

ISSN 2949-3447 (online)

2024, ТОМ 17, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК СУРГУ

МЕДИЦИНА



СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



Научно-практический рецензируемый журнал

Т. 17, № 4



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 зарегистрирован как сетевое издание
Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций – регистрационный номер:
Эл № ФС77-85692 от 03 августа 2023 г.

Издание зарегистрировано в Национальном
центре ISSN Российской Федерации:
ISSN 2949-3447 (online).

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.

С требованиями для авторов, а также
с полными текстами статей можно
ознакомиться на официальном сайте
издания: <https://www.surgumed.ru>,
в базе данных Научной электронной
библиотеки (лицензионный договор
№ 56-04/2024) на сайте elibrary.ru.
Сведения о публикуемых материалах
включаются в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ).

Адрес редакции:

628412, Ханты-Мансийский автономный
округ – Югра, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.
Тел.: +7 (3462) 76-30-50

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и онкологии (Ханты-Мансийск)

Ответственный за выпуск

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

Редакционная коллегия

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

Коваленко Л. В.

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

Арямкина О. Л.

Белоцерковцева Л. Д.

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

Дарвин В. В.

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

Добрынина И. Ю.

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

Карпин В. А.

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

Климова Н. В.

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

Наумова Л. А.

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

Онищенко С. В.

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

Поборский А. Н.

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

Русак Ю. Э.

канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней (Сургут)

Тепляков А. А.

Редакционный совет

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)

Батрашов В. А.

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

Голева О. П.

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)

Гудымович В. Г.

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

Дворянский С. А.

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

Дергилев А. П.

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)

Долгих В. Т.

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)

Доровских Г. Н.

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

Досмагамбетова Р. С.

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

Земляной В. П.

Выпускающий редактор
Ларина С. С.

Редактор
Манаева Л. И.

Переводчик
Бенская М. О.

Верстка
Мельниковой Е. А.

Оригинал-макет подготовлен
в Издательском центре СурГУ.
Тел.: +7 (3462) 76-31-79

Дата опубликования: 24.12.2024.
Формат 60 × 84/8.
Уч. изд. л. 8,1.
Заказ № 266.
Цена свободная

При перепечатке ссылка на «Вестник СурГУ.
Медицина» обязательна.
© БУ ВО «Сургутский государственный
университет»
© Коллектив авторов

Казачков Е. Л.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Южно-уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск)

Карачева Ю. В.

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)

Ковалева Ю. С.

д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (Барнаул)

Ковтун О. П.

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)

Краснов В. В.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (Нижний Новгород)

Линчак Р. М.

д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (Москва)

Лукушкина Е. Ф.

д-р мед. наук, проф. каф. факультетской и поликлинической педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (Нижний Новгород)

Мизерницкий Ю. Л.

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)

Надеев А. П.

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

Отарбаев Н. К.

д-р мед. наук, проф., дир. РГП на ПХВ, Республиканский центр санитарной авиации Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан)

Петровский Ф. И.

д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии, клинической иммунологии и аллергологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия (Ханты-Мансийск)

Прошина Л. Г.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. морфологии человека, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (Великий Новгород)

Сидорчук Л. П.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины, Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы, Украина)

Стойко Ю. М.

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)

Тараканов И. А.

д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва)

Тулентаев Е. Т.

д-р мед. наук, проф., рук. отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан)

Федонюк Л. Я.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской биологии, Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины (Тернополь, Украина)

Царькова С. А.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Екатеринбург)

Peer-reviewed journal

Vol. 17, no. 4



Published since May, 2008
4 issues per year

Founder and publisher:
Surgut State University

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

The journal is registered as an electronic mass media
in the Federal Service for Supervision in Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media, registration certificate
El No. FS77-85692 dated August 3, 2023.

The journal is registered in ISSN National Center
for the Russian Federation: ISSN 2949-3447 (online).

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 manuscript guidelines and full texts of articles
can be accessed at <https://www.surgumed.ru>,
in the Scientific electronic library database
at <https://elibrary.ru> (License agreement
No. 56-04/2024). The journal is included in the
Russian Index of Scientific Citation (RISC).

Editorial Board Address:

22, Energetikov ul., Surgut, 628412, Khanty-
Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russia
Tel.: +7 (3462) 76-30-50

Publishing Editor
Larina S. S.

Editor
Manaeva L. I.

Translator
Benskaya M. O.

Layout
Melnikova E. A.

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Obstetrics,
Gynecology, and Oncology Department (Khanty-Mansiysk)*

Responsible for the Issue

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

Editorial Board

Kovalenko L. V.

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

Kasparova A. E.

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

Poborsky A. N.

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

Aryamkina O. L.

Belotserkovtseva L. D.

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

Darvin V. V.

Dobrynina I. Yu.

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

Karpin V. A.

Klimova N. V.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Multidis-
ciplinary Clinical Education Department (Surgut)*

Naumova L. A.

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

Onishchenko S. V.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Surgical
Diseases Department, Professor of the Morphology and Physiology
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)*

Teplyakov A. A.

*Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Children's
Diseases Department (Surgut)*

Editorial Council

Batrashov V. A.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Chest
and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research
Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow)*

Goleva O. P.

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

Gudymovich V. G.

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head of the Department
of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National
Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow)*

Dvoryansky S. A.

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

Dergilev A. P.

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

Dolgikh V. T.

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

Dorovskikh G. N.

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Honored Doctor of the Russian
Federation; Chief External Expert for Radiodiagnosis of Exigent
Conditions of the Ministry of Health of the Omsk Region; Professor
of the Department of Radiology, Institute of Postgraduate Education,
Prof. V. F. Voino-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)*

The dummy layout is prepared by the SurGU
Publishing House.
Tel.: +7 (3462) 76-31-79

Release date: 24.12.2024.
Format: 60 × 84/8.
Publisher sheets: 8,1.
Order No. 266.
Free of charge

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

Dosmagambetova R. S.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chairman of the Board, Karaganda State Medical University (Karaganda, Kazakhstan)</i>
Zemlyanoy V. P.	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 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. Veltischev 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 Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow)</i>
Tuleutaev E. T.	<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

**А. С.-Х. Нарткова, А. А. Койчуев, А. Г. Марченко,
Н. В. Сорокина, Ф. А. Биджиева**
МИОПЛАСТИКА ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТИ КАК
ЧАСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К РЕАБИЛИТАЦИИ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 8

Оригинальное исследование

В. А. Нечаев, А. Ю. Васильев
ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯВЛЕНИЯ ОШИБОК ВОСПРИЯТИЯ
У ВРАЧЕЙ-РЕНТГЕНОЛОГОВ ПРИ АНАЛИЗЕ ЛУЧЕВЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ 14

**А. А. Мельников, Н. В. Климова, В. В. Ховрин,
В. В. Дьяченко**
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА
СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ЭТАПАХ
ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И НАБЛЮДЕНИЯ В
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОМ
СТАЦИОНАРЕ 23

**Г. Г. Громова, Н. В. Жбанова, Л. Л. Катанахова,
Е. А. Сундукова**
ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕЦИПИЕНТОВ
ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ 28

**Д. А. Вишняк, А. Х. Каримова, В. Р. Кофеева,
И. Ю. Добрынина, Р. Т. Товмасын, И. И. Зайцева,
А. М. Матвеева, Л. А. Фроленкова, Л. А. Наумова**
МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ
ДИСФУНКЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК 35

С. В. Яковенко, В. И. Корчин, Е. А. Угорелова
ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ
ВИТАМИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ
НА СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ 43

Клинический случай

Е. В. Павлова, Е. Н. Ефанова, И. В. Улитина
ПСОРИАЗ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В АРСЕНАЛЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА 50

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

**В. Л. Янин, Я. А. Карпова, Ю. Г. Заикина,
Ж. Т. Ибраев, Ю. В. Алексеева**
ВЛИЯНИЕ ОПИСТОРХОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ
ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ХОЗЯИНА 56

