть исследованы в операционной для оценки возможности повторной имплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при раздавленных и отрывных травматических ампутациях пальцев с разрушением анатомических структур на большом протяжении сосудисто-нервного пучка, когда шансов на успешное выполнение традиционной реплантации практически нет, применение луче-пальцевой аутовенозной пластики позволяет расширить показания к реплантации большого пальца, столь важного для функций кисти.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гатауллина И. Р. Реплантация пальцев кисти // Международный академический вестник. 2018. № 3. С. 28–30.
2. Джононов Д. Д. Ошибки при ведении больных с ампутациями сегментов верхних конечностей на первичном этапе обращения // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». 2021. Т. 2, № 4. С. 16–22.
3. Назарян Г. А., Сухинин Т. Ю. Реплантация кисти и пальцев // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2017. Т. 20, № 1. С. 17–27.
4. Афанасьев Л. М., Гусельников С. С., Шестова Е. С. Случай успешной реплантации дистальной фаланги первого пальца у ребенка с тракционным механизмом отрыва // Политравма. 2016. № 4. С. 76–80.
5. Минаев Т. Р., Юлдашев А. А., Низов О. Н. и др. Успешная реплантация I пальца кисти при сложной травме // Вестник экстренной медицины. 2016. № 1. С. 85–87.
6. Петрушин А. Л. Травматические ампутации сегментов кисти, анализ лечебных мероприятий на различных этапах оказания медицинской помощи в сельском районе // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 3. С. 327–334.
7. Tian L., Tian F., Tian F. et al. Replantation of completely amputated thumbs with venous arterialization. *J Hand Surg Am.* 2007;32(7):1048–1052.
8. Sukop A., Tvrdek M., Kufa R. The primary use of venous grafts in thumb replantation. *Acta Chir Plast.* 2005;47(4):103–106.
9. Chen H. C., Tang Y. B. Replantation of the thumb, especially avulsion. *Hand Clin.* 2001;17(3):433–445.
10. Molski M. Replantation of fingers and hands after avulsion and crush injuries. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(7):748–754.
11. Naalla R., Chauhan S., Dave A. et al. Reconstruction of post-traumatic upper extremity soft tissue defects with pedicled flaps: An algorithmic approach to clinical decision making. *Chin J Traumatol.* 2018;21(6):338–351.
12. Lamarin G. A., Matthew M. K. The diagnosis and management of mallet finger injuries. *Hand (N Y).* 2017;12(3):223–228.

REFERENCES

1. Gataullina I. R. Replantatsiya paltsev kisti. *Mezhdunarodnyi akademicheskii vestnik.* 2018;(3):28–30. (In Russian).
2. Dzhononov D. D. Errors in the management of patients with amputations of segments of the upper limbs at the initial stage of treatment. *Eurasian Scientific and Medical Journal "Sino".* 2021;2(4):16–22. (In Russian).
3. Nazaryan G. A., Sukhinin T. Yu. Hand and digits replantation. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2017;20(1):17–27. (In Russian).
4. Afanasyev L. M., Gusel'nikov S. S., Shestova E. S. A case of successful replantation of the distal phalanx of the first finger in a child with traction mechanism of detachment. *Polytrauma.* 2016;(4):76–80. (In Russian).
5. Minaev T. R., Yuldashev A. A., Nizov O. N. et al. Successful reimplantation of I finger at complex trauma. *The Bulletin of Emergency Medicine.* 2016;(1):85–87. (In Russian).
6. Petrushin A. L. Traumatic hand amputations, the analysis of medical aid on different levels of rural healthcare. *Kazan Medical Journal.* 2013;94(3):327–334. (In Russian).
7. Tian L., Tian F., Tian F. et al. Replantation of completely amputated thumbs with venous arterialization. *J Hand Surg Am.* 2007;32(7):1048–1052.
8. Sukop A., Tvrdek M., Kufa R. The primary use of venous grafts in thumb replantation. *Acta Chir Plast.* 2005;47(4):103–106.
9. Chen H. C., Tang Y. B. Replantation of the thumb, especially avulsion. *Hand Clin.* 2001;17(3):433–445.
10. Molski M. Replantation of fingers and hands after avulsion and crush injuries. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(7):748–754.
11. Naalla R., Chauhan S., Dave A. et al. Reconstruction of post-traumatic upper extremity soft tissue defects with pedicled flaps: An algorithmic approach to clinical decision making. *Chin J Traumatol.* 2018;21(6):338–351.
12. Lamarin G. A., Matthew M. K. The diagnosis and management of mallet finger injuries. *Hand (N Y).* 2017;12(3):223–228.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Д. Д. Джононов – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реконструктивно-пластической микрохирургии.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

D. D. Dzhononov – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery.

ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ С ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ И ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Елена Николаевна Васильковская^{1✉}, Елена Ивановна Кутефа²,
Анжелика Эдуардовна Каспарова³, Алла Владимировна Ковалева⁴,
Юлия Юрьевна Козина⁵

^{1,2,3,4,5}Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

^{2,3,4}Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

¹vasilkovskaya.e.n@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

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

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

⁴kovalevaav@okbhmao.ru

⁵kozina_yuliya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2029-1530>

Аннотация. Цель – представить сложный клинический случай едва не умершей женщины, обусловленный коморбидной акушерской патологией в сочетании с коронавирусной инфекцией. Термин «near miss» («едва не умершие») введен для проведения глубокого анализа каждого клинического случая, отнесенного к группе критических акушерских состояний, и внесения пациенток с критическими акушерскими состояниями в регистр, созданный в России в 2021 г. для предотвращения материнской смертности и принятия управленческих решений. Сложный клинический случай едва не умершей женщины включал в себя несколько больших акушерских синдромов: послеродовое акушерское кровотечение с последующей эмболизацией маточных артерий, эндометрит (3-и сутки) и частичный тромбоз ветвей правой нижнедолевой легочной артерии (7-е сутки), тромбоз сосудов параметрия, частичный некроз матки (8-е сутки), а также перенесенную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (вирус идентифицирован на 13-е сутки после родоразрешения). Показаны сложности диагностики и лечения: результаты исследований в остром периоде и в исходе заболевания.

Ключевые слова: едва не умершие, критические акушерские состояния, материнская смертность, акушерские кровотечения, эмболизация маточных артерий, частичный тромбоз ветвей правой нижнедолевой легочной артерии, тромбоз сосудов параметрия, частичный некроз матки, COVID-19

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

3.1.25. Лучевая диагностика.

Для цитирования: Васильковская Е. Н., Кутефа Е. И., Каспарова А. Э., Ковалева А. В., Козина Ю. Ю. Оценка ближайших и отдаленных результатов акушерского кровотечения с эмболизацией маточных артерий и перенесенной коронавирусной инфекцией (клинический случай) // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 67–74. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-67-74.

Original article

ASSESSMENT OF THE IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF OBSTETRIC HEMORRHAGE WITH UTERINE ARTERY EMBOLIZATION AND PAST CORONAVIRUS INFECTION (CLINICAL CASE)

Elena N. Vasilkovskaya^{1,2,3,4,5}, Elena I. Kutefa², Anzhelika E. Kasparova³, Alla V. Kovaleva⁴, Yuliya Yu. Kozina⁵^{1,2,3,4,5}Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia^{2,3,4}Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia¹vasilkovskaya.e.n@mail.ru^{ORCID}, <https://orcid.org/0000-0003-1586-0532>²hospital@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2946-0249>³anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>⁴kovalevaav@okbhmao.ru⁵kozina_yuliya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2029-1530>

Abstract. The study aims to present a complicated clinical case of a woman who almost died due to comorbid obstetric pathology associated with a coronavirus infection. The term "near miss" refers to the detailed analysis of each clinical case classified as a critical obstetric condition, as well as the registration of patients with such conditions in the Russian register established in 2021 to prevent maternal mortality and make management decisions. A severe clinical near miss case of a female patient included the following serious obstetric syndromes: postpartum obstetric hemorrhage followed by uterine artery embolization, endomyometritis by the third day, partial thrombosis of the branches of the right lower lobe pulmonary artery by the seventh day, thrombosis of parametrial vessels, partial necrosis of the uterus by the eighth day, and a new coronavirus infection COVID-19 by the thirteenth day after delivery. The complexity of diagnosis and treatment is demonstrated in the results of the study in the acute period and in the outcome of the disease.

Keywords: near miss, critical obstetric conditions, maternal mortality, obstetric hemorrhage, uterine artery embolization, partial thrombosis of the branches of the right lower lobe pulmonary artery, thrombosis of parametrial vessels, partial uterine necrosis, COVID-19

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.
3.1.25. Radiation Therapy.

For citation: Vasilkovskaya E. N., Kutefa E. I., Kasparova A. E., Kovaleva A. V., Kozina Yu. Yu. Assessment of the immediate and long-term results of obstetric hemorrhage with uterine artery embolization and past coronavirus infection (clinical case). *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):67–74. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-67-74.

ВВЕДЕНИЕ

Материнская смертность (МС) – самое тяжелое и трагическое завершение беременности в любые времена. Данная медико-социальная проблема, несмотря на принятие решений членами Организации Объединенных Наций (ООН) глобальных целей сокращения в общемировом масштабе коэффициента МС до 70 на 100 тыс. живорождений, еще далека от окончательного решения [1].

При анализе структуры МС в РФ 2021 г. наиболее значимыми ее причинами были экстрагенитальные заболевания (48,3%), кровотечения (16,8%), преэклампсия (9,4%), септические осложнения (6,0%) и акушерская эмболия (14,8%) [2, 3].

В последние два десятилетия в связи со снижением случаев МС для проведения анализа показателя и принятия управленческих решений было предложено применение нового термина «near miss» – «едва не умершие». Это случаи с угрожающими жизни состояниями во время беременности, родов и послеродовом периодах жизни, но не закончившиеся МС [4–7]. С января 2021 г. МЗ РФ разработан регламент мониторинга критических акушерских состояний (КАС), вклю-

чающий группу беременных с тяжелой материнской заболеваемостью, с признаками органной дисфункции, потребовавших проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин. Глубокий анализ каждого клинического случая перенесенных КАС в акушерской практике является важным этапом предотвращения МС.

Общеизвестно, что этиологическими причинами в основе ранних послеродовых кровотечений являются нарушения сокращения матки, задержка плацентарной ткани, травмы родовых путей и нарушения свертывающей системы крови (коагулопатии врожденные/приобретенные, первичные/вторичные) [8].

В практике акушера-гинеколога в перинатальный период не последнюю роль в развитии осложнений гестации играют нарушения свертывающей системы крови (коагулопатии и тромбозы), которые возникают в том числе на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ). В развитии кровотечений при НКИ ведущую роль играют тромбоцитопатии с тромбоцитопенией, которые могут развиваться как

в результате снижения выработки, так и повышенного потребления тромбоцитов [9].

По данным D. Wichmann и соавт., при оценке тромбоемболических осложнений (ТЭО) у пациентов с НКИ риск кровотечений, макро- и микротромбозов повышается в несколько раз. В развитии ТЭО существенный вклад вносит формирование гиперактивации тромбоцитов на фоне инфекции, причем тромбозы развиваются как в острую фазу, так и отсрочено от начала заболевания. Факторами риска развития ТЭО при НКИ часто выступают сахарный диабет и ожирение, а тромботические события чаще развиваются в таких органах, как легкие, периферические сосуды и др. [10].

По данным голландского исследования 184 пациентов с НКИ в отделении интенсивной терапии (ОИТ), тромботические осложнения крупных сосудов развивались с частотой 49%, большинство из которых были представлены тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА), визуализированной на компьютерной томографии (КТ) в сегментарных и субсегментарных легочных артериях [11].

Септические осложнения в послеродовом периоде до настоящего времени в России также относят к нестабильным показателям материнской смертности [12]. В 2018 г. коэффициент смертности от септических осложнений составил 1,25 на 100 тыс. родившихся живыми и, по данным Росстата [3], отчетливо прослеживается тенденция увеличению частоты септических осложнений. При этом в структуре септических осложнений присутствуют случаи с НКИ, а также септические осложнения после эмболизации маточных артерий (ЭМА), которая используется как этап для предотвращения массивных акушерских кровотечений [13].

Своевременно установить топику заболевания и назначить адекватный объем лечения позволяет использование с прогностической и диагностической целью технологий лучевой диагностики: магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием малого таза, КТ, спиральной КТ органов малого таза и легких, КТ-пульмонангиографии [14].

В связи с социальной значимостью проблемы проведен анализ сложного клинического случая предотвратимой МС от нескольких больших акушерских синдромов: массивного кровотечения, послеродового эндометрита (3-и сутки), тромбоза ветвей правой нижнедолевой легочной артерии (7-е сутки), тромбоза сосудов параметрия, частичного некроза матки (8-е сутки) и перенесенной и выявленной НКИ COVID-19 (вирус идентифицирован на 13-е сутки после родоразрешения).

Цель – представить сложный клинический случай едва не умершей женщины, обусловленный коморбидной акушерской патологией в сочетании с коронарусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая едва не умершей женщины от сочетанной коморбидной акушерской и соматической патологии, находившейся на лечении в медицинской организации 3-го уровня БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» в 2021 г.

При оказании медицинской помощи на каждом ее этапе от пациентки было получено письменное согласие. Администрацией медицинской организации дано

разрешение на публикацию данного клинического случая.

Этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии получено разрешение на проведение анализа по теме исследования и публикацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам инструментальных методов диагностики, в представленном клиническом случае послеродового эндометрита и его осложнений – частичного некроза матки, а также тромбоемболии сегментарных и субсегментарных ветвей правой нижнедолевой артерии, период с момента перевода в отделение до коллегиального решения вопроса о тотальной гистерэктомии с учетом мероприятий по органосохранению в общей сложности занял 7 дней.

Пациентка С., 32 лет, переведена в гинекологическое отделение на 3-и сутки после 3 срочных самопроизвольных родов, осложненных ранним послеродовым гипотоническим маточным кровотечением и геморрагическим шоком 1-й ст. Масса рожденного ребенка составила 3 200 г. В родах был осуществлен поэтапный гемостаз – ручное обследование полости матки, управляемая баллонная тампонада, ЭМА и медикаментозная терапия, включающая в себя трансфузию свежезамороженной плазмы, отмытых эритроцитов донора. Из сопутствующей патологии во время беременности имелся гестационный сахарный диабет, осложняющий беременность (диету соблюдала, дневник гликемии вела), ожирение 1-й ст., инфекция мочевыводящих путей и бессимптомное течение цервицита в 29 недель беременности с курсом комбинированной антибактериальной терапии. Риск венозных тромбоемболических осложнений по шкале Caprini высокий – 5 баллов.

При переводе в гинекологическое отделение родильница предъявляла жалобы на боли внизу живота, умеренные кровянистые выделения из половых путей, повышение температуры тела однократно до 38 °С, далее – субфебрильная. При акушерском осмотре тело матки увеличено до 17 недель, мягковатое, неоднородное по консистенции, болезненное, в остальном – без особенностей.

В лабораторных показателях отмечены патологические изменения: снижение гемоглобина до 73,0 г/л, повышение лейкоцитов до $16,6 \times 10^9$, очень высокие значения СРБ до 343,49 мг/л. Все остальные лабораторные показатели были без изменений. Проведен забор крови, мочи и лохий на бактериологическое исследование.

По данным УЗИ малого таза, на момент перевода выявлено: размеры матки 136 × 79 × 108 мм, контур матки ровный, четкий; миометрий однородный; толщина М-ЭХО 12 мм повышенной эхогенности; в области эндометрия определяются гиперэхогенные включения до 2 мм с акустическим феноменом (ЭХО-признаки эндометрита), в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) – без сосудистых локусов в содержимом. КТ-данные инфильтративных изменений легких не выявили.

Назначена комплексная терапия послеродового эндометрита, включающая: эмпирическую антибактериальную терапию с использованием групп полусинтетических пенициллинов со структурно связанными беталактамами и фторхинолонами 4-го поколения. Курс эмпирической антибактериальной

терапии охватывал возможный спектр возбудителей инфекции – аэробные и факультативно анаэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также низкомолекулярные гепарины, инфузионную и другие виды медикаментозной коррекции.

Через 2 дня на фоне лечения пациентка жалоб активно не предъявляла, отмечала значительное улучшение общего самочувствия. При гинекологическом осмотре размеры матки с инволюцией до 13 недель беременности, в остальном – без особенностей. В содержимом матки был высеян *Enterococcus faecalis*, чувствительный ко всем типам антибиотиков кроме триметоприма.

На фоне лечения на 7-й день после родов повысилась температура до 38 °С, сухой редкий кашель, легкое першение в горле, чувство стеснения в грудной клетке при глубоком вдохе, ЧДД 16 в мин. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, незначительно ослабленное в нижних отделах справа. SpO₂ 97 %, гемодинамика не страдала. По лабораторным показателям крови, в основном, без динамики, отмечено повышение фибриногена до 6,89 г/л, снижение АПТВ – до 30,8 с. По шкале qSOFA – 0 баллов.

Для исключения ТЭЛА была проведена КТ-ангиография легочной артерии, по результатам которой был выявлен частичный тромбоз ветвей правой нижнедолевой легочной артерии (рис. 1–2). Проведена коррекция лечения.



Рис. 1. КТ-пультанангиография с толщиной среза 2,5 мм. Корональная реконструкция максимальной интенсивности проекции. Стрелкой указан дефект наполнения нижнедолевой артерии правой легочной артерии. 7-е сутки после родов

Примечание: составлено авторами.