CONTENTS

EDITORIAL 7

CLINICAL MEDICINE

Review

**A. S.-Kh. Nartokova, A. A. Koychuev, A. G. Marchenko,
N. V. Sorokina, F. A. Bidzhieva**
MYOPLASTY OF AXILLARY AREA
AS PART OF COMPREHENSIVE APPROACH
TO REHABILITATION OF PATIENTS AFTER SURGICAL
TREATMENT OF BREAST CANCER 8

Original Research

V. A. Nechaev, A. Yu. Vasilev
RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT
OF PERCEPTUAL ERRORS IN RADIOLOGY 14

**A. A. Melnikov, N. V. Klimova, V. V. Khovrin,
V. V. Dyachenko**
MAGNETIC RESONANCE SEMIOTICS OF STRUCTURAL
BRAIN CHANGES IN PATIENTS WITH EPILEPSY DURING
ADMISSION AND OBSERVATION IN SPECIALIZED
NEUROLOGICAL HOSPITAL 23

**G. G. Gromova, N. V. Zhbanova, L. L. Katanakhova,
E. A. Sundukova**
CHARACTERISTICS OF COVID-19 INFECTION
IN DONOR KIDNEY RECIPIENTS 28

**D. A. Vishnyak, A. Kh. Karimova, V. R. Kofeeva,
I. Yu. Dobrynina, R. T. Tovmasian, I. I. Zaytseva,
A. M. Matveeva, L. A. Frolenkova, L. A. Naumova**
PROGRESSION MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION
BASED ON RESULTS OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL
ANALYSIS IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASES 35

S. V. Yakovenko, V. I. Korchin, E. A. Ugorelova
ASSESSMENT OF FAT-SOLUBLE VITAMINS LEVELS
IN PREGNANT WOMEN LIVING IN NORTHERN REGIONS ... 43

Clinical case

E. V. Pavlova, E. N. Efanova, I. V. Ulitina
PSORIASIS: CURRENT POSSIBILITIES OF GENETICALLY
ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY IN ARSENAL OF
DERMATOVENEROLOGIST 50

LIFE SCIENCES

Review

**V. L. Yanin, Ya. A. Karpova, Yu. G. Zaikina,
Zh. T. Ibraev, Yu. V. Alekseeva**
EFFECT OF OPISTHORCHIASIS LIVER DAMAGE
ON MALE REPRODUCTIVE SYSTEM OF FINAL HOST 56

<i>Т. Е. Кисина, Н. А. Воробьева</i> ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ – НОВАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ И ИХ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ И ГЕМОСТАЗЕ	63
---	----

Экспериментальное исследование

<i>Е. П. Федорова, М. В. Филонова, Т. Ю. Дубская, Т. В. Ветошкина, Л. А. Сандрикина, Т. И. Фомина, О. В. Неупокоева, М. Ю. Минакова, А. А. Чурин</i> ИЗУЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ	75
---	----

<i>T. E. Kisina, N. A. Vorobyeva</i> EXTRACELLULAR TRAPS: A NEW FUNCTION OF NEUTROPHILS AND THEIR ROLE IN INFLAMMATION AND HEMOSTASIS	63
--	----

Experimental Research

<i>E. P. Fedorova, M. V. Filonova, T. Yu. Dubskeya, T. V. Vetoshkina, L. A. Sandrikina, T. I. Fomina, O. V. Neupokoeva, M. Yu. Minakova, A. A. Churin</i> STUDYING DISORDERS OF THE BODY'S LIFE-SUPPORT SYSTEMS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL LUNG DAMAGE	75
--	----

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

Приветствую вас, дорогие читатели и авторы очередного выпуска журнала «Вестник СурГУ. Медицина».

Медицина – постоянно развивающаяся область практической деятельности, которая вносит в здравоохранение открытия и современные технологии, поэтому мы заинтересованы в публикации статей, содержащих новые знания. Одним из ключевых направлений в медицине является постоянное исследование и изучение человеческого организма, его функций и возможных заболеваний, их диагностика и лечение. Обсуждением широкого круга вопросов клинической и фундаментальной медицины журнал способствует решению ряда задач по приумножению высококвалифицированных медицинских кадров в регионе и, судя по географии публикуемых материалов, далеко за его пределами.

Наиболее полно в этом выпуске представлен раздел «Клиническая медицина», который открывает обзорная статья с анализом современных методик миопластики и реабилитации пациенток после хирургического лечения рака молочной железы (Ставрополь). Продолжают раздел две статьи: о факторах риска развития ошибок восприятия у врачей-рентгенологов при анализе лучевых исследований (Москва) и о магнитно-резонансной семиотике структурных изменений головного мозга у больных с эпилепсией на этапах госпитализации и наблюдения в специализированном неврологическом стационаре (совместная работа врачей из Сургута и Москвы). Здесь же публикуются интересные результаты двух исследований клиницистов из Сургута: первая – об особенностях инфекции COVID-19 у реципиентов донорской почки и маркерах прогрессирования почечной дисфункции по результатам клинико-морфологического анализа у пациентов с заболеваниями почек, и вторая – о возможностях генно-инженерной биологической терапии псориаза. Результаты оценки содержания жирорастворимых витаминов у беременных, проживающих на северных территориях, представлены в работе ученых из Ханты-Мансийска.

В разделе «Медико-биологические науки» публикуется обзор литературы коллектива авторов из Ханты-Мансийска о влиянии описторхозного поражения печени на мужскую репродуктивную систему окончательного хозяина и обзор литературных данных по актуальному вопросу о функции внеклеточных ловушек нейтрофилов и их роли в воспалении и гемостазе (Архангельск).

Л. В. Коваленко,

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



Завершает номер интересная работа ученых из Томска по изучению нарушений систем жизнеобеспечения организма в условиях экспериментального поражения легких.

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

МИОПЛАСТИКА ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТИ КАК ЧАСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аминат Султан-Хамидовна Нартотова^{1,2,3,4}, Арсен Аскерович Койчуев²,
Александр Григорьевич Марченко³, Нина Валерьевна Сорокина⁴,
Фатима Асхатовна Биджиева⁵

^{1,2,3,4}Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия,

^{1,2,5}Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

¹aminatjolova@gmail.com[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9426-4434>

²koichuev26@mail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2856-1056>

³alecx.marchenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3295-7521>

⁴nita-s@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9473-5832>

⁵fatima5151@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3878-2542>

Аннотация. Цель – анализ современных методик миопластики подмышечной области для восстановления функциональности и эстетических характеристик после мастэктомии и лимфодиссекции. Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ с глубиной поиска преимущественно 10 лет и фундаментальных исследований о миопластике подмышечной области как части комплексного подхода к реабилитации пациентов после хирургического лечения рака молочной железы по следующим ключевым словам: миопластика подмышечной области, рак молочной железы, профилактика поздних послеоперационных осложнений после лимфодиссекции. Изучены различные подходы, включая использование лоскутов широчайшей мышцы спины, кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота и соседних мышц с оценкой эффективности миопластики в снижении риска осложнений, таких как лимфедема и серомы, преимуществ в реабилитации, включая улучшение двигательной функции и уменьшение болевого синдрома. Подтверждена значимость миопластики как важной части комплексной реабилитации после мастэктомии и необходимость дальнейшего изучения ее методов для разработки оптимальных протоколов восстановления после операций на молочной железе.

Ключевые слова: миопластика, рак молочной железы, реабилитация, лимфодиссекция

Шифр специальности: 3.1.9. Хирургия.

Для цитирования: Нартотова А. С.-Х., Койчуев А. А., Марченко А. Г., Сорокина Н. В., Биджиева Ф. А. Миопластика подмышечной области как часть комплексного подхода к реабилитации пациентов после хирургического лечения рака молочной железы // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 8–13. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-1>.

Review article

MYOPLASTY OF AXILLARY AREA AS PART OF COMPREHENSIVE APPROACH TO REHABILITATION OF PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

Aminat S.-Kh. Nartokova^{1,2,3,4}, Arsen A. Koychuev², Aleksandr G. Marchenko³,
Nina V. Sorokina⁴, Fatima A. Bidzhieva⁵

^{1,2,3,4}Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol, Russia

^{1,2,5}Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

¹aminatjolova@gmail.com[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9426-4434>;

²koichuev26@mail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2856-1056>

³alecx.marchenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3295-7521>

⁴nita-s@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9473-5832>

⁵fatima5151@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3878-2542>

Abstract. The aim was to analyze modern techniques of axillary myoplasty to restore functionality and aesthetic characteristics after mastectomy and lymph node dissection. The search for scientific literature and fundamental studies on axillary myoplasty as a part of a complex approach to rehabilitation of patients after surgical treatment of breast cancer was carried out in Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed and RINC databases with a search depth of 10 years. The following keywords were used: axillary myoplasty, breast cancer, prevention of late postoperative complications after lymph node dissection. Different approaches, including the use of latissimus dorsi flap, musculocutaneous flap of the rectus abdominis, and neighboring muscles, were studied to evaluate the effectiveness of myoplasty in reducing the risk of complications such as lymphedema and seroma. The benefits of rehabilitation, including improvement of motor function and reduction of pain, were also evaluated. The significance of myoplasty as an important part of complex rehabilitation after mastectomy and the need for further study of its methods to develop optimal protocols for recovery after breast surgery were validated.

Keywords: myoplasty, breast cancer, rehabilitation, lymph node dissection

Code: 3.1.9. Surgery.

For citation: Nartokova A. S.-Kh., Koychuev A. A., Marchenko A. G., Sorokina N. V., Bidzhieva F. A. Myoplasty of axillary area as part of comprehensive approach to rehabilitation of patients after surgical treatment of breast cancer. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):8–13. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-1>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний у женщин. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно растет количество зарегистрированных новых случаев заболевания. В 2020 г. было выявлено свыше 2,3 млн новых случаев данного заболевания. Рак молочной железы представляет серьезную угрозу не только качеству жизни пациенток, приводя к физическим, эмоциональным и социальным изменениям, но и жизни. Такие хирургические вмешательства, как мастэктомия и лимфодиссекция имеют решающее значение в лечении этой патологии. Однако эти вмешательства часто связаны с грозными осложнениями, такими как лимфедема, боли в подмышечной области, ограничение движения верхней конечности, что вызывает значительное беспокойство у пациентов [1].

Миопластика подмышечной области является одной из перспективных хирургических методик, направленных на восстановление функции и улучшение эстетического вида после операций на молочной железе. Этот подход способствует раннему восстановлению, повышению подвижности, снижению болевого синдрома и улучшению качества жизни. В последние годы наблюдается растущий интерес к миопластике подмышечной области после расширенной лимфодиссекции как важной части реабилитации, что связано с необходимостью создания эффективных методов восстановления после хирургического вмешательства [2].

Актуальность данного исследования касается как растущей заболеваемости, так и увеличения продолжительности жизни пациентов после лечения, нуждающихся в реабилитации. Исследования показывают, что миопластика может значительно улучшить физическое состояние и эмоциональное благополучие пациенток после операций, снижая боль, уменьшая частоту развития лимфедемы, улучшая подвижность верхних конечностей и, как следствие, способствуя более быстрому возвращению к нормальной жизни [3].

Несмотря на большое количество публикаций о миопластике, остается множество нерешенных вопросов относительно оптимальных методов и показаний для вмешательства, а также оценки их эффективности. Проблемы стандартизации и отсутствие единых рекомендаций по миопластике в реабилитации после операции на молочной железе подчеркивают необходимость систематического анализа существующих практик. Исследования в этой сфере могут выявить не только эффективные хирургические техники, но и сформировать индивидуализированные протоколы реабилитации, что повысит качество медицинской помощи.

В этой работе представлен обзор современных методов и протоколов миопластики подмышечной области, а также их значимость в комплексной реабилитации пациенток после хирургического лечения рака молочной железы. Рассмотрены как традиционные, так и современные методики, проанализированы результаты различных клинических исследований и существующие пробелы в знаниях, что может послужить развитием данной медицинской области.

Цель – изучить данные научной литературы, посвященные методикам миопластики подмышечной области у пациентов после хирургического лечения рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ с глубиной поиска преимущественно 10 лет и фундаментальных исследований о миопластике подмышечной области как части комплексного подхода к реабилитации пациентов после хирургического лечения рака молочной железы по следующим ключевым словам: миопластика подмышечной области, рак молочной железы, профилактика поздних послеоперационных осложнений после лимфодиссекции. Исследования по теме статьи были утверждены комитетом по этике СТГМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Миопластика подмышечной области представляет собой хирургическую методику, цель которой заключается в восстановлении функциональности верхней конечности после хирургического вмешательства при раке молочной железы при выполненной лимфодиссекции. Основной задачей миопластики является не только восстановление анатомической структуры, уменьшение частоты поздних послеоперационных осложнений, но и улучшение эстетических результатов, что оказывает значительное влияние на качество жизни пациента.

Существует несколько подходов к миопластике, каждый из которых имеет свои показания и техники выполнения:

1. *Соседние миопластики.* Этот метод предполагает использование близко расположенных мышц, которые могут быть перемещены и зафиксированы в области подмышки, обычно передней зубчатой и большой грудной мышцы, что способствует восстановлению функции и снижает риск лимфедемы [4].

2. *Тканевая миопластика.* В этом случае используется свободная или местная ткань – кожа и подкожный жир, для формирования нового «мышечного» слоя. Тканевая миопластика часто комбинируется с другими методами, например, с имплантацией протезов, что позволяет достичь более естественного результата [5].

3. *Лоскутные операции.* Применение миоокулофасциальных лоскутов, таких как лоскуты широчайшей мышцы спины или поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота – TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous flap), позволяет значительно улучшить результаты реконструкции подмышечной области [6]. Эти лоскуты не только восстанавливают мышечную ткань, но и обеспечивают достаточное количество кожи и жировой ткани для получения эстетически приемлемого результата.

4. *Минимально инвазивные техники.* Новые технологии, такие как эндоскопическая миопластика позволяют выполнять операции с меньшими разрезами и минимальными повреждениями тканей, что способствует быстрому восстановлению и снижению послеоперационных осложнений [7].

Описание реабилитационных протоколов.

Реабилитация после миопластики подмышечной области играет ключевую роль в лечении, направленном на восстановление функциональности, уменьшение боли и улучшение качества жизни пациента. Эффективные реабилитационные протоколы обычно включают в себя несколько основных элементов:

1. *Физиотерапия.* Начинается сразу после операции для восстановления подвижности и укрепления мышц и включает упражнения для пассивной и активной мобильности, направленные на восстановление диапазона движений в плечевом суставе, а также упражнения для укрепления мышц верхних конечностей и спины, что способствует лучшему балансу и функциональности [8].

2. *Психологическая поддержка.* Психологические аспекты реабилитации важны не меньше. Поддержка профессионалов или групповые занятия могут помочь пациентам справиться с эмоциональными

трудностями, связанными с изменениями в теле и потерей уверенности в себе [9].

3. *Образовательные программы.* Обучение пациентов управлению послеоперационными симптомами, такими как боль и отеки, а также правильному выполнению реабилитационных упражнений [10].

4. *Физические методы.* Применение методов, таких как ультразвук и электростимуляция может способствовать улучшению кровообращения, снижению отеков и ускорению процесса восстановления [11].

5. *Контроль и оценка.* Регулярный мониторинг состояния пациента с помощью оценки функциональности и качества жизни поможет адаптировать реабилитационный процесс к индивидуальным потребностям [12].