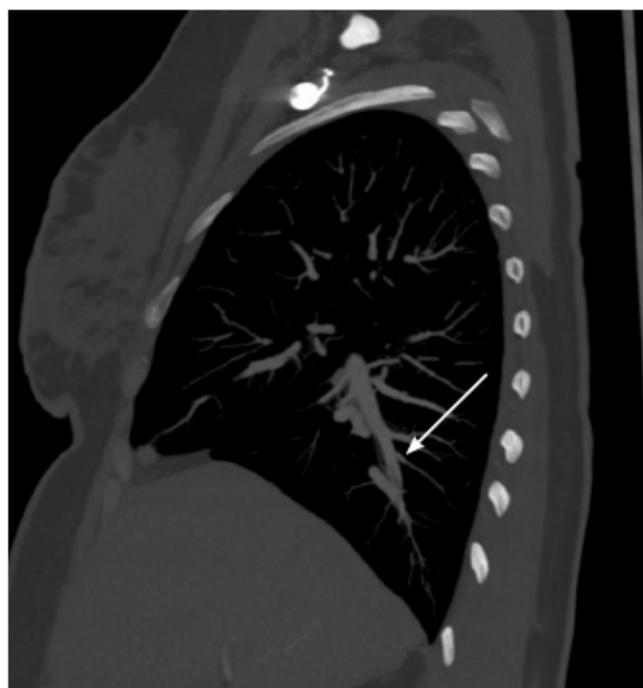
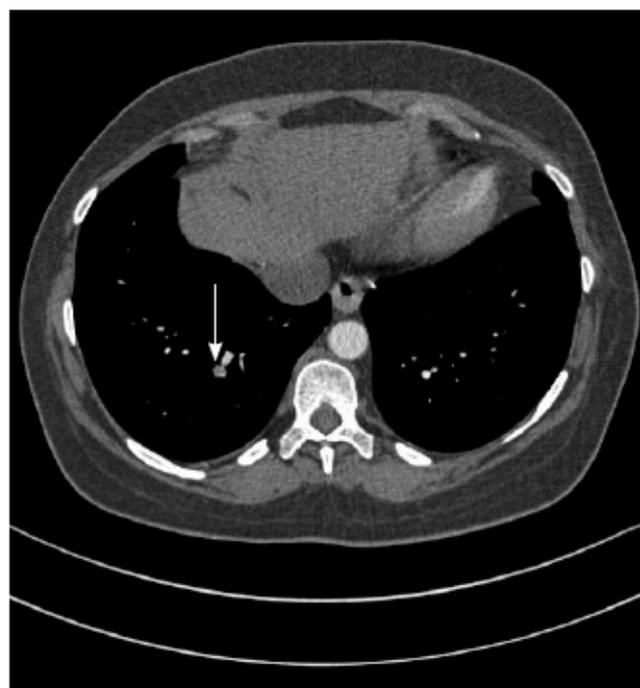


Рис. 2. КТ-пультанангиография. Сагиттальная и корональная проекции дефекта наполнения правой нижнедолевой легочной артерии. 7-е сутки после родов

Примечание: составлено авторами.

Для исключения тромбоза сосудов нижних конечностей было выполнено УЗИ нижних конечностей (норма). При Эхо-КГ – сократительная и насосная функция левого желудочка (ЛЖ) не снижена. Определена дисфункция митрального и трикуспидального клапанов и их незначительная недостаточность. Признаки легочной гипертензии.



При контрольном гинекологическом осмотре во влагалище было выявлено за счет выраженного отека нависание передней боковой стенки справа. Шейка втянута высоко в брюшную полость, по задней стенке синюшность. Тело матки подтянуто, увеличено до 18–19 недель, контур неровный, консистенция неоднородная за счет увеличения правой половины. Спра-

ва в параметрии на уровне перешейка пальпировалось плотное образование до 4 см, интимно связанное с ребром матки, болезненное при пальпации, с плотной перетяжкой, идущей к стенке таза.

Для исключения частичного некроза миометрия, тромбоза сосудов параметрия матки была выполнена спиральная КТ органов малого таза с внутривенным болюсным контрастированием.

На КТ органов малого таза дефектов накопления артериального русла малого таза выявлено не было. Отмечались косвенные КТ-признаки диффузно-мозаичного нарушения перфузии миометрия в артериальную и паренхиматозную фазы с относительно равномерным накоплением контрастного вещества в венозную фазу (рис. 3–4).



Рис. 3. КТ с контрастированием. Сагиттальные реконструкции матки в артериальную и паренхиматозную фазу. Несмотря на мозаичность накопления контрастного вещества в артериальную фазу сохраняется однородность миометрия в паренхиматозную фазу. 8-е сутки после родоразрешения

Примечание: составлено авторами.

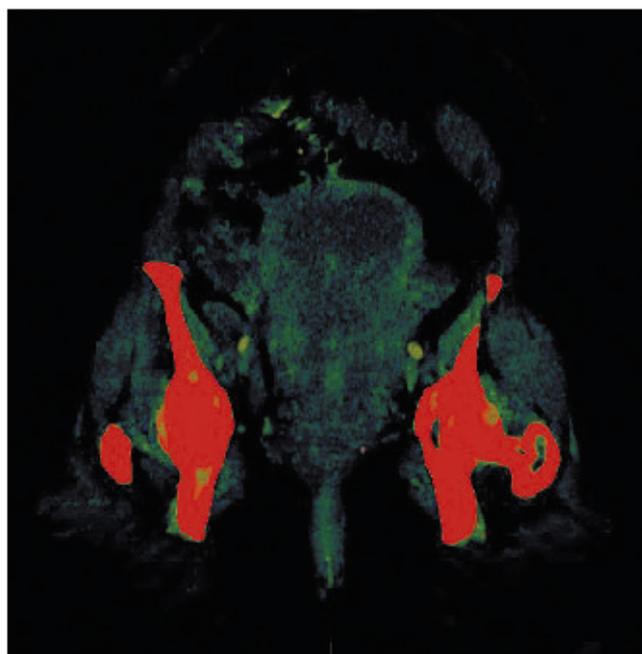
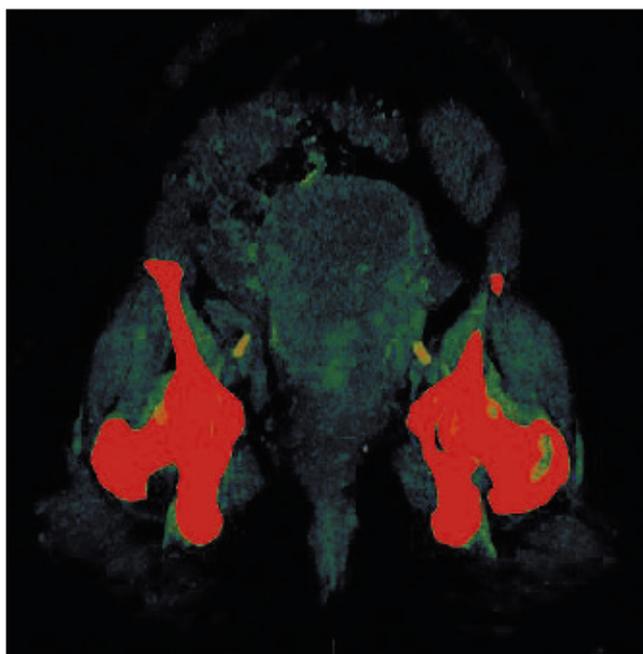


Рис. 4. КТ с контрастированием. Цветное картирование артериальной и паренхиматозной фазы матки в режиме максимальной интенсивности проекции. 8-е сутки после родоразрешения

Примечание: составлено авторами.

В течение последующих 3 дней у пациентки сохранялась субфебрильная температура без специфических жалоб и значимых изменений в лабораторных показателях. Самочувствие не страдало.

При контрольном УЗИ малого таза были выявлены изменения миометрия по правой боковой стенке протяженностью от перешейка с переходом на шейку на 68 мм неоднородной ячеистой структуры с мелкими анэхогенными включениями до 6 мм. На данном участке при ЦДК кровотоков визуализировался в субсерозном слое. Справа в параметрии выявлялись извитые анэхогенные образования диаметром до 13 мм (общим размером 40 × 15 мм), что не исключало тромбоз вен правого параметрия при ЦДК без кровотока. Остальные данные эхографии были без положительной динамики. Заключение эхографии: Субинволюция матки. ЭХО-признаки эндометрита. Частичный некроз матки.

В результате проведенных диагностических процедур решением консилиума был выставлен диагноз: Послеродовый период 11-е сутки; Послеродовый эндометрит; Метротромбофлебит; Частичный некроз матки; Тромбоз сосудов параметрия; Тромбоэмболия легочной артерии (сегментарных и субсегментарных ветвей) правой нижнедолевой артерии, учитывая отсутствие динамики на фоне проводимого лечения: сохраняющаяся лихорадка, при объективном обследовании отсутствие сокращения матки в динамике, ее большие размеры для срока послеродового периода до 17 недель, неравномерность ее консистенции, болезненность, неровность контуров, изменение правого параметрия с бимануально определяющимися тромбированными сосудами, отек правого параметрия; сохраняющийся лейкоцитоз, нарастание фибриногена, тромбоцитов; отрицательная динамика по УЗИ и КТ.

Приглашенной на консилиум пациентке объяснена клиническая ситуация, предложено оперативное лечение в объеме удаления матки с шейкой и маточными трубами, и, с согласия больной, она направлена на оперативное лечение в объеме: лапаротомия, экстирпация матки с трубами.

Во время операции (разрез ниже-срединный) в брюшной полости: серозный выпот – до 150 мл, матка – до 17 недель, бледная с выраженным отеком, при осмотре малого таза – выраженный отек параметриев, через брюшину просвечивают увеличенные венозные сосуды с тромбмассами, черного цвета, плотными на ощупь. Перешеек и шейка увеличены в размерах диаметром до 8 см. Ткани обескровлены, желто-серого цвета с синюшным оттенком. Ткани при прикосновении повышенной ломкости. Придатки – трубы отечные, гиперемированы. Слева яичник не изменен, справа – отечный с налетом фибрина.

Макропрепарат «Матка с шейкой и трубами» (рис. 5): на разрезе стенка цервикального канала дряблая вишневого цвета с тромбированными сосудами. Внутренний зев и нижний маточный сегмент с аналогичными рыхлыми наложениями и с тромбированными сосудами. Миометрий волокнистый бледно-серый. Эндометрий на всем протяжении бугристый с рыхлыми грязно-серыми наложениями. В толще миометрия тромбированные сосуды. При микроскопии поверхность наружного зева покрыта зрелым многослойным плоским неороговевающим эпителием с очаговой дистрофией эпителиоцитов, диффузной густой ин-

фильтрацией нейтрофильными гранулоцитами. В поле зрения единичные сосуды, просвет которых обтурирован тромботическими массами смешанного строения. Эндометрий сформирован фрагментами базальной пластинки децидуальной оболочки с наложением на поверхности фибрина, слоя гнойно-некротических масс с обширными полями геморрагического пропитывания, диффузно-очаговой массивной полиморфноклеточной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов; лейкоцитозы, эритроцитозы.

Таким образом, пациентке был подтвержден диагноз гнойно-некротического метроэндометрита. Выставлен диагноз после операции: Послеродовый период 11-е сутки. Послеродовый эндометрит. Метротромбофлебит. Некроз матки. Тромбоз сосудов параметриев.



Рис. 5. Макропрепарат: матка с шейкой с признаками некротизирующего метроэндометрита преимущественно в нижнем сегменте и шейки.

11-е сутки после родоразрешения

Примечание: составлено авторами.

По данным прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала (микроскопического), получено заключение: Гнойно-некротический метроэндометрит. Дисциркуляторные изменения в стенке матки с паретическим расширением сосудов и тромбообразованием. Очаговый серозно-гнойный васкулит. Хронический экзо-, эндоцервицит высокой степени активности. Кисты Набота. Хронический двусторонний сальпингит низкой степени активности.

Через два дня после операции на 13-е сутки после родоразрешения у больной появились жалобы на першение в горле, повышение температуры до

субфебрильных цифр. При повторном исследовании на коронавирусную инфекцию методом ПЦР коронавирус обнаружен. Пациентка по согласованию была переведена во взрослое инфекционное отделение. В отделении была диагностирована внегоспитальная двухсторонняя вирусная пневмония, неосложненное течение. ДНО.

После дополнительных обследований и лечения при отрицательном результате исследования на коронавирус методом ПЦР женщина на 34-е сутки после родоразрешения выписана домой с рекомендациями. Ребенок был выписан в семью ранее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в ХМАО-Югре разработаны и апробированы модели профилактики и лечения тяжелых материнских осложнений, материнская смертность остается угрозой для жизни женщины на фоне ее коморбидной и акушерской патологии, которая в последнее время имеет тенденцию к возрастанию. Оказание медицинской помощи в перинатальном центре 3-го уровня в составе многопрофильной больницы в случае грозных осложнений родов и послеродового периода позволяет предупредить развитие материнской летальности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2015. 77 p.
2. Радзинский В. Е. Вперед, в будущее // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2021. № 2. С. 7–9.
3. Филиппов О. С., Гусева Е. В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 году // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 6–2. С. 8–26.
4. Михельсон А. Ф., Лебедеженко Е. Ю., Рымашевский А. Н. и др. Едва не погибшие женщины («Near miss maternal morbidity»). Что помогло им выжить? Дефиниции и возможности прогноза // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 1. С. 118–120.
5. Оленев А. С., Новикова В. А., Радзинский В. Е. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. Приложение. С. 5–17. DOI 10.24411/2303-9698-2018-13901.
6. Айламазян Э. К., Атласов В. О., Ярославский К. В. и др. Аудит качества медицинской помощи при критических состояниях в акушерстве (near miss) // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 4. С. 15–23. DOI 10.17816/JOWD65415-23.
7. Башмакова Н. В., Давыденко Н. Б., Мальгина Г. Б. Мониторинг акушерских «near miss» в стратегии развития службы родовспоможения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 3. С. 5–10. DOI 0.17116/rosakush2019190315.
8. О клинических рекомендациях «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях»: письмо Минздрава РФ от 26.06.2019 № 15-4/11/2-2535. Доступ из СПС «Гарант».
9. Макацария А. Д., Слуханчук Е. В., Бицадзе В. О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акушерство, гинекология, репродукция. 2021. Т. 15, № 5. С. 499–514. DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.
10. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277.
11. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150.

В описанном сложном клиническом случае имелись особенности течения заболевания и полиморбидность патологии: сочетание массивного акушерского кровотечения после самопроизвольных родов ребенком средней массы, послеродового эндомиометрита, тромбоза ветвей правой нижнедолевой легочной артерии, тромбоза сосудов параметрия, частичного некроза матки, кроме того, перенесенной и выявленной новой коронавирусной инфекции COVID-19, (вирус идентифицирован на 13-е сутки после родоразрешения), внебольничной двусторонней вирусной пневмонии. Несмотря на полиморбидность патологии у пациентки в послеродовом периоде установление диагноза заняло 7 дней. Развитию послеродового кровотечения и тромботических осложнений возможно послужила новая коронавирусная инфекция, хотя технология эмболизации маточных артерий с последующим формированием тромбоза и некроза матки также могла сыграть не последнюю роль в данном осложнении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

REFERENCES

1. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2015. 77 p.
2. Radzinsky V. E. Vpered, v budushchee. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak.* 2021;(2):7–9. (In Russian).
3. Filippov O. S., Guseva E. V. maternal mortality in the Russian Federation in 2019. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(6–2):8–26. (In Russian).
4. Mikhelson A. F., Lebedenko E. Yu., Rymashevsky A. N. et al. Hardly not lost women (“near miss maternal morbidity”). What has helped them to survive? Definitions and opportunities of the forecast. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2012;(1):118–119. (In Russian).
5. Olenev A. S., Novikov V. A., Radzinsky V. E. World conceptual approaches to reduce maternal mortality. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education.* 2018;6(3) suppl:5–17. DOI 10.24411/2303-9698-2018-13901. (In Russian).
6. Aylamazyan E. K., Atlasov V. O., Yaroslavskiy K. V. et al. Audit of quality of medical care in critical conditions in obstetrics (“near miss”). *Journal of Obstetrics and Women’s Diseases.* 2016;65(4):15–23. DOI 10.17816/JOWD65415-23. (In Russian).
7. Bashmakova N. V., Davydenko N. B., Malgina G. B. Maternal near-miss monitoring as part of a strategy for the improvement of obstetric care. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(3):5–10. DOI 10.17116/rosakush2019190315. (In Russian).
8. Letter of the Ministry of Healthcare of June 26, 2019 No. 15-4/11/2-2535 “On Clinical Guidelines “Preventive Care, Management Algorithm, Anesthesia, and Intensive Therapy after Postpartum Hemorrhage”. Accessed through Law assistance system “Garant”. (In Russian).
9. Makatsariya A. D., Slukhanchuk E. V., Bitsadze V. O., et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(5):499–514. DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247. (In Russian).
10. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277.
11. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150.

12. Септические осложнения в акушерстве : клинические рекомендации от 16.03.2017. URL: <https://mz.mosreg.ru/> (дата обращения: 17.05.2023).
13. Теленкова Ж. Н., Артымук Н. В., Васильковская Н. Н. и др. Оценка ближайших и отдаленных результатов эмболизации маточных артерий у пациенток с акушерскими кровотечениями // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2017. № 3. С. 26–30.
14. Канцурова М. Р., Рымашевский А. Н., Сапронова Н. Г. и др. Оценка результатов лечения пациенток после перенесенного хирургического гемостаза путем применения КТ-ангиографии // *Медицинский вестник Юга России*. 2022. Т. 13, № 4. С. 66–72. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-66-72.
12. Septic complication in obstetrics. Clinical guidelines of March 16, 2017. URL: <https://mz.mosreg.ru/> (accessed: 17.05.2023). (In Russian).
13. Telenkova Zh. N., Artymuk N. V., Vasilkovskaya N. N. et al. Assessment of the immediate and remote results of embolization of uterine arteries at patients with obstetric bleedings. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017;(3):26–30. (In Russian).
14. Kantsurova M. R., Rymashevsky A. N., Sapronova N. G. et al. Evaluation of treatment results in patients after surgical hemostasis using CT-angiography. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):66–72. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-66-72. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. Н. Васильковская – заместитель руководителя по акушерству и гинекологии Окружной клинической больницы, доцент, врач акушер-гинеколог.

Е. И. Кутефа – главный врач Окружной клинической больницы, врач акушер-гинеколог.

А. Э. Каспарова – доктор медицинских наук, профессор, врач акушер-гинеколог.

А. В. Ковалева – доцент, врач-рентгенолог, кандидат медицинских наук.

Ю. Ю. Козина – врач акушер-гинеколог.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

E. N. Vasilkovskaya – Deputy Head of Obstetrics and Gynecology of the Regional Clinical Hospital, Docent, Obstetrician-Gynecologist.

E. I. Kutefa – Chief Medical Officer, Obstetrician-Gynecologist.

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

A. V. Kovaleva – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Docent, Radiologist.

Yu. Yu. Kozina – Obstetrician-Gynecologist.

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ДО И ПОСЛЕ НАЧАЛА ЭПОХИ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Татьяна Николаевна Углева^{1✉}, Ольга Николаевна Ушакова²

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

²Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

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

²ushakova.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3452-5975>

Аннотация. Цель – анализ изменения этиологии внебольничной пневмонии у детей до и после начала применения конъюгированных вакцин против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae type b* для выработки диагностических стратегий и эмпирических методов лечения. Проведен обзор опубликованных данных научной литературы в базах данных PubMed, Web of Science и РИНЦ о демографических показателях, особенностях спектра возбудителей внебольничной пневмонии у детей до и после глобального внедрения конъюгированных вакцин во многих странах. Введение плановой вакцинации детей против *Streptococcus pneumoniae* и против *Haemophilus influenzae type b* резко сократило заболеваемость и тяжесть внебольничной пневмонии у детей. Существенно снизилась доля типичных бактериальных возбудителей и возросла доля вирусов и атипичных бактерий (*Mycoplasma pneumoniae*) в этиологии внебольничной пневмонии у детей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, этиология, вакцина против пневмококка и гемофильной палочки, пневмония, вызванная новым коронавирусом 2019 – SARS-CoV-2

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Углева Т.Н., Ушакова О.Н. Этиология внебольничной пневмонии у детей до и после начала эпохи конъюгированных вакцин // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 75–82. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-75-82.

Review article

ETIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN BEFORE AND AFTER AN ERA OF CONJUGATE VACCINES

Tatyana N. Ugleva^{1✉}, Olga N. Ushakova²

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

²District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

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

²ushakova.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3452-5975>

Abstract. The study aims to analyze changes in the etiology of community-acquired pneumonia in children before and after use of conjugate vaccinations against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae type b* in order to develop diagnostic strategies and empirical methods of treatment. The scientific literature on demographic indicators and the trigger profile of community-acquired pneumonia in children before and after massive use of conjugate vaccines in many countries was searched for in PubMed, Web of Science, and RISC and reviewed. Routine *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae type b* vaccination rapidly lowered the morbidity and severity of community-acquired pneumonia in children. There was a dramatic decline in common bacterial triggers and an increase in viruses and atypical bacteria (*Mycoplasma pneumoniae*) in the etiology of community-acquired pneumonia in children.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, etiology, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae type b* vaccine, pneumonia caused by the novel coronavirus infection 2019 (SARS-CoV-2)

Code: 3.1.21. Pediatrics.

3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Ugleva T. N., Ushakova O. N. Etiology of community-acquired pneumonia in children before and after an era of conjugate vaccines. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):75–82. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-75-82.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин смерти у детей в возрасте до 5 лет в мире и одним из наиболее частых инфекционных заболеваний в детском возрасте, что приводит к широкому использованию антибиотиков и госпитализации. Даже в странах с высоким уровнем дохода она является причиной до 20% случаев госпитализации детей. Согласно исследованию Глобального бремени болезней 2015 г. пневмония является пятой по распространенности причиной смерти среди детей младше пяти лет. В 2015 г. во всем мире около 2,6 млн смертей были связаны с инфекциями нижних дыхательных путей [1, 2]. В 2019 г. от пневмонии умерло 740 180 детей в возрасте до пяти лет, что составляет 14% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет, а среди детей в возрасте от одного года до пяти лет на пневмонию приходится 22% всех случаев смерти [3].

Заболеваемость ВП в возрастной группе до 5 лет, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до 2008 г. – до применения конъюгированных вакцин – составляла 0,29 эпизода на год в развивающихся странах и 0,05 эпизода на год – в развитых странах. Плотность заболеваемости пневмонией среди детей в возрасте до 5 лет с 1996 по 2013 гг. составляла 0,06–0,27 на человека в год в Китае. Смертность детей в возрасте до 5 лет составила 153,2 на 100 000 живорождений по данным Китайской системы эпиднадзора за смертностью [4].

С 2000 года произошло несколько важных разработок вакцин. К 2015 г. пневмококковая конъюгированная вакцина (PCV – *pneumococcal conjugate vaccine*), белково-полисахаридные конъюгированные вакцины против *Haemophilus influenzae muna b* (Hib) и вакцины против гриппа были включены в национальные программы иммунизации почти во всех странах мира, в том числе в Российской Федерации (РФ) [5]. Официальный охват вакцинацией против пневмококка, ежегодно сообщаемый с помощью Совместной формы отчетности ВОЗ/ЮНИСЕФ по иммунизации, в РФ значительно вырос с 34,8% в 2016 г. до 92,05% в 2022 г. Официальный охват вакцинацией против *Haemophilus influenzae muna b* в РФ в 2022 г. составил 88,4% [6].

За последние 20 лет произошло значительное снижение заболеваемости ВП и смертности, связанной с пневмонией. Улучшение социально-экономического статуса и прививки, прежде всего, конъюгированные вакцины против *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и против *Haemophilus influenzae muna b* (*H. Influenzae*), привели к существенному снижению заболеваемости и тяжести детской пневмонии, снизили госпитализацию и смертность [7]. Там, где вакцина против Hib используется регулярно с высоким охватом, произошла фактическая ликвидация инвазивного заболевания Hib у детей. Аналогичным образом, PCV значительно снизила уровень инвазивной пневмококковой инфекции вакцинного типа среди детей. Во всем мире за последнее десятилетие бремя болезней среди детей младше пяти лет снизилось на 37% [8].

Большинство случаев смерти от ВП и в настоящее время происходит в развивающихся странах, в Индии, Китае и Пакистане, с дополнительными высокими показателями – в Бангладеш, Индонезии и Нигерии. Из всех случаев ВП 7–13% являются достаточно тяжелыми, чтобы представлять угрозу для жизни и требовать госпитализации [9]. На пневмонию приходится около 19% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет, из которых более 70% приходится на страны Африки к югу от Сахары и Юго-Восточной Азии. Коэффициент смертности в развитых странах составляет менее 1 на 1 000 человек в год [10]. По оценкам экспертов США, число смертей от пневмонии составило 0,762 млн человек в 2015 г. В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, ежегодная заболеваемость ВП, требующей госпитализации, составила 15,7–22,5 случая на 10 000 детей, ежегодно госпитализируется 124 000 детей, причем самый высокий показатель был отмечен среди детей в возрасте до 2 лет [11].

В РФ заболеваемость ВП среди детского населения в 2022 г. снизилась на 13% по сравнению с предыдущим годом (показатель заболеваемости в 2021 г. – 511,06 на 100 тыс.) и составила 444,68 на 100 тыс. детского населения. Максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдался в возрастной группе детей 1–2 лет (1 227,37 на 100 тыс.) [12].

Таким образом, внебольничная пневмония считается чрезвычайно распространенным заболеванием и оказывает существенное влияние на детскую заболеваемость и смертность, большие расходы на здравоохранение, является основной причиной направления в больницу и госпитализации детей, особенно младше 5 лет. Существует пробел в знаниях об этиологии и, соответственно, лечении ВП у детей.

Цель – анализ современных научных данных, опубликованных в мировой литературе за последние годы, посвященных изучению этиологии внебольничной пневмонии среди детей для выработки диагностических стратегий и эмпирических методов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления исследований об этиологии ВП у детей до и после применения конъюгированных вакцин против *S. pneumoniae* и *H. influenzae muna b* проведен поиск опубликованных статей в базах данных PubMed, Web of Science и РИНЦ и в отчетах ВОЗ/Центров по контролю заболеваний по ключевым словам: внебольничная пневмония, дети, этиология, вакцина против пневмококка и гемофильной палочки, пневмония, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2. В обзор литературы включены когортные исследования, метаанализ, серии случаев и отчеты о случаях, рандомизированные исследования, в которых приведены данные о демографической информации, этиологических особенностях ВП у детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внебольничная пневмония – это инфекция нижних дыхательных путей (дистальных отделов бронхов

и альвеол), вызываемая как вирусами, так и бактериями. ВП конкретно относится к клиническим признакам и симптомам пневмонии, приобретенной вне стационара [13]. Разнообразие потенциальных патогенов затрудняет выбор стратегии диагностики и лечения, способствуя отсутствию оптимального контроля над этой инфекцией.

В последние годы внедрение вакцин против *S. pneumoniae*, *H. influenzae type b* и новых методов амплификации диагностических нуклеиновых кислот привело к значительному изменению количества патогенов, идентифицируемых у детей с ВП [14]. Однако даже с использованием обновленных диагностических инструментов четкое разграничение вирусной и бактериальной ВП у детей остается сложной задачей. Хотя предполагается, что вирусные инфекции являются причиной высокой доли случаев ВП у детей, особенно у младенцев, в значительной доле случаев по-прежнему рекомендуется антибиотикотерапия в случаях педиатрических ВП [15, 16].

Многие исследователи отмечают изменившийся спектр возбудителей ВП у детей до и после глобального внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин против *S. pneumoniae* (PCV) и против *H. influenzae b* (Hib). Введение плановой вакцинации детей как против *S. pneumoniae*, так и против *H. influenzae type b*, изменило спектр патогенов, вызывающих ВП у детей. Такие значительные изменения в сценарии ВП у детей произошли между концом прошлого века и началом нынешнего. Это связано, в первую очередь, с постепенным внедрением бактериальных конъюгированных вакцин PCV и Hib [17].

Исторически ВП в основном считалась бактериальным процессом, чаще всего вызываемым *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и золотистым стафилококком [18]. До 1990-х гг. бактериальные инфекции, особенно пневмококковая, были основной причиной этиологии ВП [19]. Так, в период с февраля 1996 г. по декабрь 1997 г. в исследовании, проведенном в штате Техас, этиологические агенты были выявлены у 73 (43 %) из 168 амбулаторных пациентов детского возраста с ВП. Инфекция была отнесена к *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) в 7 % случаев (12 из 168), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) в 6 % случаев (10 из 168), *S. pneumoniae* в 27 % случаев (35 из 129) и вирусам в 20 % случаев (31 из 157) [20]. В исследовании по определению роли *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* при ВП у детей, проведенном с февраля 1996 по декабрь 1997 гг., было обследовано 335 пациентов детского возраста с ВП в Далласе и Панаме. Острая инфекция *M. pneumoniae* была выявлена у 12 (7 %) пациентов, острая инфекция *C. pneumoniae* – у 10 (6 %) детей. Инфекции, вызванные этими атипичным микроорганизмами, чаще встречались у детей старше 5 лет [21]. Выявлена высокая доля пневмококковых пневмоний (46 %), вызванных *S. pneumoniae*, у госпитализированных детей с ВП в возрасте от 2 месяцев до 5 лет в исследовании, проведенном до рутинного внедрения гептавалентной пневмококковой вакцины в Швейцарии, в период с марта 2003 по декабрь 2005 гг. Вирусы были обнаружены у 67 % детей, в 33 % случаев была обнаружена сопутствующая бактериальная и вирусная инфекция. Наиболее часто обнаруживаемыми вирусами были риновирус (30 %) и метапневмовирус человека (20 %), RSV был представлен в меньшей степени [22]. Иссле-

дование 2004 г., проведенное в США, иллюстрирует исследование этиологии эпохи предпневмококковой конъюгированной вакцины (PCV). В этом исследовании использовались традиционные методы культивирования, анализы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), тесты на прямые флуоресцентные антитела к вирусам и серологические тесты на вирусы для выявления патогенов у 154 госпитализированных детей с рентгенологически подтвержденной ВП. У большинства пациентов (60 %) была отмечена инфекция типичными бактериями, чаще всего *S. pneumoniae*, выявленная у 73 % детей с ВП, при этом вирусы были выявлены у 45 % детей [23].

Систематический обзор этиологических исследований, проведенный в 2008 г. в развивающихся странах, подтвердил, что *S. pneumoniae* и *H. influenzae type b* являются наиболее важными бактериальными причинами пневмонии, причем золотистый стафилококк и *Klebsiella pneumoniae* ассоциированы с некоторыми тяжелыми случаями. Респираторно-синцитиальный вирус был ведущей вирусной причиной, выявленной в 15–40 % случаев пневмонии, за которой следовали грипп А и В, парагрипп, метапневмовирус человека и аденовирус [24].

По данным ВОЗ, наиболее распространенными причинами тяжелой пневмонии среди детей в странах с низким уровнем дохода являются бактериальные патогены *S. pneumoniae* и *H. influenzae type b* [25]. Респираторно-синцитиальный вирус является наиболее частой причиной нетяжелой пневмонии. Некоторые менее распространенные бактерии и грибки также могут вызывать пневмонию у детей. Смертность, связанная с вирусными инфекциями, значительно ниже в младшей возрастной группе [26].

По результатам систематического обзора, посвященного этиологии внебольничной пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет, проведенного в Китае за период 2001–2015 гг., наиболее часто обнаруживаемыми бактериальными агентами были *Klebsiella pneumoniae* (5,4 %), *S. pneumoniae* (5,2 %), *Escherichia coli* (5,2 %), золотистый стафилококк (3,9 %) и *H. influenzae* (3,6 %). Наиболее часто выявляемыми вирусами были риновирус человека (20,3 %), респираторно-синцитиальный вирус (17,3 %), бокавирус человека (9,9 %), вирус парагриппа (5,8 %), метапневмовирус человека (3,9 %) и грипп (3,5 %). *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* были выявлены соответственно у 9,5 % и 2,9 % детей в возрасте до 5 лет с ВП [27].

Признано, что широкое использование вакцины Hib и PCV в странах с высокой детской смертностью было связано с сокращением случаев и смертей от *H. influenzae* и пневмококка. Также последовательное широкое использование методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) повлияло на оценку доли респираторных вирусных инфекций в развитии ВП в детском возрасте. При высоком охвате пневмококковой конъюгированной вакцинацией и конъюгированной вакциной против *H. influenzae type b* все чаще преобладают вирусные патогены [28].

После внедрения расширенной 13-валентной пневмококковой вакцины (PCV13) в программу иммунизации детей в США в 2010 г. частота госпитализаций с ВП снизилась с 53,6 до 23,3 на 100 000 госпитализаций после PCV13 ($P < 0,0001$). Частота осложненного течения ВП также снизилась ($P < 0,0001$) [29]. Результаты популяционного исследования 2 300 госпитали-

зированных детей с ВП показали, что вирусы были выявлены более чем у 70 % детей, в то время как бактерии были выявлены только у 15 % детей. В то же время высокочувствительная молекулярная диагностика вирусных респираторных патогенов повысила осведомленность о влиянии вирусов как причины ВП. К наиболее распространенным вирусным патогенам относились RSV, риновирус человека, метапневмовирус человека и аденовирус, и чаще выявлялись у детей младше 5 лет по сравнению с детьми старшего возраста. *S. pneumoniae* был выявлен только у 4 % детей, что еще раз подчеркивает влияние, которое PCV оказала на эпидемиологию ВП у детей. *M. pneumoniae* была наиболее часто идентифицируемым бактериальным патогеном, обнаруженным у 8 % детей [30].

В крупном американском исследовании, проведенном среди 2 219 детей (моложе 18 лет), госпитализированных из-за ВП в период с 2010 по 2012 гг., респираторные вирусы были обнаружены у 1 627 (73,3 %), из которых у 1 472 (90,5 %) были обнаружены только вирусы, в то время как бактерии были обнаружены в 15 % случаев. Наиболее часто выявляемым патогеном был RSV (28 %) с наибольшей нагрузкой среди детей с ВП, требующей оказания медицинской помощи в стационарных условиях [31].

При высоком охвате пневмококковой конъюгированной вакцинацией и конъюгированной вакциной против *H. influenzae type b* все чаще преобладают вирусные патогены [32]. В последнее время доступность мультиплексных тестов на основе ПЦР, которые позволяют одновременно идентифицировать большое количество вирусов, способствует увеличению числа диагностируемых вирусных пневмоний, повышая осведомленность о вирусах как возбудителях легких и тяжелых респираторных инфекций [33].

В отечественном исследовании этиологической структуры ВП у 652 пациентов детского возраста до 17 лет, госпитализированных в период с 2014 по 2019 гг., среди бактериальных возбудителей ВП доминировали *M. pneumoniae* (36 %), *M. hominis* (23 %) и *S. pneumoniae* (12 %) [34]. Среди детей старше 7 лет увеличивается доля больных ВП, вызванной *M. pneumoniae*, которая выявляется у 23–44 % пациентов школьного возраста. Кроме того, ВП у детей школьного возраста может быть обусловлена *S. pneumoniae* в 10–15 % случаев [35].