Существует множество исследований, которые подтверждают эффективность метода миопластики подмышечной области в восстановлении функциональности, уменьшении частоты послеоперационных осложнений и улучшении эстетического вида.

Один из первых результатов выполнения миопластики подмышечной впадины с описанием группы пациенток, прошедших операцию по удалению лимфатических узлов в подмышечной области в связи с раком молочной железы, и сравнением с результатами выполненной миопластики большой грудной мышцы в группе пациенток, которым она не выполнялась, был опубликован в 1999 г. [13]. Исследование метода применения многофункциональных лоскутов, таких как лоскут широчайшей мышцы спины, обеспечивающий достаточное количество мышечной ткани, кожи и жира для восстановления утраченных структур подмышечной области у пациенток после радикальной мастэктомии, показало, что применение данного лоскута позволяет значительно снизить риск осложнений, таких как лимфедема и серомы, что способствует быстрому заживлению и улучшению качества жизни пациенток [14].

В следующей работе рассматривается использование лоскутов TRAM для реконструкции подмышечной области у пациенток после радикального хирургического лечения [15]. Этот метод включает перенос миоокулофасциального лоскута из области прямой мышцы живота вместе с кожей и жировой тканью для заполнения дефектов в подмышечной области. Лоскут TRAM используется благодаря своей универсальности и достаточному объему тканей, что позволяет одновременно восполнить мышечный, кожный и жировой дефицит в пораженной области у пациенток, у которых недостаточно тканей в близлежащих областях, таких как грудная клетка или плечо. Перенос лоскута включает сохранение кровоснабжения через верхнюю или нижнюю эпигастральную артерию, что улучшает заживление и снижает риск некроза тканей. TRAM-метод доказал свою эффективность в восстановлении не только эстетической составляющей, но и функциональности, предотвращая развитие значительных рубцовых изменений и контрактур в подмышечной области. Однако его использование сопровождается некоторыми рисками, включая продолжительное восстановление и вероятность послеоперационных осложнений, таких как грыжи или слабость в области донорской мышцы.

Применение одномоментной миопластики в рамках радикальной мастэктомии с целью профилактики послеоперационных осложнений, улучшения клинических исходов и восстановления функциональности подмышечной области демонстрирует положительное влияние миопластики на клинические результаты и важность интеграции миопластики в стандарты хирургического лечения [16]. Другие авторы рассматривают методы предотвращения и лечения лимфореи, часто возникающей после удаления лимфатических узлов после радикальных операций при раке молочной железы, путем выполнения миопластики подмышечной области при помощи малой грудной мышцы [17].

Комбинация лимфаденэктомии с использованием ультразвукового скальпеля и миопластики как метода профилактики лимфореи после радикальных мастэктомий позволяет минимизировать травматизацию тканей и улучшить точность операции. Подчеркивается эффективность применения ультразвукового скальпеля в сочетании с миопластикой как инновационного подхода для повышения безопасности и успешности хирургического лечения рака молочной железы [18].

Эффективной регенерации тканей и снижению риска послеоперационных осложнений, таких как лимфедема и серома способствует использование лоскута большой грудной мышцы для профилактики длительной лимфореи при радикальной мастэктомии, что обусловлено ее анатомической близостью к области подмышки, ее достаточной толщиной и кровоснабжением [19]. Для заполнения дефектов подмышечной области после хирургического лечения рака молочной железы предполагается использование соседних мышц для восстановления тканей, утраченных в ходе лимфодиссекции и мастэктомии. Главное преимущество метода состоит в минимизации потребности в донорских лоскутах, что снижает риск осложнений, связанных с трансплантацией, кроме того, использование соседних мышц способствует быстрому восстановлению функциональности руки и минимизации послеоперационных болей. В эстетич-

ческом плане метод позволяет добиться естественного контура и минимизировать видимые дефекты, что важно для психологического состояния пациентов [20].

Миопластика является способом профилактики длительной лимфореи после радикальной мастэктомии и эффективным методом повышения качества жизни женщин после хирургического лечения рака молочной железы, а применение миопластических лоскутов значительно снижают риск осложнений, связанных с лимфодиссекцией [21]. В описании клинических результатов также представлены преимущества использования метода миопластики подмышечной области с использованием передней зубчатой мышцы с целью уменьшения ранних и поздних послеоперационных осложнений после хирургического лечения рака молочной железы [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель исследования заключалась в анализе различных методов миопластики по восстановлению подмышечной зоны после хирургического лечения рака молочной железы и оценки их эффективности в снижении риска развития осложнений. Результаты исследования подтвердили, что применение миопластики способствует ускоренному восстановлению подвижности верхних конечностей, снижает риск развития лимфедем, уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни пациентов. Тем не менее, сохраняется потребность в научных разработках, направленных на совершенствование существующих методик и их адаптацию. Таким образом, миопластика, как часть комплексной реабилитации, подтверждает свою значимость, но требует дальнейшего изучения для разработки оптимальных протоколов восстановления после операций на молочной железе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Максимов Д. А., Сергеев А. Н., Морозов А. М. и др. О современных видах хирургического лечения рака молочной железы: обзор литературы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. № 1. С. 7–13.
2. Шатова Ю. С., Максимова Н. А., Ващенко Л. Н. и др. Возможности использования перемещенных перфорантных лоскутов (LICAP/LTAP и AIAP/MICAP) в онкопластической хирургии рака молочной железы: обзор литературы // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 351. С. 25–29.
3. Escandón J. M., Mroueh J., Reid C. M. et al. Innervated breast reconstruction: a narrative review of neurotization techniques and outcomes // *Annals Translational Medicine*. 2024. Vol. 12, no. 4. P. 76. <https://doi.org/10.21037/atm-23-504>.
4. Watanabe T., Matsumoto H., Yoshida R. et al. Pectoralis major and serratus anterior muscle flap for diaphragmatic reconstruction // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2022. Vol. 114, no. 1. P. 51–54. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.08.067>.

REFERENCES

1. Maksimov D. A., Sergeev A. N., Morozov A. M. et al. About modern types of surgical treatment for breast cancer (literature review). *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2021;(1):7–13. (In Russ.).
2. Shatova Yu. S., Maksimova N. A., Vashchenko L. N. et al. Vozmozhnosti ispolzovaniya peremeshchennykh perforantnykh loskutov (LICAP/LTAP i AIAP/MICAP) v onkoplasticheskoy khirurgii raka molochnoy zhelezy (obzor literatury). *Malignant tumours*. 2020;10(351):25–29. (In Russ.).
3. Escandón J. M., Mroueh J., Reid C. M. et al. Innervated breast reconstruction: a narrative review of neurotization techniques and outcomes. *Annals Translational Medicine*. 2024;12(4):76. <https://doi.org/10.21037/atm-23-504>.
4. Watanabe T., Matsumoto H., Yoshida R. et al. Pectoralis Major and Serratus Anterior Muscle Flap for Diaphragmatic Reconstruction. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2022;114(1):51–54. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.08.067>.