В многоцентровом когортном исследовании ВП у детей (Children's Hospital's Initiative for Research in Pneumonia) в период с 2015 по 2018 гг. вирусы были обнаружены у 55,6 % детей, гнойные бактерии – у 3,6 %, атипичные бактерии – у 8,8 %. Новые данные указывают на то, что вирусно-бактериальные инфекции во многих случаях действуют синергически и, вероятно, усиливают тяжесть ВП [36].

Вирусы, в частности RSV, являются наиболее частой причиной ВП у детей в возрасте до 5 лет. Метаанализ исследований вирусной этиологии при радиологически подтвержденной пневмонии у детей показал доказательства причинной атрибуции RSV, гриппа, метапневмовируса и вируса парагриппа [37]. Вирус гриппа А (H1N1-pdm) является причиной пневмонии у госпитализированных пациентов, в том числе у 11 % взрослых и в 24 % случаев – у детей, в основном в возрасте до 6 лет, в том числе у 40 % из них – тяжелой степени [38].

Многоцентровое исследование redCAPNETZ, в которое были включены 486 детей с ВП в восьми исследовательских центрах Германии, в том числе 345 из них (78,9 %) были госпитализированы в педиатрическую клинику, демонстрирует высокие показатели выявления вирусных патогенов у амбулаторных и госпитализированных пациентов. Обследовались образцы крови и дыхательных путей и проводились всесторонние анализы спектров патогенов. Патогенные микроорганизмы были обнаружены у 90,3 % всех пациентов, при этом один или несколько вирусных патогенов – у 68,1 %; один или несколько бактериальных штаммов – у 18,7 %; комбинированные бактериальные/вирусные патогены – у 4,1 %. Вирус парагриппа и *M. pneumoniae* значительно чаще встречались у амбулаторных пациентов [39].

Крупные исследования показывают, что этиология пневмонии чаще вирусная, чем бактериальная. Многоцентровое исследование EPIC (Этиология пневмонии в сообществе), основанное на анализе большой популяции в США, продемонстрировало, что распространенность и частота пневмонии варьируются в зависимости от возраста. Среди 2 222 детей, включенных в исследование, патоген был обнаружен у 1 802 (81 %) детей, в том числе 66 % (1 472) из них имели вирусную инфекцию, а бактерии были выявлены в 8 % (175) случаев, вирусно-бактериальная коинфекция – в 7 % (155) случаев. Наиболее распространенными вирусами были RSV (28 %), риновирусы человека (27 %), метапневмовирус человека (13 %), аденовирусы (11 %), вирусы парагриппа 1–3 (7 %), вирусы гриппа А и В (7 %) и коронавирусы (5 %). RSV, аденовирусы и метапневмовирус человека обычно выявлялись у детей младше 5 лет [40].

Для выявления этиологии ВП у 525 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом, поступивших в 13 колумбийских больниц, проводили исследование мокроты методом бактериологического посева на пиогенные бактерии и микобактерии туберкулеза, мультиплексную ПЦР (mPCR) на бактерии и вирусы, антигены мочи на пневмококк и *Legionella pneumophila*, мазки из носоглотки на вирусы и парное серологическое исследование на атипичные бактерии и вирусы. Результаты показали, что респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп, риновирус, грипп, *M. pneumoniae*, аденовирус и *S. pneumoniae* были наиболее распространенными этиологическими факторами ВП. Респираторно-синцитиальный вирус чаще встречался у детей младше 2 лет и при тяжелой пневмонии. Туберкулез был диагностирован у 2,3 % детей [41].

С целью определения респираторных патогенов, ответственных за ВП, у 1 500 госпитализированных детей с января по декабрь 2015 г. в 10 больницах в Китае были взяты мазки из ротоглотки и сыворотки крови у госпитализированных детей с симптомами ВП в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Наиболее часто выявлялся *M. pneumoniae* (32,4 %), за которым следовали RSV (11,5 %), аденовирус (5,0 %), вирус гриппа А (4,1 %), вирус гриппа В (3,4 %), вирус парагриппа 2-го и 3-го типов (3,1 %), вирус парагриппа 1-го типа (2,9 %), и человеческий метапневмовирус (0,3 %) [42].

Многоцентровое исследование (PERCH), проведенное в развивающихся странах Бангладеш, Гамбии, Кении, Мали, Южной Африке, Таиланде и Замбии в период с 2011 по 2014 гг., у 1 769 случаев рентгенологи-

чески положительной ВП детей в возрасте 1–59 месяцев, госпитализированных с тяжелой ВП и не связанной с ВИЧ, выявило наличие RSV, вируса парагриппа, метапневмовируса человека (HMPV), вируса гриппа, *S. pneumoniae*, *H. influenzae muna b*, *H. influenzae ne muna b* и *Pneumocystis jirovecii* в образцах из носоглотки и ротоглотки. Анализ этиологии показал, что вирусы составляют 61,4 % причин ВП, в то время как бактерии составляют 27,3 %, а микобактерии туберкулеза – 5,9%. RSV имел наибольшую этиологическую долю (31,1 %) из всех патогенов [43].

Редкими причинами ВП у детей до недавнего времени являлись риновирусы, энтеровирусы и коронавирусы. В начале декабря 2019 г. в Ухане, провинция Хубэй, Китай, возник ряд случаев пневмонии неизвестного происхождения. В результате эволюции статуса коронавируса появился новый тип коронавируса – «коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2» (SARS-CoV-2), вызывающий, по определению ВОЗ, «коронавирусную болезнь-2019» (COVID-19) и «новую коронавирусную пневмонию», обусловивший пандемический характер распространения коронавируса с марта 2020 г. Коронавирусы обычно идентифицировались как этиологические агенты «обычной простуды» (HCoV-229E и HCoV-OC43), но в течение последних десятилетий они были связаны с тремя новыми тяжелыми заболеваниями, все из которых были вызваны зоонозными эффектами, а именно тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), ближневосточным респираторным синдромом (MERS) и вспышкой коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19) [44]. Распространенность заболевания среди детей в возрасте до 18 лет являлась относительно низкой и составляла 2,4 % от всех зарегистрированных случаев, из которых у 38,7 % имелась пневмония [45].

По мнению отечественных и зарубежных авторов, в идентификации причинного возбудителя ВП имеют значение используемые методы и исследуемый материал. Бактериальный возбудитель ВП может быть определен, если культуры бактерий *H. influenzae* или других грамотрицательных бактерий, а также *S. aureus*, *S. anginosus/mitis*, *S. pneumoniae* или *S. pyogenes* обнаружены в крови, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярном секрете или плевральной жидкости. Методы ПЦР особенно актуальны в диагностике атипичных пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, и выявления респираторных вирусов, так как характеризуются чувствительностью 85–95 % и специфичностью более 90 %. Для анализа используются мазки со слизистых оболочек, трахеальный аспират, мазки мокроты, цельной крови или плевральной жидкости. Атрибуция бактериальной этиологии затруднена, поскольку часто невозможно отличить колонизирующие бактерии от патогенных, когда они выделяются из назальных образцов [46].

В систематическом обзоре, посвященном этиологии детской пневмонии в странах с низким и средним уровнем дохода в эпоху широкого рутинного использования вакцин против пневмококка и гемофильной палочки, были определены основные этиологические агенты, ассоциированные с детской пневмонией. Исследования показали преобладание бактериальных причин, особенно *S. pneumoniae* и *S. aureus*, при культуральном и молекулярном анализе плеврального выпота, легочных аспиратов и крови у детей

с ВП средней и тяжелой степени, несмотря на широко распространенную вакцинацию против PCV и Hib. Ограниченное число патогенов, включая RSV, HMPV, грипп, парагрипп, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae* и *M. tuberculosis*, были причиной большинства случаев пневмонии в большинстве этих регионов. Наиболее распространенным вирусом, вызывающим тяжелое заболевание, был RSV, особенно у детей в возрасте до 2 лет. Грипп и атипичные бактерии (*C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) чаще встречались у детей старшего возраста по сравнению с детьми младшего возраста [47]. Другие исследователи подтверждают важную роль и на современном этапе пневмококка и гемофильной палочки в качестве возбудителя ВП. По данным ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, проведение мониторинга этиологической структуры позволило у большей части больных установить сочетанный характер ВП. *H. influenzae* и *S. pneumoniae* являются наиболее значимыми возбудителями в 42,4 и 24,2 % случаев соответственно как при моноинфекциях ВП у детей, так и в случае развития сочетанных форм. Отличительной особенностью ВП у детей является высокая частота инфекций, обусловленных *M. pneumoniae* (36,4 %), в т. ч. в виде сочетанных инфекций [48].

В шведском исследовании, проведенном в педиатрическом отделении неотложной помощи и стационарных отделениях в период с 2011 по 2014 гг., был зарегистрирован 121 случай с рентгенологическими признаками ВП, из которых в 81 и 56 % случаев соответственно были обнаружены вирусы. Авторы сообщили, что грипп, HMPV и RSV были обнаружены в 60 % случаев и были достоверно связаны с ВП с коэффициентом вероятности > 10 [49]. В австралийском исследовании, проведенном в эпоху массовой противострептококковой вакцинации среди 230 детей моложе 18 лет, госпитализированных с ВП в период с 2015 по 2017 гг., респираторные вирусы, особенно RSV и метапневмовирус человека (HMPV), были основными причинами этиологии ВП. Выявление RSV было наиболее тесно связано с пневмонией. *M. pneumoniae* была единственной бактерией, ассоциированной с пневмонией. Авторы подсчитали, что RSV, HMPV, грипп, аденовирус и *M. Pneumoniae* были ответственны за 20,2 %, 9,8 %, 6,2 %, 4 %, и 7,2 % госпитализаций соответственно [50].

В Бразилии в двух отдельных исследованиях тщательно изучалась этиология ВП. В первое исследование были включены 184 госпитализированных случая с рентгенологически подтвержденным диагнозом ВП, и только вирусные, бактериальные и вирусно-бактериальные инфекции были обнаружены у 67 (36 %), 34 (18 %), и 43 (23 %) пациентов соответственно. Наиболее распространенными патогенами были риновирус (21 %) и *S. pneumoniae* (21 %), также были диагностированы вирусы парагриппа 1, 2 и 3 (17 %), RSV (15 %), вирусы гриппа А и В (9 %), бокавирус человека (8 %), энтеровирус (5 %), HMPV (4,1 %) и аденовирусная инфекция (3 %) [30]. Во втором исследовании было зарегистрировано 774 негоспитализированных случая ВП у детей, из которых у 708 (91,5 %) были обнаружены вирусы, в том числе у 491 (69,4 %) – множественные вирусы: риновирус (46,1 %), аденовирус (38,4 %), энтеровирус (26,5 %), RSV (24,9 %), парагрипп вирусы 1, 2, 3 и 4 (20,5 %), HMPV (12,9 %), грипп А и В (8,5 %) и коронавирусы OC43, NL63 и 229E (8,3 %). В этом исследовании

все вирусы были значительно более частыми среди случаев с множественным выявлением, за исключением RSV и вирусов гриппа [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом вышеперечисленных данных, внебольничная пневмония у детей продолжает вызывать значительную заболеваемость и остается одной из наиболее распространенных серьезных инфекций детского возраста. Введение плановой вакцинации детей как против *S. pneumoniae*, так и против *H. influenzae* во многих странах резко сократило заболеваемость и тяжесть ВП у детей, вызываемую этими патогенными микроорганизмами, привело к снижению госпитализации и смертности. Кроме того, масштабное введение плановой вакцинации против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа *b* наряду с применением высокочувствительной молекулярной диагностики вирусных патогенов повысило выявление вирусов как причины ВП у детей.

Если до рутинного внедрения конъюгированных вакцин против *S. pneumoniae*, по данным европейских и американских авторов, доля пневмококковых пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, была очень высокая (27–73%), то после внедрения пневмококковой вакцины *S. pneumoniae* был выявлен только у 4–5% детей с ВП, что еще раз подчеркивает влияние, которое PCV оказала на эпидемиологию ВП у детей. Полученные данные отражают также существенное снижение заболеваемости Hib-инфекцией вследствие применения конъюгированных вакцин.

Существенно снизилась доля типичных бактериальных возбудителей ВП у детей с 30–60% до 8–18% в целом после 2010 г., но при этом резко возросла доля вирусов и атипичных бактерий (*M. pneumoniae*)

в этиологии ВП. Респираторные вирусы были обнаружены у 56–92% детей с ВП, особенно младше 5 лет. Наиболее часто выявляемым патогеном у детей с ВП, по мнению большинства современных исследователей, является RSV (12–40%). Часто выявляются у детей с ВП риновирусы человека (20,3–40%), метапневмовирус человека (3,9–20%), реже аденовирусы (4–11%), вирусы парагриппа 1–3 (6–20%), вирусы гриппа А и В (6–9%) и коронавирусы (5–8%). При этом авторы указывают, что обнаружение многих вирусов и *S. pneumoniae* из образцов верхних дыхательных путей как правило не отражает заболевание нижних дыхательных путей, а свидетельствует о бессимптомной колонизации.

Среди бактериальных возбудителей ВП чаще у детей школьного возраста в последнее десятилетие резко возросла роль атипичных возбудителей, прежде всего *M. pneumoniae* с 7–14% до 23–44% в 2001–2015 гг. и *M. hominis* до 23% – в 2014–2019 гг. Частота выявления *S. pneumoniae* возросла с 2,9–9% случаев у детей с ВП в 2001–2015 гг. до 10–15% случаев в последующие годы. Также отмечено увеличение роли смешанных инфекций между патогенными бактериями с респираторными вирусами при ВП у детей.

В последние годы многие авторы отмечают вновь подъем пневмококковых пневмоний, вызванных, вероятно, невакцинными серотипами *S. pneumoniae*, с ростом до 12–21% в структуре детей с ВП, преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027–3035.
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133–1161.
- Pneumonia. URL: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/> (дата обращения: 17.05.2023).
- He C., Kang L., Miao L., Li Q. et al. Pneumonia mortality among children under 5 in China from 1996 to 2013: An analysis from National Surveillance System. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133620.
- VIEW-hub by IVAC. URL: <https://view-hub.org/> (дата обращения: 17.05.2023).
- Immunization dashboard. URL: <https://immunizationdata.who.int/> (дата обращения: 17.05.2023).
- Le Roux D. M., Zar H. J. Community-acquired pneumonia in children – A changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1392–1398.
- Whitney C. G. Measuring progress on preventing pneumonia deaths: Are we there yet? *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1100–1101.
- McAllister D. A., Liu L., Shi T. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: A systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e47–e57.
- Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu H. H., Pinho C. et al. Global and national burden of diseases and injuries

REFERENCES

- Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027–3035.
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133–1161.
- Pneumonia. URL: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/> (accessed: 17.05.2023).
- He C., Kang L., Miao L., Li Q. et al. Pneumonia mortality among children under 5 in China from 1996 to 2013: An analysis from National Surveillance System. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133620.
- VIEW-hub by IVAC. URL: <https://view-hub.org/> (accessed: 17.05.2023).
- Immunization dashboard. URL: <https://immunizationdata.who.int/> (accessed: 17.05.2023).
- Le Roux D. M., Zar H. J. Community-acquired pneumonia in children – A changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1392–1398.
- Whitney C. G. Measuring progress on preventing pneumonia deaths: Are we there yet? *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1100–1101.
- McAllister D. A., Liu L., Shi T. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: A systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e47–e57.
- Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu H. H., Pinho C. et al. Global and national burden of diseases and injuries

- among children and adolescents between 1990 and 2013: Findings from the Global Burden of Disease 2013 study. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):267–287.
11. Lee G. E., Lorch S. A., Sheffler-Collins S. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics.* 2010;126(2):204–213.
 12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : государственный доклад. М. : Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (дата обращения: 17.05.2023).
 13. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax.* 2011;66 Suppl 2:ii1–ii23.
 14. Wang M., Cai F., Wu X. et al. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(3):405–412.
 15. Геппе Н. А., Козлова Л. В., Кондюрина Е. Г. и др. Внебольничная пневмония у детей : клинич. руководство. М. : МедКом-Про, 2020. 80 с.
 16. Lassi Z. S., Padhani Z. A., Das J. K. et al. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD009576.
 17. Wahl B., O'Brien K. L., Greenbaum A. et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: Global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):e744–e757.
 18. DeMuri G. P., Gern J. E., Eickhoff J. C. et al. Dynamics of bacterial colonization with Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis during symptomatic and asymptomatic viral upper respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1045–1053.
 19. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(2):247–252.
 20. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(2):98–104.
 21. Sáez-Llorens X., Castaño E., Wubbel L. et al. Importance of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia. *Rev Med Panama.* 1998;23(2):27–33.
 22. Cevey-Machere L. M., Galetto-Lacour A., Gervais A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr.* 2009;168(12):1429–1436.
 23. Michelow I. C., Olsen K., Lozano J. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004;113(4):701–707.
 24. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86(5):408–416.
 25. Pneumonia in children. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/pneumonia> (дата обращения: 17.05.2023).
 26. Lynch T., Bialy L., Kellner J. D. et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: When gold is bronze. *PLoS One.* 2010;5(8):e11989.
 27. Ning G., Wang X., Wu D. et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(11):2742–2750.
 28. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C. et al. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011;377(9773):1264–1275.
 29. Olarte L., Barson W. J., Barson R. M. et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in us children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1699–1704.
 30. Katz S. E., Williams D. J. Pediatric community-acquired pneumonia in the United States: Changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):47–63.
 31. Nolan V. G., Arnold S. R., Bramley A. M. et al. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2018;218(2):179–188.
 - among children and adolescents between 1990 and 2013: Findings from the Global Burden of Disease 2013 study. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):267–287.
 11. Lee G. E., Lorch S. A., Sheffler-Collins S. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics.* 2010;126(2):204–213.
 12. On State of Sanitary and Epidemiological Wellness of Russian Federation population in 2022. State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2023. 368 p. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (accessed: 17.05.2023). (In Russian).
 13. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax.* 2011;66 Suppl 2:ii1–ii23.
 14. Wang M., Cai F., Wu X. et al. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(3):405–412.
 15. Geppé N. A., Kozlova L. V., Kondyurina E. G. et al. Vnebolnichnaia pnevmonia u detei. Clinical guidelines. Moscow: MedKom-Pro; 2020. 80 p. (In Russian).
 16. Lassi Z. S., Padhani Z. A., Das J. K. et al. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD009576.
 17. Wahl B., O'Brien K. L., Greenbaum A. et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: Global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):e744–e757.
 18. DeMuri G. P., Gern J. E., Eickhoff J. C. et al. Dynamics of bacterial colonization with Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis during symptomatic and asymptomatic viral upper respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1045–1053.
 19. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(2):247–252.
 20. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(2):98–104.
 21. Sáez-Llorens X., Castaño E., Wubbel L. et al. Importance of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia. *Rev Med Panama.* 1998;23(2):27–33. (In Spanish).
 22. Cevey-Machere L. M., Galetto-Lacour A., Gervais A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr.* 2009;168(12):1429–1436.
 23. Michelow I. C., Olsen K., Lozano J. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004;113(4):701–707.
 24. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86(5):408–416.
 25. Pneumonia in children. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/pneumonia> (accessed: 17.05.2023).
 26. Lynch T., Bialy L., Kellner J. D. et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: When gold is bronze. *PLoS One.* 2010;5(8):e11989.
 27. Ning G., Wang X., Wu D. et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(11):2742–2750.
 28. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C. et al. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011;377(9773):1264–1275.
 29. Olarte L., Barson W. J., Barson R. M. et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in us children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1699–1704.
 30. Katz S. E., Williams D. J. Pediatric community-acquired pneumonia in the United States: Changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):47–63.
 31. Nolan V. G., Arnold S. R., Bramley A. M. et al. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2018;218(2):179–188.

32. Zar H.J., Polack F.P. Childhood pneumonia: The role of viruses. *Thorax*. 2015;70(9):811–812.
33. Brittain-Long R., Nord S., Olofsson S. et al. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2008;41(1):53–56.
34. Ушакова О. Н., Углева Т. Н., Курганская А. Ю. Этиологические особенности внебольничной пневмонии у госпитализированных детей Северного региона в 2014–2019 гг. // Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 4. С. 165–371.
35. Самсыгина Г. А. Пневмонии у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 176 с.
36. Yun K.W., Wallihan R., Juergensen A. et al. Community-acquired pneumonia in children: Myths and facts. *Am J Perinatol*. 2019;36(5 02):554–557.
37. Shi T., McLean K., Campbell H. et al. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):010408.
38. Углева Т. Н., Пахотина В. А. Этиологическая структура и характеристика клинических проявлений гриппа в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 2. С. 62–67. DOI 10.22625/2072-6732-2018-10-2-62-67.
39. Wetzke M., Schütz K., Kopp M.V. et al. Pathogen spectra in hospitalised and nonhospitalised children with community-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*. 2023; 9(2):00286–2022.
40. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845.
41. Rueda Z.V., Aguilar Y., Maya M.A. et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):169.
42. Oumei H., Xuefeng W., Jianping L. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol*. 2018;90(3):421–428.
43. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: The PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019;394(10200):757–779.
44. Pagliano P., Sellitto C., Conti V. et al. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: An update. *Infection*. 2021;49(4):607–616.
45. She J., Liu L., Liu W. et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020;92(7):747–754.
46. Hammit L.L., Murdoch D.R., Scott J.A. et al. Specimen collection for the diagnosis of pediatric pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 2):S132–S139.
47. Von Mollendorf C., Berger D., Gwee A. et al. Aetiology of childhood pneumonia in low- and middle-income countries in the era of vaccination: A systematic review. *J Glob Health*. 2022;12:10009.
48. Плоскирева А. А., Хлыповка Ю. Н., Яцышина С. Б. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8. С. 50–54.
49. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A. et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: Matched case-control study. *Thorax*. 2015;70(9):847–853.
50. Bhuiyan M.U., Snelling T.L., West R. et al. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: A case-control study. *Thorax*. 2019;74(3):261–269.
51. Nascimento-Carvalho A.C., Vilas-Boas A.L., Fontoura M.H. et al. Respiratory viruses among children with non-severe community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *J Clin Virol*. 2018;105:77–83.
52. Zar H.J., Polack F.P. Childhood pneumonia: The role of viruses. *Thorax*. 2015;70(9):811–812.
53. Brittain-Long R., Nord S., Olofsson S. et al. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2008;41(1):53–56.
54. Ushakova O.N., Ugleva T.N., Kurganskaya A.Yu. Etiologicheskie osobennosti vnebolnichnoi pnevmonii u gosпитализировannykh detei Severnogo regiona v 2014–2019 gg. In: *Theses of the XX Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(4):165–371. (In Russian).
55. Samsygina G.A. Pnevmonii u detei. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 176 p. (In Russian).
56. Yun K.W., Wallihan R., Juergensen A. et al. Community-acquired pneumonia in children: Myths and facts. *Am J Perinatol*. 2019;36(5 02):554–557.
57. Shi T., McLean K., Campbell H. et al. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):010408.
58. Ugleva T.N., Pakhotina V.A. Etiological structure and clinical manifestations of influenza in Khanty-Mansiysk Autonomous District-Ugra. *Journal Infectology*. 2018;10(2):62–67. DOI 10.22625/2072-6732-2018-10-2-62-67. (In Russian).
59. Wetzke M., Schütz K., Kopp M.V. et al. Pathogen spectra in hospitalised and nonhospitalised children with community-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00286–2022.
60. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–845.
61. Rueda Z.V., Aguilar Y., Maya M.A. et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):169.
62. Oumei H., Xuefeng W., Jianping L. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol*. 2018;90(3):421–428.
63. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: The PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019;394(10200):757–779.
64. Pagliano P., Sellitto C., Conti V. et al. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: An update. *Infection*. 2021;49(4):607–616.
65. She J., Liu L., Liu W. et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020;92(7):747–754.
66. Hammit L.L., Murdoch D.R., Scott J.A. et al. Specimen collection for the diagnosis of pediatric pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 2):S132–S139.
67. Von Mollendorf C., Berger D., Gwee A. et al. Aetiology of childhood pneumonia in low- and middle-income countries in the era of vaccination: A systematic review. *J Glob Health*. 2022;12:10009.
68. Плоскирева А. А., Хлыповка Ю. Н., Яцышина С. Б. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8. С. 50–54.
69. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A. et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: Matched case-control study. *Thorax*. 2015;70(9):847–853.
70. Bhuiyan M.U., Snelling T.L., West R. et al. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: A case-control study. *Thorax*. 2019;74(3):261–269.
71. Nascimento-Carvalho A.C., Vilas-Boas A.L., Fontoura M.H. et al. Respiratory viruses among children with non-severe community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *J Clin Virol*. 2018;105:77–83.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Т. Н. Углева – доктор медицинских наук, доцент.
О. Н. Ушакова – участковый врач-педиатр, аспирант.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

T.N. Ugleva – Doctor of Sciences (Medicine), Docent.
O.N. Ushakova – District Pediatrician, Postgraduate.

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ И ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Людмила Алексеевна Наумова^{1✉}, Мудринат Батырсолтанович Яллыев²

^{1,2}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹naumoval@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

Аннотация. Цель – исследовать особенности коморбидности и характера течения сепсиса у онкогематологических больных. Проведен сравнительный анализ данных клинического обследования и наблюдения 25 больных с лимфопролиферативными заболеваниями (миеломная болезнь, лимфомы), из числа которых пациенты, получавшие цитостатическую терапию с осложнением сепсисом и без осложнения, составили соответственно первую и третью группу; пациенты с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток после курса цитостатической терапии также с осложнением и без осложнения сепсисом составили вторую и четвертую группы наблюдений соответственно. При статистическом анализе полученных данных использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, при анализе качественных показателей – χ^2 -критерий и точный критерий Фишера при $p < 0,05$. В группах с осложнением сепсисом, в том числе с летальными исходами, имели место выраженные стадии хронической сердечно-сосудистой патологии, подтверждающие важнейшее значение в развитии, течении и исходах сепсиса поражения сосудов в качестве фонового заболевания. При исследовании биомаркеров, отражающих активность воспаления и клеточного повреждения, получены статистически значимые различия в уровне С-реактивного белка в обеих группах с сепсисом при сопоставлении с группами сравнения без сепсиса, в уровне лактатдегидрогеназы – между первой и соответствующей ей третьей группой сравнения. В обеих группах с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток как с осложнением, так и без осложнения сепсисом выявлено резкое повышение уровня лактатдегидрогеназы, согласующееся с литературными данными и связанное с нарастанием уровня клеточного лизиса после пересадки; статистически значимых различий в уровне тромбоцитопении (традиционно имеющей маркерное значение) между группами с сепсисом и группами без сепсиса не выявлено. Поиск маркеров риска и тяжелого течения сепсиса требует продолжения исследования.

Ключевые слова: сепсис, онкогематология, коморбидность, маркеры воспаления и клеточного повреждения
Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Наумова Л. А., Яллыев М. Б. Особенности коморбидности и течения сепсиса у онкогематологических больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 83–88. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-83-88.

Original article

FEATURES OF COMORBIDITY AND THE COURSE OF SEPSIS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

Lyudmila A. Naumova^{1✉}, Mudrinat B. Yallyev²

^{1,2}Surgut State University, Surgut, Russia

¹naumoval@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

Abstract. The study aims to analyze the features of comorbidity and the nature of the course of sepsis in oncohematological patients. A comparative analysis of the clinical examination and observation data of 25 patients with lymphoproliferative diseases (multiple myeloma and lymphomas) was carried out. The patients were divided into four groups as follows: the first group included patients who had received cytostatic therapy with sepsis complications, while the third group comprised those without complications; the second and fourth groups included patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation after the course of cytostatic therapy with and without sepsis complications, respectively. The statistical analysis of the data obtained was carried out with the nonparametric Mann–Whitney test, the χ^2 test and Fisher's exact test were used in the analysis of qualitative indicators with $p < 0.05$. There were pronounced stages of chronic cardiovascular pathology in groups with sepsis compli-

cations, including those with fatal outcomes, which demonstrated the critical importance of vascular disruption as an underlying disease in the development, course, and outcomes of sepsis. In the study of biomarkers reflecting the activity of inflammation and cellular damage, the level of C-reactive protein in both groups with sepsis statistically significantly differed from that of groups without sepsis, while the level of lactate dehydrogenase showed statistically significant differences between the first and the corresponding third comparison group. A dramatic increase in the level of lactate dehydrogenase was detected in both groups with transplantation of autologous hematopoietic stem cells with and without sepsis complications. That corresponds to the literature data and is associated with an increase in the level of cell lysis following transplantation. There were no statistically significant differences in the level of thrombocytopenia (a typical marker value) between groups with sepsis and groups without sepsis. The search for markers of risk and the severe course of sepsis require further research.

Keywords: sepsis, oncohematology, comorbidity, markers of inflammation and cellular damage

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Naumova L. A., Yallyev M. B. Features of comorbidity and the course of sepsis in oncohematological patients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):83–88. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-83-88.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сепсис определяют как патологическое состояние, обусловленное инвазией возбудителя и последующей нерегулируемой реакцией макроорганизма, угрожающей жизни в результате развития полиорганной недостаточности [1, 2]. Последние 30 лет характеризуются постоянным пересмотром дефиниций сепсиса, критериев его диагностики, что, с одной стороны, отражает растущее понимание физиологических и патологических механизмов его развития, молекулярной патофизиологии этого процесса, с другой – сохраняющиеся неудачи в лечении сепсиса [1–4], летальность при котором достигает 70% [5, 6]. Несмотря на растущее число исследований, изучающих еще более широкий спектр таргетной терапии, за последнее десятилетие не было достигнуто значительного клинического прогресса [7].

На сегодняшний день становится ясно, что сепсис – это очень сложный процесс, при котором имеет место не только большое разнообразие патологических реакций (проявления воспаления, разнообразные нарушения метаболизма, реакции нервной, иммунной системы, системы гемостаза), но и их одновременное развитие, или сосуществование, когда исход процесса в целом определяется балансом, в частности между воспалительной и противовоспалительной реакциями, а также различными клетками иммунной системы с развитием иммуносупрессии или ее преодолением [4].

Все это определяет постоянный поиск биомаркеров сепсиса, которые могут иметь наибольшее значение для его диагностики, прогноза и лечения [3].

При прочих равных условиях у больных одной из причин неблагоприятного течения сепсиса может быть и коморбидный фон [8].

Настоящая работа посвящена первым результатам сравнительной оценки особенностей коморбидности и характера течения сепсиса у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, у которых на фоне проводимой терапии имело место осложнение сепсисом.

Цель – оценить особенности коморбидности и характера течения сепсиса у онкогематологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ данных клинического обследования и наблюдения 25 пациентов (19 мужчин и 6 женщин в возрасте от 49 до 68 лет)

с лимфопролиферативными заболеваниями: лимфомами – 7, миеломной болезнью – 18 пациентов, находившихся на лечении в гематологическом отделении и отделении анестезиологии и реанимации БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в 2021–2023 гг. Из их числа больные, получавшие курс цитостатической терапии (ЦСТ), осложненной и неосложненной развитием сепсиса, составили соответственно 1-ю группу (n = 5) и 3-ю группу (n = 3), больные с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) после ЦСТ также с осложнением и без осложнения сепсисом составили соответственно 2-ю группу (n = 8) и 4-ю группу (n = 9). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту больных. Среди пациентов с сепсисом положительные посевы крови получены у троих больных 1-й группы (*Staphylococcus epidermidis* – у 2, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* – у 1, *Escherichia coli* – у 1 больного) и у всех восьми пациентов 2-й группы (*Staphylococcus epidermidis* – у 5, *Staphylococcus hominis* – у 1, *Streptococcus mitis* – 1, *Corynebacterium sp.* – у 1 больного). По данным крупного метаанализа, существенных различий в смертности от всех причин, включая потребность в искусственной вентиляции легких, заместительной почечной терапии у пациентов с положительными или отрицательными посевами крови (последние наблюдаются в 28–49% случаев) не отмечено, при положительных посевах наблюдалась лишь значительная разница в продолжительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии [6]. Течение сепсиса с развитием септического шока имело место у двоих пациентов 1-й группы, у одного 2-й группы, у всех троих – развитие синдрома полиорганной недостаточности и летальный исход.

Всем пациентам в динамике проводились исследования клинических и биохимических анализов крови (анализировались данные в день, предшествующий развитию симптомов сепсиса и/или пересадке аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и в последующие 3, 5, 7, 9 и 11-й дни наблюдения в стационаре), а также необходимые инструментальные методы исследования (УЗИ, рентгенологические методы исследования, ЭКГ и др.).

По принципу формирования групп исследование ретроспективное. Критерием включения больных в исследование было наличие у них лимфопролиферативного заболевания (лимфома или миеломная бо-

лезнь) с осложнением сепсисом (1 и 2-я группы) или без осложнения (3 и 4-я группы) при проведении во всех группах ЦСТ и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных 2 и 4-й группы. Критерием исключения для всех групп было наличие подтвержденной коронавирусной или ВИЧ-инфекции. Получено добровольное информированное согласие всех больных на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (протокол от 29.03.2023 № 34).

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. После определения типа распределения полученных данных методом Шапиро – Уилка для сравнения результатов использовали непараметрический критерий Манна – Уитни с определением медианы (M_e), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Для сравнительного анализа качественных показателей (частота различных проявлений процесса или симптомов), представленных в виде доли (%) от числа наблюдений в каждой из групп, использовали χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера (F). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ характера и частоты сопутствующей патологии показал (табл. 1), что при сопоставимости частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы в сравниваемых группах с осложнением и без осложнения

сепсисом имели место различия по характеру патологии и стадии выраженности процесса. Так, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии и хроническая сердечная недостаточность отмечены только у пациентов 1-й группы (из числа которых у двоих имел место летальный исход). Вместе с тем, во 2 и 4-й группах с аутологичной ТГСК среди заболеваний сердечно-сосудистой системы преобладала ГБ II стадии, причем в 4-й группе – ГБ III стадии в двух случаях. Если заболевания эндокринной системы были отмечены в 1, 2 и 4-й группах, то сахарный диабет имел место только у больных с сепсисом, из них у двоих – с летальным исходом; частота избыточной массы тела и ожирения преобладала среди больных 2-й группы, в 4-й группе ожирение I степени отмечено у двоих. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей также преобладала у пациентов групп сравнения. Полученные данные могут свидетельствовать, на наш взгляд, о том, что сосудистая патология различного генеза в качестве фонового заболевания может иметь важнейшее значение в развитии, течении и исходах сепсиса, изначально определяя дефицит тканевой перфузии, который, теоретически, быстрее прогрессирует в условиях дополнительного повреждения сосудов при цитокиновом шторме. Наличие хронической органной патологии с характерной для нее перестройкой тканевого субстрата (гибелью структурных элементов ткани с нарастанием фиброза и снижением функции органа) предопределяет снижение компенсаторно-приспособительных реакций в патологии, а также снижение местного иммунитета [8].