5. Ibelli T. J., Chennareddy S., Mandelbaum M. et al. Vascular mapping for abdominal-based breast reconstruction: A comprehensive review of current and upcoming imaging modalities // *Eplasty*. 2023. Vol. 23. P. 44.
6. Jonczyk M. M., Jean J., Graham R. et al. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12-year analysis // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019. Vol. 173, no. 2. P. 267–274. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5018-1>.
7. Ashley I. H., Rachel F. B. Minimally invasive breast procedures: Practical tips and tricks // *American Journal of Roentgenology*. 2020. Vol. 214, no. 2. P. 306–315. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22082>.
8. Capozzi L. C., Daun J. T., Ester M. et al. Physical activity for individuals living with advanced cancer: Evidence and recommendations // *Seminars in Oncology Nursing*. 2021. Vol. 37, no. 4. P. 151–170. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151170>.
9. Ruano A., García-Torres F., Gálvez-Lara M. et al. Psychological and non-pharmacologic treatments for pain in cancer patients: A systematic review and meta-analysis // *The Journal of Pain and Symptom Management*. 2022. Vol. 63, no. 5. P. 505–520. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.12.021>.
10. Triberti S., Savioni L., Sebbi V. et al. eHealth for improving quality of life in breast cancer patients: A systematic review // *Cancer Treatment Reviews*. 2019. Vol. 74. P. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.003>.
11. Balic M., Thomssen C., Gnant M. et al. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of treatment for patients with primary breast cancer – A brief summary of the consensus discussion // *Breast Care*. 2023. Vol. 18, no 3. P. 213–222. <https://doi.org/10.1159/000530584>.
12. Di Maio M., Basch E., Denis F. et al. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline // *Annals of Oncology*. 2022. Vol. 33, no. 9. P. 878–892. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>.
13. O’Hea B. J., Ho M. N., Petrek J. A. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy // *American Journal of Surgery*. 1999. Vol. 177, no. 6. P. 450–453. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)00089-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00089-6).
14. Karki D., Ahuja R. B. A review and critical appraisal of central axis flaps in axillary and elbow contractures // *Burns Trauma*. 2017. Vol. 5. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0079-7>.
15. Giacalone P. L., El Gareh N., Rihaoui S. et al. Transverse rectus abdominis myocutaneous flap wound-healing complications in breast reconstruction: Assisted closure using foam suction dressing // *The Breast Journal*. 2006. Vol. 12, no. 5. P. 481–484. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00306.x>.
16. Пак Д. Д., Ермошченкова М. В., Сарибекян Э. К. Одномоментная миопластика при радикальной мастэктомии для профилактики послеоперационных осложнений. М. : ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена, 2008. 12 с.
17. Царев О. Н., Гольдман Ю. И., Сидоров Е. В. Способ борьбы с лимфореями после радикальных операций при раке молочной железы // *Тюменский медицинский журнал*. 2011. № 3–4. С. 86.
18. Богданов А. В., Куракина И. С., Нохрин Д. Ю. Профилактика длительной и обильной лимфорей при раке молочной железы // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2020. Т. 9, № 3. С. 34–40.
19. Исмагилов А. Х., Ванесян А. С., Шакирова Г. И. и др. Миопластика как метод профилактики длительной лимфорей при радикальной мастэктомии // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015. Т. 11, № 2. С. 47–51.
20. Fischer J. P., Elliott R. M., Kozin S. H. et al. Free function muscle transfers for upper extremity reconstruction: A review of indications, techniques, and outcomes // *Journal of Hand Surgery*. 2013. Vol. 38, no. 12. P. 2485–2490. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.03.041>.
5. Ibelli T. J., Chennareddy S., Mandelbaum M. et al. Vascular mapping for abdominal-based breast reconstruction: A comprehensive review of current and upcoming imaging modalities. *Eplasty*. 2023;23:44.
6. Jonczyk M. M., Jean J., Graham R. et al. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12-year analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;173(2):267–274. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5018-1>.
7. Ashley I. H., Rachel F. B. Minimally invasive breast procedures: Practical tips and tricks. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(2):306–315. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22082>.
8. Capozzi L. C., Daun J. T., Ester M. et al. Physical activity for individuals living with advanced cancer: evidence and recommendations. *Seminars in Oncology Nursing*. 2021;37(4):151–170. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151170>.
9. Ruano A., García-Torres F., Gálvez-Lara M. et al. Psychological and non-pharmacologic treatments for pain in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain and Symptom Management*. 2022;63(5):505–520. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.12.021>.
10. Triberti S., Savioni L., Sebbi V. et al. eHealth for improving quality of life in breast cancer patients: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;74:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.003>.
11. Balic M., Thomssen C., Gnant M. et al. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of treatment for patients with primary breast cancer – A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care*. 2023;18(3):213–222. <https://doi.org/10.1159/000530584>.
12. Di Maio M., Basch E., Denis F. et al. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2022;33(9):878–892. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>.
13. O’Hea B. J., Ho M. N., Petrek J. A. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *American Journal of Surgery*. 1999;177(6):450–453. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)00089-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00089-6).
14. Karki D., Ahuja R. B. A review and critical appraisal of central axis flaps in axillary and elbow contractures. *Burns Trauma*. 2017;5:13. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0079-7>.
15. Giacalone P. L., El Gareh N., Rihaoui S. et al. Transverse rectus abdominis myocutaneous flap wound-healing complications in breast reconstruction: Assisted closure using foam suction dressing. *The Breast Journal*. 2006;12(5):481–484. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00306.x>.
16. Pak D. D., Ermoshchenkova M. V., Saribekyan E. K. Odnomomentnaya mioplastika pri radikalnoy mastektomii dlya profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhneniy. Moscow: FGU MNIIOI im. P. A. Gertsena Rosmedtexnologiy; 2008. 12 p. (In Russ.).
17. Tsarev O. N., Goldman Yu. I., Sidorov E. V. Spособ borby s limforeey posle radikalnykh operatsiy pri rake molochnoy zhelezy. *Tyumenskiy medicinskiy zhurnal*. 2011;(3-4):86. (In Russ.).
18. Bogdanov A. V., Kurakina I. S., Nokhrin D. Yu. Prevention of prolonged and profuse lymphorrhea in breast cancer. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):34–40. (In Russ.).
19. Ismagilov A. Kh., Vanesyan A. S., Shakirova G. I. et al. Myoplasty as a method for the prevention of prolonged lymphorrhea after radical mastectomy. *Tumors of female reproductive system*. 2015;11(2):47–51. (In Russ.).
20. Fischer J. P., Elliott R. M., Kozin S. H. et al. Free function muscle transfers for upper extremity reconstruction: A review of indications, techniques, and outcomes. *Journal of Hand Surgery*. 2013;38(12):2485–2490. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.03.041>.

21. Улугбек Ж. С., Мавлуда Н. К., Дилдора И. Т. и др. Миопластика как способ профилактики длительной лимфореи после радикальной мастэктомии (РМЭ) // Scientific progress. 2021. Т. 2, № 3.
22. Нартокова А. С.-Х., Койчуев А. А., Сорокина Н. В. и др. Эффективность различных вариантов миопластики подмышечной впадины у пациентов с раком молочной железы // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2024. Т. 19, № 2. С. 121–123.
21. Ulugbek Zh. S., Mavluda N. K., Dildora I. T. et al. Mioplastika – kak sposob profilaktiki dlitelnoy limforei posle radikalnoy mastektomii (RME). *Scientific progress*. 2021;2(3). (In Russ.).
22. Nartokova A. S.-Kh., Koychuev A. A., Sorokina N. V. et al. Effectiveness of various options of axillary myoplasty in patients with breast cancer. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(2):121–123. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. С.-Х. Нартокова – ассистент, врач-онколог, хирург.

А. А. Койчуев – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, заместитель главного врача.

А. Г. Марченко – кандидат медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, кожи, костей и мягких тканей.

Н. В. Сорокина – врач-онколог, хирург.

Ф. А. Биджиева – старший преподаватель кафедры.

ABOUT THE AUTHORS

A. S.-Kh. Nartokova – Assistant Professor, Oncologist, Surgeon.

A. A. Koychuev – Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Oncology and Radiation Therapy Department, Deputy Chief Physician.

A. G. Marchenko – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Breast, Skin, Bone and Soft Tissue Tumors Department.