Таблица 1

Характер и частота сопутствующей патологии (n, %)

Сопутствующие заболевания	1-я группа (ЦСТ, сепсис +) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис +) n = 8	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис-) n = 9
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе:	4 (80,0)	8 (100,0)	2 (66,7)	6 (66,7)
- ишемическая болезнь сердца	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гипертоническая болезнь, в том числе:	4 (80,0)	7 (87,5)	2 (66,7)	6 (66,7)
- II-III стадии	4 (80,0)	6 (75,0)	1 (33,3)	5 (55,6)
Хроническая сердечная недостаточность	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Заболевания эндокринной системы, в том числе:	2 (40,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (33,3)
- сахарный диабет	2 (40,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
- ожирение I-III степени	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	2 (22,2)
- гипотиреоз	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4 (80,0)	5 (62,5)	2 (66,7)	6 (66,7)
Наличие стигм дисплазии соединительной ткани	3 (60,0)	7 (87,5)	3 (100,0)	8 (88,9)

Примечание: ЦСТ – цитостатическая терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Интересно, что во всех группах оказалась велика доля пациентов с висцеральными признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ), прежде всего, признаками нарушений соединительной ткани сердечно-сосудистой системы (аневризма межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана, добавочные хорды миокарда левого желудочка), что обращает на себя внимание как в аспекте гематомезенхимальных дисплазий, так и тех многочисленных синдромов, которые ассоциируются с ДСТ и меняющемся при ней характере эпителио-стромальных отношений [9, 10]. Концепция гематомезенхимальных дисплазий, сформулированная в восьмидесятые годы прошлого столетия З.С. Баркаганом, базируется на высокой частоте (20–79%) сочетания ДСТ с разнообразными нарушениями гемостаза, или гемостазиологическими нарушениями [9]. Позднее коагулопатии у пациентов с ДСТ было предложено рассматривать как мезенхимальные цитопатии [11]. Не исключено, что наличие ДСТ также предопределяет неблагоприятные предсуществующие, или фоновые изменения при развитии сепсиса.

Классифицировать развивающиеся осложнения (кроме сепсиса) в анализируемых группах больных сложно в силу сочетанного существования разноо-

бразных механизмов их развития – связь с патогенетическими механизмами основного заболевания, проводимой терапией, в частности цитостатической и антибактериальной, развитием сепсиса как важнейшего осложнения основного заболевания и опять же – с проводимой терапией; также сложно интерпретировать, является ли синдром осложнением или проявлением основного заболевания и следующего за ним осложнения (табл. 2). По сути, у каждого пациента на фоне основного заболевания и проводимой терапии формируется сложный симптомокомплекс, определяющий тяжесть состояния и исход в каждом конкретном случае. Вместе с тем качественная характеристика, в частности нарушений в системе гемостаза, различна в группах с сепсисом и соответствующих им группах сравнения. Так, вторичная коагулопатия, тромбоз легочной артерии имели место только у пациентов 1-й группы (в сравнении с 3-й группой), у них же выше частота анемий различного генеза, но при ТГСК (2 и 4-я группы) нарушения в системе гемостаза отмечены в обеих группах, что может быть связано с характером химиотерапии (подавление всех ростков костного мозга перед трансплантацией) и эффектами самого трансплантата.

Таблица 2

Характеристика групп по характеру и частоте осложнений основного заболевания (n, %)

Характер осложнений	1-я группа (ЦСТ, сепсис +) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис +) n = 8	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис-) n = 9
Сепсис, в том числе:	5 (100,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- с установленной бактериемией	3 (60,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- с развитием септического шока	2 (40,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
- с развитием органной дисфункции	3 (60,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Система гемостаза, в том числе:	4 (80,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	9 (100,0)
- вторичная тромбоцитопения	2 (40,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	9 (100,0)
- вторичная коагулопатия	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- тромбоз легочной артерии	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- анемия различного генеза	4 (80,0)	2 (25,0)	2 (66,7)	3 (33,3)
Респираторная система, в том числе:	4 (80,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (11,1)
- двусторонняя очаговая пневмония	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
- спонтанный пневмоторакс	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)

Примечание: ЦСТ – цитостатическая терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Сравнение исследуемых групп по ряду биомаркеров (табл. 3), отражающих активность воспаления и клеточного повреждения, показало, что наиболее маркерными показателями тяжелого течения сепсиса,

в том числе в трех случаях с летальным исходом, оказался уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ). Статистически значимые различия в уровне ЛДГ получены между 1-й группой с осложне-

нием сепсисом и соответствующей ей группой сравнения – 3-й группой. При этом в обеих группах с ТГСК как с осложнением сепсисом (2-я группа), так и без осложнения (4-я группа) выявлено резкое повышение уровня ЛДГ ($p > 0,05$), что согласуется с литературными данными и связано с нарастанием уровня клеточного лизиса [12, 13]. Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови является результатом лизиса клеток, происходящего *ex vivo*, коррелирует с количеством процедур афереза, необходимых для сбора достаточного коли-

чества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), может быть результатом увеличения загрязнения эритроцитов при большом количестве аферезов и, как следствие, их гемолиза, чем объясняется отрицательная корреляция общей дозы введенных ГСК с максимальным процентным изменением ЛДГ. Клеточный лизис в ответ на пересадку аутологичных гемопоэтических стволовых клеток наблюдается у 99% больных обычно в период с 1-го по 5-й день после трансплантации [12].

Таблица 3

Сравнительная характеристика уровня биомаркеров активности воспаления и клеточного повреждения ($Me (Q_{25}; Q_{75})$)

Маркер	1-я группа (ЦСТ, сепсис +) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис +) n = 8	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис-) n = 9	p
Лактатдегидрогеназа	534,0 (355,75; 830,75)	279,5; (135,0; 111,0)	279,5 (205,25; 336,5)	201,0 (99,0; 590,0)	$P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-4} > 0,05$
C-реактивный белок	34,75 (18,78; 87,18)	27,05 (4,53; 86,65)	8,1 (3,93; 27,03)	8,4 (2,20; 17,60)	$P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,01$
Тромбоцитопения	132,5 (79,25; 230,75)	55,0 (34,0; 124,0)	126,0 (86,75; 194,25)	80,0 (40,0; 135,80)	$P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$

Примечание: ЦСТ – цитостатическая терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Статистически значимые различия выявлены также в уровне СРБ в обеих группах с сепсисом (1 и 2-я группы) при сопоставлении с соответствующими группами сравнения без сепсиса (3 и 4-я группы), различий в уровне тромбоцитопении (традиционно рассматриваемой как маркер неблагоприятного исхода) в сравниваемых в работе группах не выявлено.

Оценка эффективности поиска биомаркеров сепсиса за последние 10 лет свидетельствует о еще продолжающемся увеличении количества идентифицируемых при сепсисе маркеров, хотя и более медленными темпами, чем ранее. В большинстве работ чаще изучается роль прокальцитонина и СРБ, а также интерлейкина (IL)-6, пресепсина и мембранного гликопротеина CD64. Хотя биомаркеры сепсиса могут дополнять клиническую оценку процесса, в частности эффективности проводимой терапии, реальный прогресс в идентификации биомаркеров, имеющих клиническое значение, невелик, и в консенсусе по определению сепсиса-3 роль биомаркеров в его диагностике остается неопределенной [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом пациенты с сепсисом среди онкогематологических больных представляют собой очень гетерогенную популяцию. Простой подсчет количества хронических заболеваний рассматривается как слиш-

ком упрощенный подход в оценке влияния коморбидности, так как сочетание некоторых заболеваний может запускать сверхаддитивные взаимодействия [14].

Хотя признается необходимость оценивания биомаркеров у значительного числа больных для достижения случайного распределения факторов риска (возраст, органная дисфункция, характер сопутствующих заболеваний), которые могут повлиять на результаты исследования, очень сложно установить конкретную физиологическую роль отдельных маркеров, так как большинство из них «играют несколько ролей» [3]. С-реактивный белок и прокальцитонин являются в настоящее время наиболее изученными и широко используемыми биомаркерами. Вместе с тем изучение динамики СРБ может быть полезно для оценки индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию, в частности изменения уровня СРБ в первые 48 часов после начала антибактериальной терапии могут помочь в оценке ответа на нее, аналогично оценивается исследование прокальцитонина [3]. Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют о необходимости продолжения исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.
- Vázquez A.C., Arriaga-Pizano L., Ferat-Osorio E. Cellular markers of immunosuppression in sepsis. *Arch Med Res.* 2021;52(8):828–835.

REFERENCES

- Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.
- Vázquez A.C., Arriaga-Pizano L., Ferat-Osorio E. Cellular markers of immunosuppression in sepsis. *Arch Med Res.* 2021;52(8):828–835.

3. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
4. Falcão-Holanda R. B., Brunialti M. K. C., Jasiulionis M. G. et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:685333.
5. Huang M., Cai S., Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5376. DOI 10.3390/ijms20215376.
6. Afzal M. S., Nandan Chennuri R., Naveed H. et al. Comparison of clinical outcomes between culture-positive and culture-negative sepsis and septic shock patients: A meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35416. DOI 10.7759/cureus.35416.
7. Daniel M., Bedoui Y., Vagner D. et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: The critical role of mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9274.
8. Esper A. M., Moss M., Lewis C. A. et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2576–2582.
9. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. СПб. : Элби-СПб, 2009. 702 с.
10. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты рака желудка, ассоциированного с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани : моногр. Новосибирск : Сибпринт, 2019. 160 с.
11. Смольнова Т. Ю., Савельев С. В., Яковлева Н. И. и др. Феномен генерализованной цитопатии у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов – как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 44–49.
12. Bolwell B., Pohlman B., Kalaycio M. et al. LDH elevation after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):53–55.
13. De Azevedo J. T. C., Costa T. C. M., Lima K. C. et al. Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on systemic inflammation in sickle cell disease patients. *Front Immunol*. 2021;12:774442.
14. Beil M., Flaatten H., Guidet B. et al. The management of multi-morbidity in elderly patients: Ready yet for precision medicine in intensive care? *Crit Care*. 2021;25(1):330.
3. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
4. Falcão-Holanda R. B., Brunialti M. K. C., Jasiulionis M. G. et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:685333.
5. Huang M., Cai S., Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5376. DOI 10.3390/ijms20215376.
6. Afzal M. S., Nandan Chennuri R., Naveed H. et al. Comparison of clinical outcomes between culture-positive and culture-negative sepsis and septic shock patients: A meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35416. DOI 10.7759/cureus.35416.
7. Daniel M., Bedoui Y., Vagner D. et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: The critical role of mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9274.
8. Esper A. M., Moss M., Lewis C. A. et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2576–2582.
9. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziia soedinitelnoi tkani. Guidelines for Medical Officers. St. Petersburg: Elbi-SPb; 2009. 702 p. (In Russian).
10. Naumova L. A. Obshchepatologicheskie aspekty raka zheludka, assotsiirovannogo s sistemnoi nedifferentsirovannoi displaziei soedinitelnoi tkani. Monograph. Novosibirsk: Sibprint; 2019. 160 p. (In Russian).
11. Smolnova T. Yu., Savelyev S. V., Yakovleva N. I. et al. Phenomenon of generalized cytopathia in women with prolapse and loss of internal genitals -as phenotypical sign of the connective tissue dysplasia syndrome at the tissue level. *Medical News of the North Caucasus*. 2008;(2):44–49. (In Russian).
12. Bolwell B., Pohlman B., Kalaycio M. et al. LDH elevation after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):53–55.
13. De Azevedo J. T. C., Costa T. C. M., Lima K. C. et al. Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on systemic inflammation in sickle cell disease patients. *Front Immunol*. 2021;12:774442.
14. Beil M., Flaatten H., Guidet B. et al. The management of multi-morbidity in elderly patients: Ready yet for precision medicine in intensive care? *Crit Care*. 2021;25(1):330.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. А. Наумова – доктор медицинских наук, профессор.

М. Б. Ялыев – аспирант, врач – анестезиолог-реаниматолог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

L. A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

M. B. Yallyev – Postgraduate, Anesthesiologist-Resuscitator.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КРИПТОНА ПРИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У КРЫС

Игорь Владимирович Шумов¹, Виктория Витальевна Антонова^{2,3,4},
Екатерина Александровна Боева³, Владимир Терентьевич Долгих⁴,
Олег Александрович Гребенчиков⁵

^{1,2,3,4,5}Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

¹shumoff-03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9397-4636>

²victoryant.sci@gmail.com^{ORCID}, <https://orcid.org/0000-0002-0819-7886>

³eboeva@fnkrr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

⁴prof_dolgih@m-ail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

⁵oleg.grebenchikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Аннотация. Цель – оценить влияние двухчасовой ингаляции криптон-кислородной смеси после моделирования фотоиндуцированного ишемического инсульта на выраженность неврологического дефицита и степень повреждения головного мозга у крыс. Эксперименты провели на крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г (n = 20). После моделирования фотоиндуцированного инсульта животных подвергали ингаляции азот-кислородной смеси N₂ 70%/O₂ 30% (группа Азот; n = 10) либо криптон-кислородной газовой смеси Kr 70%/O₂ 30% (группа Криптон; n = 10) в течение двух часов с последующим наблюдением животных в течение 14 дней. На 3, 7 и 14-й день выполняли неврологический тест «Постановка конечности на опору», осуществляли эвтаназию и забирали головной мозг для гистологических и иммуногистохимических исследований. Установлено, что двухчасовая ингаляция криптон-кислородной газовой смеси обуславливает более выраженное восстановление неврологического статуса животных на 7-е сутки наблюдения, а также способствует усилению процессов репарации и регенерации поврежденного головного мозга животных.

Ключевые слова: фотоиндуцированный инсульт у крыс, нейропротекция криптон-кислородной газовой смесью, репарация и регенерация головного мозга

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Шумов И.В., Антонова В.В., Боева Е.А., Долгих В.Т., Гребенчиков О.А. Нейропротективные эффекты криптона при фотоиндуцированном ишемическом инсульте у крыс // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 89–96. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-89-96.

Original article

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF KRYPTON IN PHOTO-INDUCED CEREBRAL INFARCTION IN RATS

Igor V. Shumov¹, Viktoriya V. Antonova^{2,3,4}, Ekaterina A. Boeva³,
Vladimir T. Dolgikh⁴, Oleg A. Grebenchikov⁵

^{1,2,3,4,5}Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

¹shumoff-03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9397-4636>

²victoryant.sci@gmail.com^{ORCID}, <https://orcid.org/0000-0002-0819-7886>

³eboeva@fnkrr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

⁴prof_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

⁵oleg.grebenchikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Abstract. The study aims to assess the effect of a two-hour inhalation with a krypton and oxygen mixture following the photo-induced cerebral infarction simulation on the manifestation of neurological deficits and the degree of brain injury in rats. The tests were conducted on male Wistar rats weighting 250 to 300 g (n = 20). Following photo-induced cerebral infarction simulation, the rodents underwent inhalation with a nitrogen and oxygen mixture N₂ 70%/O₂ 30% (group Nitrogen; n = 10) or a krypton and oxygen gas mixture Kr 70%/O₂ 30% (group Krypton; n = 10) for two hours. For the next 14 days, the rats were examined. On the 3rd, 7th, and 14th days, the authors performed a neurological test Limb placement, as well as euthanasia and brain removal for histological

and immunohistochemical examinations. It was determined that a two-hour inhalation with a krypton and oxygen gas mixture substantiated more prominent rehabilitation of rats' neurological states by the seventh day, as well as increased the reparation and regeneration of their injured brains.

Keywords: photo-induced cerebral infarction in rats, neuroprotection with krypton and oxygen gas mixture, brain reparation and regeneration

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Shumov I.V., Antonova V.V., Boeva E.A., Dolgikh V.T., Grebenchikov O.A. Neuroprotective properties of krypton in photo-induced cerebral infarction in rats. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):89–96. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-89-96.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких десятилетий растет интерес к применению инертных газов в медицинской практике, при этом если ксенон разрешен в клинической практике, то ряд близких по свойствам газов, таких как гелий, аргон, криптон, на сегодняшний день остаются малоизученными. Известно, что инертные газы не вступают в химические соединения с другими элементами периодической таблицы Менделеева, но оказывают биологические эффекты на живые организмы, поступая и покидая организм в неизменном виде [1].

Аргон в ряде доклинических исследований показал нейропротекторные свойства [2]. В недавних исследованиях были получены весьма противоречивые данные о нейропротективных свойствах аргона при черепно-мозговой травме (ЧМТ) [3, 4]. В модели ЧМТ *in vitro* аргон проявлял довольно выраженный нейропротективный эффект в течение первых 2 часов после очаговой механической травмы головного мозга.

Ксенон является единственным зарегистрированным в качестве лекарственного средства инертным газом, он используется в анестезиологии, кардиохирургии, лазерной хирургии, в лечении опиоидной зависимости [5–8]. Ксенон разрешен к применению в России в качестве анестетика с 1999 г., и многие проведенные за относительно небольшой срок исследования показали, что он также обладает органопротективными свойствами [9–13]. Эффекты ксенона, по мнению экспертов, опосредованы конкурентным ингибированием в глициновом участке рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), хотя активация чувствительных к аденозинтрифосфату калиевых каналов или двупоровых калиевых каналов также может объяснить некоторые из его нейропротекторных эффектов.

Однако в клинической практике имеется ряд ограничений для внедрения ксенона как органопротектора в стандарты лечения: его высокая стоимость, невозможность применения за пределами реанимационного отделения за счет анестетических свойств и необходимости специального оборудования для его подачи, что весьма проблематично для использования при различных клинических ситуациях. Все это делает потенциальную пользу от применения ксенона практически недоступной пациентам, не требующим проведения искусственной вентиляции легких, но с недостаточным уровнем сознания для проведения сеанса ингаляции ксенона по закрытому контуру.

В связи с этим представляются перспективными для клинического применения другие инертные газы, возможно, обладающие нейропротективными свойствами, что и ксенон, но более дешевые и не требующие специального оборудования. Наиболее близким

к ксенону по анестетическим свойствам является криптон, стоимость которого в 15 раз меньше, чем ксенона.

Криптон – один из представителей инертных газов, не обладающий ни запахом, ни цветом, ни радиоактивными свойствами, плотнее воздуха в несколько раз. Его биологические свойства пока изучены недостаточно [14]. Было проведено несколько исследований, в которых криптон применялся в гипоксических газовых смесях с целью повышения выживаемости организма в условиях гипоксической гипоксии [14–17] в моделях *in vivo*. Крысы, прошедшие прекодиционирование в нормоксической газовой смеси, содержащей криптон 79%, легче переносили гипоксическую гипоксию с концентрацией кислорода, достигавшей всего 4%, в сравнении с контролем и аргон-кислородной смесью, а также присутствие криптона в гипоксической газовой смеси поддерживало потребление кислорода на уровне нормоксии [15]. Известно, что в нормобарических условиях криптон не обладает анестетическим эффектом [18], однако при повышенном давлении проявляет анестетический эффект, наблюдаемый у лабораторных животных и человека [18].

В единственном опубликованном исследовании *in vitro* с использованием культур кортикальных клеток мыши было показано, что 75%-я объемная концентрация аргона защищает от гипоксического/ишемического повреждения, но та же концентрация криптона (75%-й криптон и 25%-й кислород) не оказывают никакого эффекта [19]. На сегодняшний день в литературе опубликованы данные доклинических исследований о защитных эффектах ксенона и аргона при фокальной ишемии головного мозга. В то же время результаты исследований, показавших протекторные эффекты криптона при гипоксической гипоксии, позволяют надеяться на возможный нейропротекторный эффект криптона при фокальной ишемии головного мозга.

Цель – оценить влияние двухчасовой ингаляции криптон-кислородной смеси после моделирования фотоиндуцированного ишемического инсульта на выраженность неврологического дефицита и степень повреждения головного мозга у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперименты проведены на 20 крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. Накануне эксперимента животные не получали корм 8 часов, но имели свободный доступ к воде. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабили-

тологии от 14 декабря 2022 г. № 3/22/3. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях. Животные были случайным образом разделены на 2 группы в зависимости от объема проводимых вмешательств:

- контрольная группа с фотоиндуцированным ишемическим инсультом (ФИИ) + ингаляция N_2 70%/ O_2 30% (группа Азот; $n = 10$);

- опытная группа с ФИИ + ингаляция Kr 70%/ O_2 30% (группа Криптон; $n = 10$).

Моделирование фотоиндуцированного ишемического инсульта

После внутрибрюшинного введения 6%-го хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг моделировали фокальный ФИИ в сенсомоторной коре головного мозга крыс с помощью фотохимически индуцированного тромбоза сосудов коры головного мозга [20]. Светочувствительный краситель rose Bengal 3%, 40 мг/кг внутривенно (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) вводили в яремную вену. После этого голова крысы была зафиксирована в стереотаксической рамке (стереотаксические координаты Bregma: 0,5 мм дистально и 2,5 мм латерально), череп был обнажен через разрез по средней линии и очищен от надкостницы. Затем полушарие мозга в области сенсомоторной коры облучали зеленым светом при $\lambda = 550$ нм в течение 15 мин. После наложения швов на кожу крыс помещали в клетку под инфракрасную нагревательную лампу до их выхода из наркоза. Температура тела во время всего эксперимента поддерживалась на уровне $37 \pm 0,5$ °C. Термометрия выполнялась путем установки ректального датчика температуры тела, а терморегуляция осуществлялась в автоматическом режиме путем соединения модуля обогрева с термореле и установкой пограничных значений.

Воздействие криптоном

После пробуждения животных помещали в прозрачную пластиковую камеру объемом 35 литров, в которую постоянно подавалась свежая газовая смесь с потоком 0,5 л/мин на одно животное: N_2 70%/ O_2 30% – группа Азот; Kr 70%/ O_2 30% – группа Криптон. Одновременно в камере находились не более 5 животных одной группы, что позволяло избежать гипоксии и гиперкапнии.

Время экспозиции в камере составило 2 часа. На протяжении всего эксперимента осуществляли непрерывный контроль уровня O_2 и CO_2 в камере с животными с использованием блока контроля атмосферы закрытых помещений (ЗАО «ИНСОВТ», СПб, Россия). После окончания экспозиции оценивали состояние животного (уровень бодрствования, подвижность) и обезболивание (парацетамол 50 мг/кг п/к). Затем животное перемещали в клетку с предоставлением свободного доступа к воде и пище.

Оценка неврологического статуса: тест «Постановка конечности на опору (ПКО)»

Оценку неврологического статуса животных проводили на 3-й день (Д3), 7-й день (Д7) и 14-й день (Д14) после инсульта. Использовали протокол, основанный на методе, описанном M. De Ryck и соавт. [20] и модифицированном J. Jolkkoen и соавт. [21]. Крыс приучали к рукам в течение недели до тестирования. Тест состоял из семи испытаний по оценке сенсомоторной интеграции передних и задних конечностей

крыс в ответ на тактильную, проприоцептивную и зрительную стимуляцию с представлением результатов в виде суммы баллов: испытание выполнено крысой нормально – 2 балла; испытание выполнено с промедлением (> 2 с) и/или не полностью – 1 балл; испытание не выполнено – 0 баллов.

Гистологическое исследование

Для гистологического исследования (определение структуры очага повреждения) у крыс на 14-е сутки после ЧМТ сразу же после эвтаназии (декапитация под анестезией хлоралгидратом 6%-м) забирали кусочки мозга и фиксировали в 4%-м забуференном формалине в течение 24 часов с последующим проведением по стандартной парафиновой проводке. Полученные фронтальные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Нисслю. Морфометрию проводили после получения цифровых снимков на микроскопе «Nikon Eclipse Ni-U» (Япония) объективы: 4x, 10x, 20x 40x, камера DS-R12. Морфометрию осуществляли в программе NIS-Elements BR «Nikon» (Япония). Оценивали морфологические изменения в зоне инфаркта и пенумбры, а также площадь повреждения.

Иммуногистохимическое исследование

Для иммуногистохимического исследования использованы окраски на выявления Iba и NeuN антигенов. Срезы были депарафинизированы в ксилоле и дегидрированы в этиловом спирте. Высокотемпературную демаскировку проводили в цитратном буфере pH 6 (Target Retrieval Solution, DAKO, Глоструп, Дания). Срезы были охлаждены и трижды промыты в дистиллированной воде и трижды – в фосфатном буфере (PBS) с экспозицией по 5 мин (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, Роклин, Калифорния, США). Для подавления эндогенной пероксидазы срезы выдерживали в 3%-м растворе перекиси водорода в течение 10 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей использовали Protein Block Serum-free (Abcam, Кембридж, Великобритания) с экспозицией 15 мин. Срезы были инкубированы при 37 °C в течение 1 часа с первичными антителами ab5076 1:500, ab68428 1:500 и ab177487 1:200, разведение в Antibody Diluent ab64211 (Abcam, Кембридж, Великобритания).

После срезы были отмыты в PBS дважды по 5 мин, определяя интенсивность реакции набором для детектирования ab64264 (Abcam, Кембридж, Великобритания), контрастировали гематоксилином, затем после промывания в проточной воде срезы дегидратировали и заключали под покровное стекло. Анализ проводили на микроскопе Nikon Eclipse Ni-e с помощью программного обеспечения NIS-Elements и ImageJ.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и GraphPad Prism. Нормальность распределения признака в выборках оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Все данные представлены как медиана (интерквартильный интервал). Статистические различия в данных, имевших хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, анализировали с использованием U-теста Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони для сопоставления трех и более групп, а также критерия Краскела – Уоллиса или U-теста Манна – Уитни для анализа не более двух групп. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 14 дней наблюдения животные из эксперимента не выводились, не было достижения гумманной конечной точки. Летальных исходов не было.

Данные неврологического осмотра по результатам теста ПКО представлены на рис. 1. Видно, что на третьи сутки наблюдения (рис. 1а) после моделирования

ФИИ значимой разницы суммы баллов теста ПКО не выявлено ($p = 0,4020$). В точке Д7 (рис. 1b) отмечалась значимая разница в группе Криптон ($p = 0,0245$), что может свидетельствовать о более быстрой реабилитации животных этой группы, но в точке Д14 (рис. 1c) значимой разницы в группах не выявлено ($p = 0,9544$).

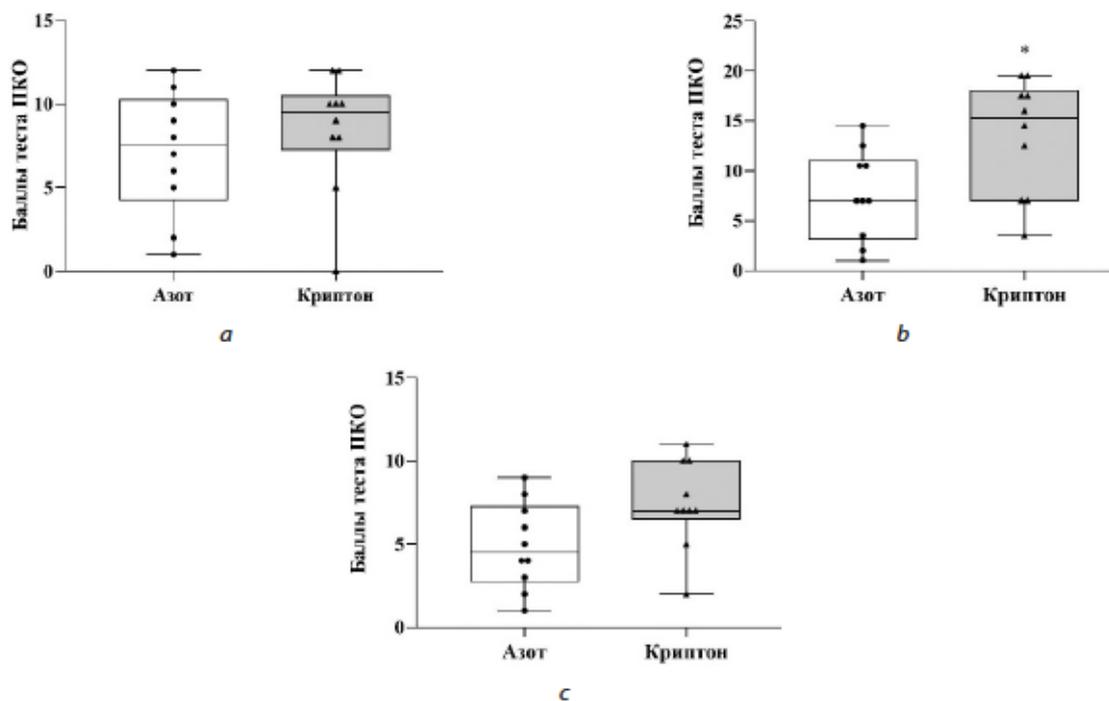


Рис. 1. Результаты теста «Постановка конечности на опору» после моделирования фотоиндуцированного ишемического инсульта: а) через 3 суток; б) через 7 суток; в) через 14 суток

Примечание: данные представлены в виде медиан и квартилей, * – $p < 0,05$.

В гистологических препаратах головного мозга животных группы Криптон отмечали полнокровие мягких оболочек мозга. Утолщения оболочек мозга не обнаружено. Наблюдали полнокровие новообразованных сосудов в зоне повреждения. Участок повреждения был представлен некротическим детритом с диффузным разрастанием соединительной ткани в виде ячеистой структуры, в которой располагались микроглиоциты.

Новообразованные сосуды обнаруживались как по периферии, так и в центре зоны повреждения. По периферии участка повреждения ткань головного мозга разрежена вследствие отека; в части препаратов отмечались кистоподобные образования без эпителиальной выстилки. В зоне пенумбры выявляли нейроны с признаками повреждения (темные нейроны, смещение ядра, смещение ядрышка, гиперхромные ядра, гипохромные ядра, набухшие ядра).

В группе Азот мягкие оболочки присутствовали на большинстве препаратов. Мягкие оболочки были частично отслоены, утолщены на всех препаратах. Сосуды полнокровны, встречались гиалинизированные. Центральная часть участка повреждения в коре была представлена гомогенно окрашенным участком некротического детрита, окруженным валом из глиальных клеток, макрофагов с зернистой цитоплазмой, пенистых клеток на разных стадиях апоптоза. Наблю-

дались полнокровные капилляры в зоне клеточного вала. На всех препаратах из группы Азот на периферии участка повреждения были выявлены пенистые клетки, глиальные клетки и новообразованные сосуды. В зоне пенумбры отмечены нейроны с признаками повреждения (темные нейроны, смещение ядра, смещение ядрышка, гиперхромные ядра, гипохромные ядра, набухшие ядра).

Принимая во внимание диффузное разрастание соединительной ткани, равномерное распределение микроглиоцитов в зоне повреждения, присутствие сосудов как в центре, так и по периферии участка повреждения, можно говорить о более выраженной регенерации на препаратах группы Криптон по сравнению с препаратами группы Азот, на которых не наблюдалось роста соединительной ткани. Микроглиоциты образовывали вал по периферии участка некротического детрита, также в этой зоне наблюдались пенистые клетки на разных стадиях альтерации (рис. 2).

Иммуногистохимическая окраска NeuN в препаратах обеих групп выявила нейроны на участке некроза коры головного мозга. В центре зоны повреждения также отмечены NeuN-позитивные клетки. В зоне организации нейроны не обнаружены. Вне пределов повреждения ядра и цитоплазма нейронов окрашены интенсивно.

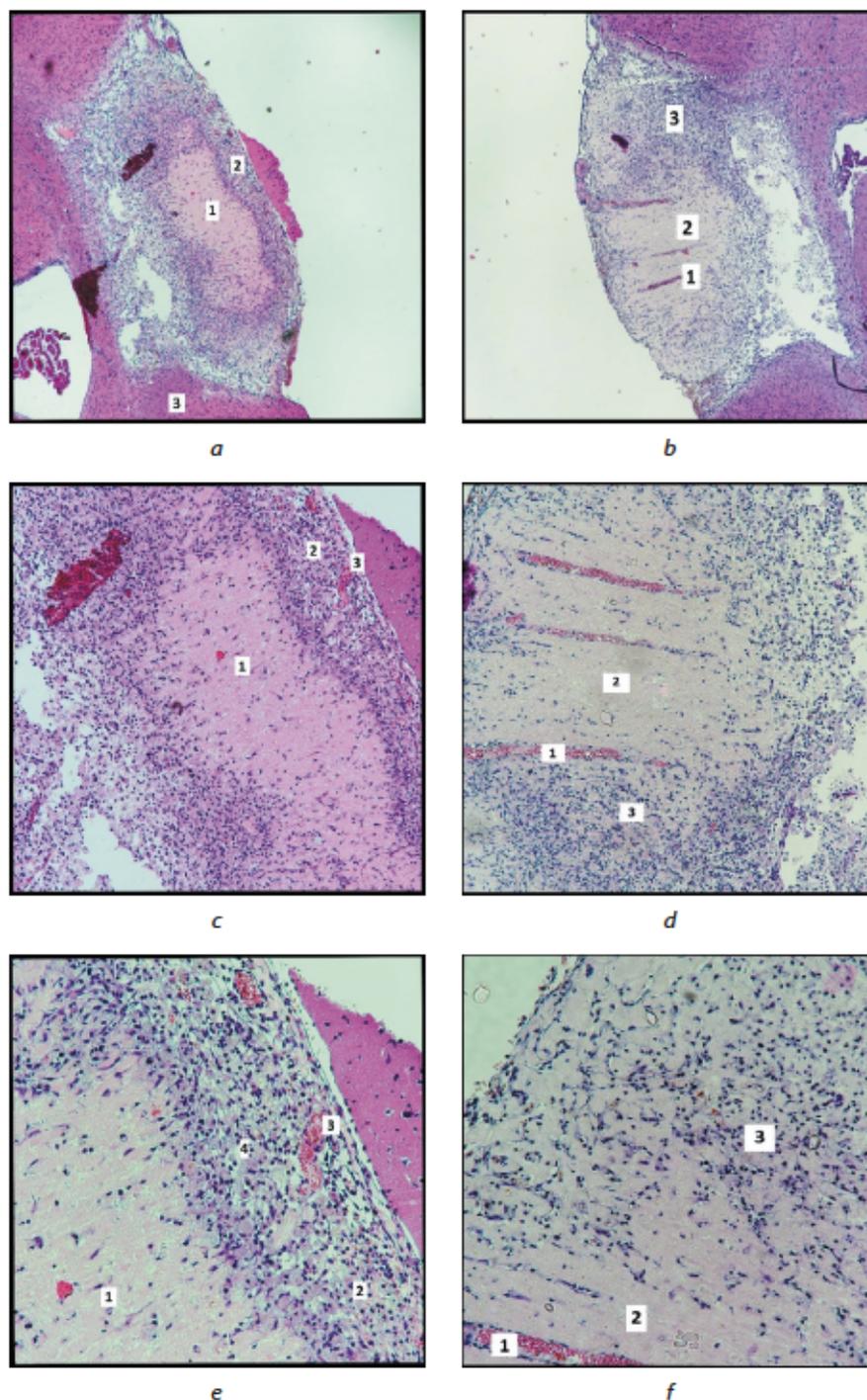


Рис. 2. Результаты гистологического исследования. Окраска гематоксилином и эозином:
 а) Азот X4: 1 – участок повреждение с некротическим детритом, 2 – зона глиально-макрофагального вала, 3 – вещество головного мозга;
 с) Азот X10: 1 – участок повреждение с некротическим детритом, 2 – зона глиально-макрофагального вала, 3 – новообразованный сосуд;
 е) Азот X20: 1 – участок повреждение с некротическим детритом, 2 – зона глиально-макрофагального вала, 3 – новообразованный сосуд, 4 – пенистые клетки;
 b, d, f – Криптон: 1 – новообразованный сосуд, 2 – участок повреждения с некротическим детритом, 3 – зона регенерации с ростом соединительной ткани и новообразованных сосудов

Иммуногистохимическое выявление маркера микроглии в Iba в группе Азот выявило небольшое число клеток микроглии, локализовавшихся в зоне некроза. В зоне организации некроза также обнаружены малочисленные клетки микроглии. В группе Криптон выявлено большое количество диффузно распространенных Iba-позитивных клеток как в зоне некроза, так и в зоне организации некроза.