N. V. Sorokina – Oncologist, Surgeon.

F. A. Bidzhieva – Senior Lecturer.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯВЛЕНИЯ ОШИБОК ВОСПРИЯТИЯ У ВРАЧЕЙ-РЕНТГЕНОЛОГОВ ПРИ АНАЛИЗЕ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Валентин Александрович Нечаев^{1✉}, Александр Юрьевич Васильев²

¹Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики, Москва, Россия

¹dfkz2005@gmail.com[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6716-5593>

²auv62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0635-4438>

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ 213 лучевых исследований и протоколов их описаний для определения факторов риска появления у врачей-рентгенологов ошибок восприятия, которые были распределены: по виду лучевого исследования, области сканирования, месту проведенного первоначального исследования, опыту врача-рентгенолога, характеру пропущенной патологии. Отсутствие объективных факторов, способствующих появлению ошибок восприятия, отмечалось в 16,9 % случаев, в то время как в 83,1 % наблюдений выделен ряд факторов риска их появления: «удовлетворенность поиском» (47,4 %), «локализация» (42,6 %), «отсутствие структурного анализа» (21,1 %) и «дефицит данных» (17,3 %). При этом в большинстве случаев (56,8 %) отмечено сочетание выделенных факторов риска. Учет и постоянный анализ факторов риска появления в практической деятельности рентгенологов ошибок восприятия могут снизить их вероятность, а также стать основой и ключевым компонентом повышения качества в лучевой диагностике для принятия соответствующих, в том числе системных корректирующих мер и привести к улучшению общего качества медицинской помощи.

Ключевые слова: диагностические ошибки, ошибки восприятия, ошибки в лучевой диагностике, факторы риска

Шифр специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика.

Для цитирования: Нечаев В. А., Васильев А. Ю. Факторы риска появления ошибок восприятия у врачей-рентгенологов при анализе лучевых исследований // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 14–22. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-2>.

Original article

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF PERCEPTUAL ERRORS IN RADIOLOGY

Valentin A. Nechaev^{1✉}, Aleksandr Yu. Vasilev²

¹City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

²Central Research Radiology Institute, Moscow, Russia

¹dfkz2005@gmail.com[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6716-5593>

²auv62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0635-4438>

Abstract. A retrospective analysis of 213 radiology examinations and protocols is carried out to determine the risk factors of perceptual errors in radiologists. The categories of these factors include the type of radiology examination, scanning area, place of the initial examination, experience of the radiologist, and the nature of the missed pathology. The absence of objective factors contributing to perceptual errors is noted in 16.9% of cases, while in 83.1% of observations a number of risk factors for their occurrence are identified: search satisfaction (47.4%), localization (42.6%), lack of structural analysis (21.1%) and data shortage (17.3%). A combination of these risk factors occurs in the majority of cases (56.8%). Recording and constant analysis of risk factors of perceptual errors in the practical activity of radiologists can reduce their incidence, as well as become the basis and key component of quality improvement in radiology diagnostics for taking appropriate, including systemic corrective measures and lead to improvement of the overall quality of medical care.

Keywords: diagnostic errors, perceptual errors, errors in diagnostic radiology, risk factors

Code: 3.1.25. Radiation Therapy.

For citation: Nechaev V. A., Vasilev A. Yu. Risk factors for development of perceptual errors in radiology. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):14–22. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-2>.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицинской практике для постановки верного диагноза широко применяются различные методы лучевой диагностики. Качество проведенного обследования и его интерпретация зачастую определяют дальнейший выбор лечения пациента. Ошибки врачей-рентгенологов в ряде случаев могут привести к неблагоприятным последствиям, в том числе и к ятрогенным повреждениям [1, 2].

Наиболее простое деление ошибок врачей-рентгенологов подразумевает два вида: восприятия и интерпретации. Ошибки интерпретации, на которые приходится 20–40 % от общего числа, возникают, когда патологическая находка идентифицируется рентгенологом на диагностическом изображении, но неверно интерпретируется либо нормальные анатомические структуры или варианты развития рассматриваются как патология [3, 4]. Этот вид ошибок можно объяснить когнитивными искажениями, недостатком знаний рентгенолога, особенностями клинической информации или ошибочными рассуждениями [4, 5].

В то же время ошибки восприятия, которые встречаются чаще – в 60–80 % случаев, подразумевают неспособность первоначально обнаружить патологическое изменение на диагностическом изображении. При этом при отсутствии описания патологии как ошибки восприятия необходимо, чтобы находка была достаточно заметной и обнаруживаемой в ретроспективе самим рентгенологом либо при консенсусе коллег. В ряде случаев данный вид ошибок может объясняться малозаметностью находки на изображении, например, за счет низкой контрастности патологии и окружающих структур или другими факторами (усталость врача, отвлекающие факторы, большая нагрузка) [4, 6, 7]. Однако в большинстве случаев объективные объяснения пропуска явной патологии отсутствуют и все сводится к «человеческому фактору» и «недостаткам человеческого восприятия» [1, 2, 8]. Таким образом, несмотря на ряд работ, посвященных этой проблеме, до сих пор точно неизвестно, почему пропускаются очевидные патологические находки на медицинских изображениях [4, 6, 8].

Цель – определение основных факторов риска появления ошибок восприятия у врачей-рентгенологов во время анализа ими лучевых исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели ретроспективно проанализировано 213 лучевых исследований, в протоколах описаний которых присутствовали ошибки восприятия. Среди видов обследований они чаще встречались в описании компьютерной томографии (КТ) (n = 165; 77,5 %), в то время как в анализе магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгенографии (РГ) они распределились поровну – по 24 случая (11,3 %). В 47 случаях (22,1 %) исследование проводилось с введением контрастного препарата. В табл. представлено распределение исследований по областям первоначального лучевого исследования, из которой видно, что чаще остальных пропуск патологии отмечался в исследованиях головного мозга (31,9 %), органов грудной клетки (24,9 %) и костно-суставной системы (14,6 %).

Большая часть лучевых исследований выполнена в лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих стационарную помощь (n = 171; 80,3 %), меньшая – в амбулаторных условиях (n = 42; 19,7 %). При этом первоначально протокол описания был составлен чаще врачом-рентгенологом женского пола (66,7 %) в возрасте в среднем 38 лет при опыте работы по специальности 11 лет без наличия ученой степени (78,4 %). Время от проведения первоначального исследования до выявления ошибки восприятия варьировалось от 0 до 1 532 суток и в среднем составило 79,5 дней.

По характеру пропущенных изменений наиболее часто упускались из виду врачами-рентгенологами образования неопластического характера (41 %), воспалительные (19 %), костные травматические (17 %) изменения и сосудистая патология (16 %). К категории «другое» (7 %) отнесено наличие инородных тел в верхнечелюстных пазухах, конкрементов в мочевыводящих и желчевыводящих путях, грыж межпозвонковых дисков.

Исследования по теме статьи были утверждены локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ».

Таблица

Распределение материала по анатомическим областям первоначального исследования и количество пропущенной патологии

Область первоначального исследования	Количество ошибок восприятия	
	Абс.	%
Костно-суставная система	31	14,6
Головной мозг	68	31,9
ЛОР-органы	11	5,2
Шея	8	3,8
Органы грудной клетки	53	24,9
Органы брюшной полости	25	11,7
Органы малого таза	2	0,9
Сосуды	15	7,0
Всего	213	100

Примечание: составлено авторами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного анализа лучевых исследований и протоколов описаний в 36 (16,9 %) случаях не отмечено каких-либо объективных фак-

торов, которые могли бы способствовать появлению ошибок восприятия. Однако в остальных 177 (83,1 %) случаях был выделен ряд факторов риска, пред-

ставленных на рис. 1, которые могли привести к появлению такого рода расхождений. При этом, если в 56 (31,6 %) из них отмечался один выделяе-

мый фактор, то в 69 (39,0 %) исследованиях – два, в 39 (22,0 %) случаях – три, в 9 (5,1 %) – четыре и в 4 (2,3 %) – пять факторов.



Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска развития ошибок восприятия

Примечание: составлено авторами.