Иммуногистохимическое выявление GFAP, являющегося маркером астроцитов, показало, что GFAP-позитивные клетки в обеих группах располагались с внешней стороны зоны организации некроза на границе с тканью головного мозга. Результаты представлены на рис. 3.

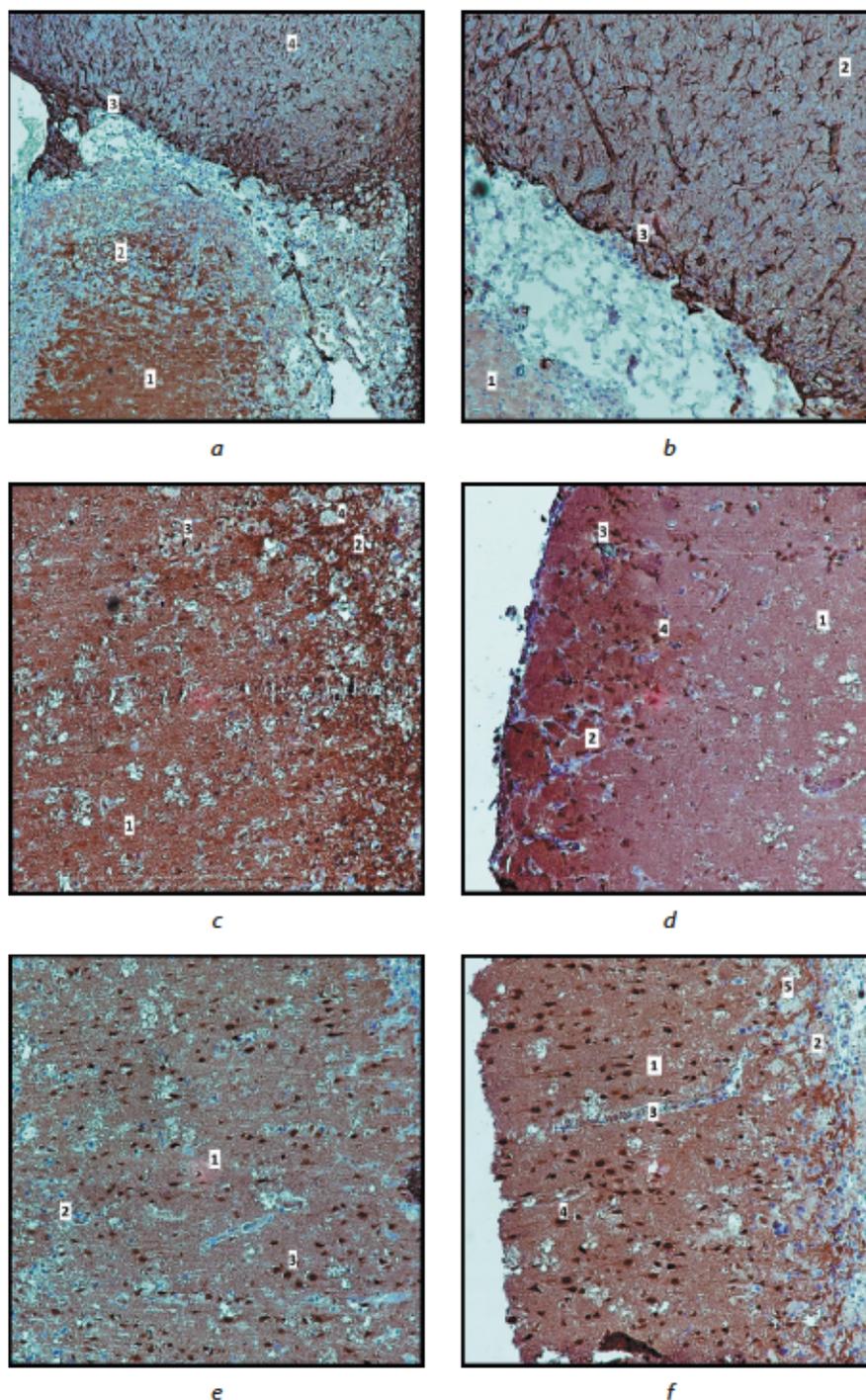


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования:

- a) Азот GFAP: 1 – участок повреждения с некротическим детритом, 2 – участок с признаками организации, 3 – положительно окрашенные GFAP астроциты, 4 – вещество мозга;
- b) Криптон GFAP: 1 – участок повреждения с признаками организации (фибробласты), 2 – участок вещества мозга, 3 – позитивно окрашенные GFAP астроциты;
- c) Азот Iba1: 1 – участок повреждения с некротическим детритом, 2 – участок с признаками организации, 3 – микроглиоциты позитивно окрашенные Iba1, 4 – пенстые клетки;
- d) Криптон Iba1: 1 – участок повреждения с некротическим детритом, 2 – участок с признаками организации (фибробласты, глиальные клетки), 3 – новообразованный сосуд, 4 – микроглиоцит позитивно окрашенный Iba1;
- e) Азот NeuN: 1 – участок повреждения с некротическим детритом, 2 – участок с признаками организации, 3 – нейроны позитивно окрашенные NeuN;
- f) Криптон NeuN: 1 – участок повреждения с некротическим детритом, 2 – участок с признаками организации (фибробласты, микроглиоциты, макрофаги), 3 – новообразованный сосуд, 4 – нейрон с положительной окраской NeuN, 5 – пенстые клетки с включениями позитивно окрашенных NeuN частиц

Результаты исследования показали, что инертный газ криптон обладает нейропротективными свойствами в отношении фокального ишемического повреждения головного мозга, что в целом согласуется с ранее отмеченными данными об оказании протективного эффекта инертных газов в условиях гипоксической гипоксии [14].

На модели ФИИ, в основе которой лежит фокальное повреждение эндотелиальной выстилки сосудов коры головного мозга крысы, была показана более быстрая адаптация и организация данной области, о чем свидетельствуют как результаты гистологического и иммуногистохимического исследования, так и клинические данные – тест ПКО. По данным неврологического осмотра, отмечается тенденция в виде быстрой регрессии неврологического дефицита к 7-м суткам наблюдения в группе Криптон, а также его прогрессирование к 14-м суткам наблюдения, что может свидетельствовать как о нестабильности воздействия криптона при отсутствии повторных ингаляций, так и о присоединении инфекционных осложнений в подострой стадии ишемического инсульта, что требует дальнейших исследований данного феномена. Однако нельзя не отметить, что в группе Азот клиническая картина сильно отличается и имеет стабильно прогрессирующую кривую неврологического дефицита с третьих по 14-е сутки наблюдения.

Данные морфологических исследований (гистологического и иммуногистохимического) головного мозга показали, что в группе Криптон отмечается значимое ускорение процессов репарации и организации очага ишемии и зоны пенумбры. Об активации процессов регенерации свидетельствует более быстрый по сравнению с группой Азот регенеративный процесс, формирование рубца (разрастание соединительной ткани), сосудобразование в зоне некроза. В группе Азот, напротив, отмечается тенденция

к отграничению очага ишемии с формированием клеточного вала на периферии и некротического очага в центре, что свидетельствует о начале формирования кистозно-глиозного образования на месте инфаркта мозга. На данном этапе наблюдения сложно прогнозировать, какая часть нейронов погибнет, а какая способна восстановить свое функциональное состояние, но, на первый взгляд, реабилитационный потенциал на порядок выше в группе Криптон. Для получения более точных данных по восстановлению после перенесенного инсульта требуется пролонгация этапа наблюдения после инициации острого нарушения мозгового кровообращения.

Полученные нами обнадеживающие данные, а также результаты многочисленных исследований о нейропротективных эффектах инертных газов, таких как ксенон, аргон [1, 22], говорят о необходимости и актуальности проведения доклинических исследований в области применения газовых смесей на основе криптона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двухчасовая ингаляция криптон-кислородной смесью Kr 70%/O₂ 30% оказывает нейропротективный эффект при фотоиндуцированном ишемическом инсульте, что выражается в положительной динамике неврологического статуса (тест «Постановка конечности на опору») на 7-е сутки наблюдения и более выраженных процессах репарации и регенерации, по данным гистологического и иммуногистохимических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yin H., Chen Z., Zhao H. et al. Noble gas and neuroprotection: From bench to bedside. *Front Pharmacol.* 2022;13:1028688.
2. Боева Е.А., Силачев Д.Н., Якупова Э.И. и др. Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта // *Общая реаниматология.* 2023. Т. 19, №3. С. 46–53.
3. Moro F., Fossi F., Magliocca A. et al. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):256–264.
4. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B.H. et al. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care.* 2021;34(3):833–843.
5. Наумов С.А., Шписман М.Н., Наумов А.В. и др. Роль ксенона в лечении опиоидной наркомании // *Вопросы наркологии.* 2002. №6. С. 13–17.
6. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Мадорская Р.Я. О наркотическом действии ксенона // *Физиологический журнал СССР.* 1948. Т. XXXIV, №1. С. 131–134.
7. Shen X., Purser C., Tien L.T. et al. μ -Opioid receptor knockout mice are insensitive to methamphetamine-induced behavioral sensitization. *J Neurosci Res.* 2010;88(10):2294–2302.
8. Chen J.C., Liang K.W., Huang E.Y. Differential effects of endomorphin-1 and -2 on amphetamine sensitization: Neurochemical and behavioral aspects. *Synapse.* 2001;39(3):239–248.
9. Гребенчиков О.А., Евсеев А.К., Кулабухов В.В. и др. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2022. Т. 11, №4. С. 561–572.

REFERENCES

1. Yin H., Chen Z., Zhao H. et al. Noble gas and neuroprotection: From bench to bedside. *Front Pharmacol.* 2022;13:1028688.
2. Boeva E. A., Silachev D. N., Yakupova E. I. et al. Experimental study of neuroprotective properties of inhaled argon-oxygen mixture in a photoinduced ischemic stroke model. *General Reanimatology.* 2023;19(3):46–53. (In Russian).
3. Moro F., Fossi F., Magliocca A. et al. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):256–264.
4. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B.H. et al. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care.* 2021;34(3):833–843.
5. Naumov S. A., Shpisman M. N., Naumov A. V. et al. Role of xenon in the treatment of opioid addiction. *Journal of Addiction Problems.* 2002;6(1):13–17. (In Russian).
6. Lazarev N. V., Lyublina E. I., Madorskaya R. Ya. On the narcotic effect of xenon. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR.* 1948;34(1):131–134. (In Russian).
7. Shen X., Purser C., Tien L.T. et al. μ -Opioid receptor knockout mice are insensitive to methamphetamine-induced behavioral sensitization. *J Neurosci Res.* 2010;88(10):2294–2302.
8. Chen J. C., Liang K. W., Huang E. Y. Differential effects of endomorphin-1 and -2 on amphetamine sensitization: Neurochemical and behavioral aspects. *Synapse.* 2001;39(3):239–248.
9. Grebenchikov O. A., Evseev A. K., Kulabukhov V. V. et al. Neuroprotective effects of inhaled xenon for sedation compared with propofol intravenous sedation in severe ischemic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2022;11(4):561–572. (In Russian).

10. Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R. et al. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1137–1148.
11. Шпичко А.И., Кузовлев А.Н., Черпаков Р.А. и др. Новая стратегия лечения пациентов с длительным нарушением сознания с применением ксенона. Проспективное пилотное исследование // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022. Т. 11, № 4. С. 592–599.
12. Campos-Pires R., Hirnet T., Valeo F. et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):60–73.
13. Ершов А.В., Крюков И.А., Антонова В.В. и др. Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3 β в перифокальной зоне ишемического инсульта: экспериментальное исследование // Общая реаниматология. 2023. Т. 19, № 2. С. 60–67.
14. Солдатов П.Э., Шулагин Ю.А., Тюрин-Кузьмин А.Ю. и др. Устойчивость к гипоксической гипоксии после предварительного воздействия нормоксических дыхательных смесей, содержащих аргон или криптон // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55, № 3. С. 74–80. DOI 10.21687/0233-528X-2021-55-3-74-80.
15. Солдатов П.Э., Шулагин Ю.А., Тюрин-Кузьмин А.Ю. и др. Комплексная мониторинговая оценка кардиореспираторной системы и газообмена подопытных животных при дыхании гипоксическими дыхательными смесями, содержащими инертные газы // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53, № 5. С. 65–76. DOI 10.21687/0233-528X-2019-53-5-65-76.
16. Ананьев В.Н. Влияние инертных газов аргона и криптона на поглощение кислорода в замкнутом пространстве у крыс // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 11–13.
17. Ананьев В.Н. Механизмы гипобииоза при действии аргона и криптона на поглощение кислорода в замкнутом пространстве // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. Т. 8, № 1. С. 330–336.
18. Куссмауль А.Р., Богачева М.А., Шкурят Т.П. и др. Влияние дыхательных сред, содержащих ксенон и криптон, на клинико-биохимические показатели крови животных // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. Т. 41, № 2. С. 60–63.
19. Jawad N., Rizvi M., Gu J. et al. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury. *Neurosci Lett*. 2009;460(3):232–236.
20. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M. et al. Photochemical stroke model: Flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*. 1989;20(10):1383–1390.
21. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S. et al. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000;400(2-3):211–219.
22. Wang Y.Z., Li T.T., Cao H.L. et al. Recent advances in the neuroprotective effects of medical gases. *Med Gas Res*. 2019;9(2):80–87.
10. Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R. et al. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1137–1148.
11. Shpichko A.I., Kuzovlev A.N., Cherpakov R.A. et al. A new strategy for the treatment of patients with prolonged impairment of consciousness using xenon. Prospective pilot study. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022;11(4):592–599. (In Russian).
12. Campos-Pires R., Hirnet T., Valeo F. et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):60–73.
13. Ershov A.V., Kryukov I.A., Antonova V.V. et al. The effect of xenon on the activity of glycogen synthase kinase-3 β in the perifocal zone of ischemic cerebral infarction (experimental study). *General Reanimatology*. 2023;19(2):60–67. (In Russian).
14. Soldatov P.E., Shulagin Yu.A., Tyurin-Kuzmin A.Yu. et al. Endurance of hypoxic hypoxia after preliminary breathing of normoxic mixtures containing argon or krypton. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2021;55(3):74–80. DOI 10.21687/0233-528X-2021-55-3-74-80. (In Russian).
15. Soldatov P.E., Shulagin Yu.A., Tyurin-Kuzmin A.Yu. et al. Complex monitoring-based evaluation of the cardiorespiratory system and gas exchange in laboratory animals breathing hypoxic breathing mixtures containing inertial gasses. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2019;53(5):65–76. DOI 10.21687/0233-528X-2019-53-5-65-76. (In Russian).
16. Ananov V.N. Effect of inert gases on argon and krypton absorption of oxygen in the closed space in rats. *Fundamental Research*. 2012;(1):11–13. (In Russian).
17. Ananov V.N. Mekhanizmy gipobioza pri deistvii argona i kriptonita na pogloshchenie kisloroda v zamknutom prostranstve. *Zdorove – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniia*. 2013;8(1):330–336. (In Russian).
18. Kussmaul A.R., Bogacheva M.A., Shkurat T.P. et al. Effects of xenon and krypton-containing breathing mixtures on clinical and biochemical blood indices in animals. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2007;41(2):60–63. (In Russian).
19. Jawad N., Rizvi M., Gu J. et al. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury. *Neurosci Lett*. 2009;460(3):232–236.
20. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M. et al. Photochemical stroke model: Flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*. 1989;20(10):1383–1390.
21. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S. et al. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000;400(2-3):211–219.
22. Wang Y.Z., Li T.T., Cao H.L. et al. Recent advances in the neuroprotective effects of medical gases. *Med Gas Res*. 2019;9(2):80–87.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**И. В. Шумов** – соискатель ученой степени.**В. В. Антонова** – младший научный сотрудник.**Е. А. Боева** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.**В. Т. Долгих** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник.**О. А. Гребенчиков** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****I. V. Shumov** – Candidate for Scientific Degree.**V. V. Antonova** – Junior Researcher.**E. A. Boeva** – Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher.**V. T. Dolgikh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher.**O. A. Grebenchikov** – Doctor of Sciences (Medicine), Chief Researcher.



УНИВЕРСИТЕТ