«Удовлетворенность поиском». Наиболее часто (в 101 случае – 47,4 %) отмечался фактор риска, названный «удовлетворенностью поиском». Его особенностью является то, что врач-рентгенолог при пер-

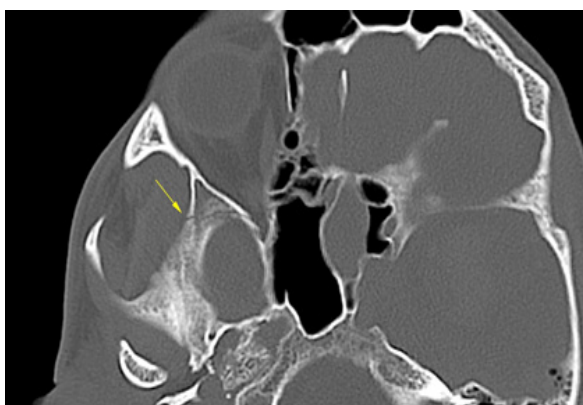
воначальном анализе лучевого исследования описывал одну патологию и упускал из вида другую, которую также следовало указать в протоколе (рис. 2).



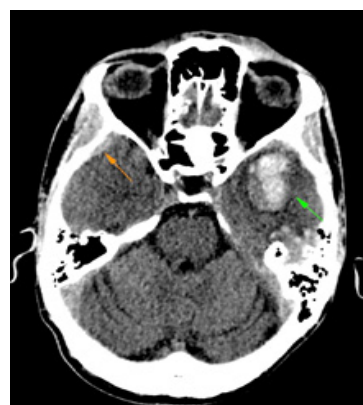
а



б



в



г

Рис. 2. Компьютерные томограммы головного мозга и костей черепа:

- а) аксиальная плоскость. В левой височной доле визуализируются очаги ушиба головного мозга (зеленые стрелки). На этом уровне в левой височной области единичные включения воздуха как косвенный признак перелома сосцевидного отростка левой височной кости;
- б) фронтальная плоскость. В левой височной области единичные включения воздуха (белая стрелка) как косвенный признак перелома сосцевидного отростка левой височной кости;
- в) косоаксиальная плоскость. Дополнительно не отражен в протоколе описания линейный перелом правой теменной кости, распространяющийся на большое крыло правой клиновидной кости и на наружную стенку правой половины клиновидной пазухи (желтая стрелка);
- г) аксиальная плоскость. В левой височной доле визуализируются очаги ушиба головного мозга (зеленая стрелка). Дополнительно не отражена в протоколе описания небольших размеров субдуральная гематома в правой височной области (оранжевая стрелка)

Примечание: изображения авторов.

Соответственно его диагностический поиск останавливался после того, как была найдена одна патология. Количество патологических изменений, выявляемых в одном исследовании, варьировалось от 1 до 11 единиц, в среднем по 3 семиотических признака в каждом. При сравнении количества патологических находок в зависимости от фактора риска «удовлетворенность поиском» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), используемый метод: U-критерий Манна – Уитни. При оценке зависимости вероятности наличия фактора риска «удовлетворенность поиском» от количества пато-

логических находок с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рис. 3. Площадь под ROC-кривой составила $0,808 \pm 0,030$ с 95 % ДИ: 0,749–0,867. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение количества патологических находок в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,0 патологические находки. Наличие фактора риска «удовлетворенность поиском» прогнозировалось при значении количества патологических находок выше данной величины или равном ей.

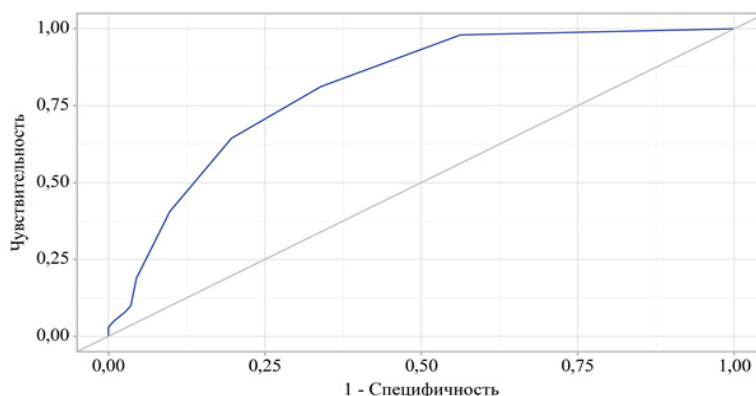


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия фактора риска «удовлетворенность поиском» от количества патологических находок

Примечание: составлено авторами.

«Локализация». Следующий за «удовлетворенностью поиском» наиболее распространенный фактор риска появления ошибки восприятия связан с особенностями расположения пропущенной патологии. В связи с этим он был назван «локализация» и отмечался в 95 случаях (42,6 %). Чаще всего незамеченная патология располагалась на границе уровня исследования и не относилась к непосредственной цели проведения исследования. Например, при КТ органов грудной клетки отсутствовало описание

изменений в верхних отделах брюшной полости и забрюшинного пространства, будь то конкременты в желчном пузыре, мочевыводящих путях, образования надпочечников и почек. Или при исследовании головного мозга с целью исключения острой внутримозговой патологии не обращалось внимание на наличие воспалительных изменений в околоносовых пазухах и височных костях, образований в больших слюнных железах или носоглотке (рис. 4).

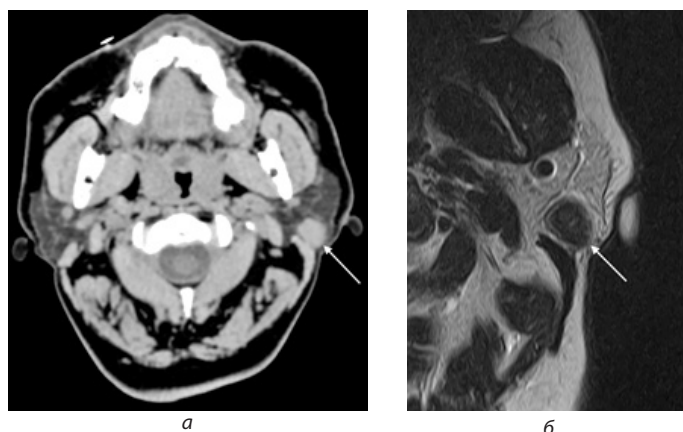


Рис. 4. Компьютерная и магнитно-резонансная томограммы головного мозга:

а) компьютерная томограмма головного мозга в аксиальной плоскости;

б) магнитно-резонансная томограмма головного мозга в аксиальной плоскости.

В левой околоушной слюнной железе визуализируется мягкотканное образование (белая стрелка), которое не было описано при первоначальном КТ-исследовании

Примечание: изображения авторов.

«Отсутствие структурного анализа».

В 45 (21,1 %) случаях была отмечена связь между появлением ошибки восприятия и отсутствием струк-

турного анализа лучевого исследования. Данный фактор риска был назван «отсутствие структурного анализа» и подразумевал отсутствие структурности

протокола описания, особенности его наполнения, либо неследование ему (рис. 5). Как пример, структурный протокол описания МРТ поясничного отдела позвоночника не подразумевает описание сосудов и органов малого таза, однако в зону сканирования могут входить такие крупные сосуды как аорта и подвздошные артерии, так и органы малого таза. При выявлении в них той или иной патологии следует это отразить в протоколе описания. Так из 213 исследова-

ний с ошибкой восприятия в 70,9 % применялся в той или иной мере проработанный структурный протокол, в 20,7 % присутствовали элементы структурного подхода, но без выделения отдельных анатомических областей и органов, а в 8,5 % – вовсе отсутствовал. Был проведен анализ наличия структурного протокола описания в зависимости от наличия такого фактора риска и установлены существенные различия ($p = 0,005$), используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

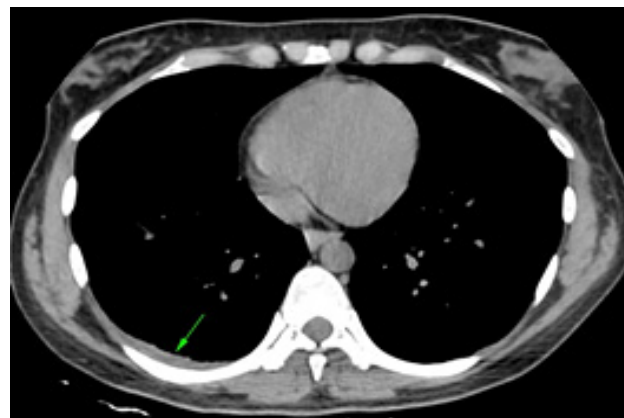
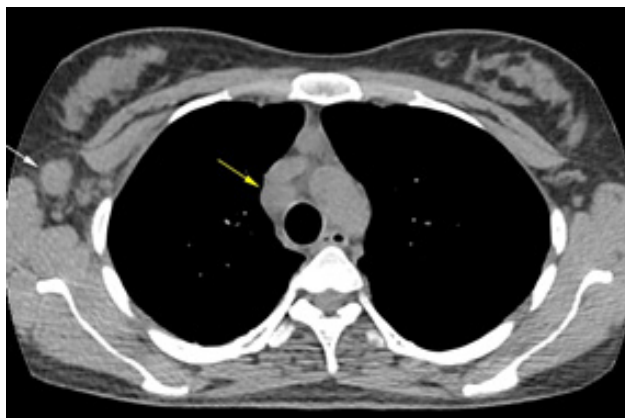


Рис. 5. Компьютерные томограммы в аксиальной плоскости органов грудной клетки:

а) визуализируются увеличенные паратрахеальный лимфоузел справа (желтая стрелка), подмышечный лимфоузел справа (белая стрелка);
б) небольшое количество жидкости в правой плевральной полости (зеленая стрелка).

В первоначальном протоколе описания данные патологические находки отражены не были несмотря на наличие соответствующих разделов в нем

Примечание: изображения авторов.

«Анамнез». В 19 (8,9 %) случаях ошибки восприятия были связаны с тем, что врач-рентгенолог при первоначальном анализе не сопоставил лучевое исследование с имеющимися особенностями клинико-лабораторных, анамнестических данных и/или с результатами других диагностических исследований. Данный фактор риска был назван «анамнезом». Наличие этих данных в истории болезни или электронной медицинской карте пациента на момент анализа лучевого исследования требуют внимания врача-рентгенолога на ту или иную анатомическую область, чтобы не пропустить соответствующую па-

тологию (рис. 6). Однако по какой-то причине врач не изучил клиническую информацию, что способствовало возникновению ошибки. Был проведен анализ фактора риска «анамнез» в зависимости от наличия клинико-лабораторных и анамнестических данных, которые соответствовали пропущенной патологической находке. При оценке наличия данного фактора риска в зависимости от наличия соответствующих клинико-лабораторных и анамнестических данных были установлены существенные различия ($p < 0,001$), используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

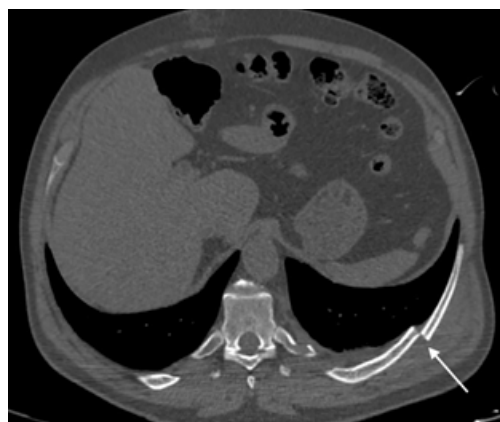
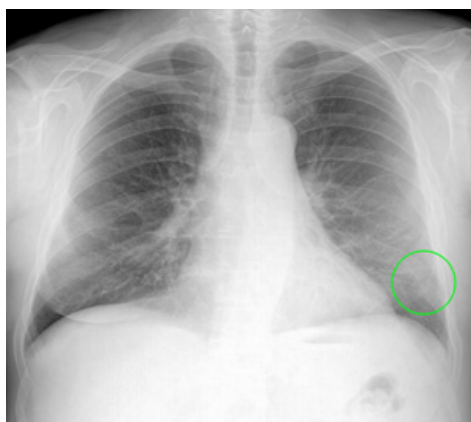


Рис. 6. Рентгенограмма и компьютерная томограмма органов грудной клетки.

а) рентгенограмма в прямой проекции. Ретроспективно визуализировался поперечный перелом 9-го ребра со смещением отломков на $\frac{1}{2}$ ширины ребра (зеленый круг);

б) компьютерная томограмма органов грудной клетки в аксиальной плоскости. Поперечный перелом 9-го ребра со смещением отломка на ширину ребра (белая стрелка). Из анамнеза известно, что накануне больной упал дома и ударился левой половиной туловища о твердый предмет

Примечание: изображения авторов.

«Дефицит данных». Следующий фактор риска назван «дефицитом данных» и отмечен в 37 (17,4 %) случаях. Он является обратной стороной фактора риска «анамнез» и подразумевает, что на момент анализа лучевого исследования врач-рентгенолог не обладал необходимыми клиническими и/или клиничко-лабораторными данными, которые могли бы помочь ему обнаружить патологию (рис. 7). Анализ данного фактора риска в зависимости от отсутствия

клиничко-лабораторных и анамнестических данных, соответствующих пропущенной патологии, выявил статистически значимые различия ($p < 0,001$), используемый метод: Хи-квадрат Пирсона. При этом в случаях, когда у врача были клиничко-лабораторные и анамнестические данные, которые соответствовали пропущенной патологии, выделяемый фактор риска не отмечался.

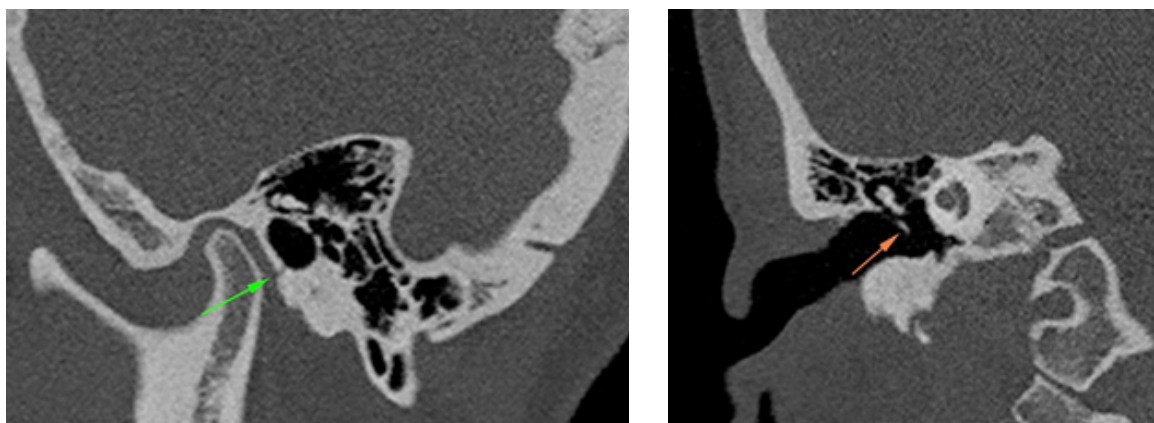


Рис. 7. Компьютерные томограммы височных костей:

а) сагиттальная плоскость. Ретроспективно визуализировался линейный перелом стенок наружного слухового прохода без смещения отломков (зеленая стрелка);

б) коронарная плоскость. Ретроспективно визуализировался линейный перелом длинного отростка молоточка с небольшим смещением отломка (оранжевая стрелка).

Исследование выполнялось по причине наличия у пациента аудиометрических признаков кондуктивной тугоухости 2 ст. справа. Впоследствии стало известно о факте закрытой черепно-мозговой травмы полгода ранее, о чем пациент не сообщил лечащему врачу

Примечание: изображения авторов.

«Ограниченная визуализация». В 15 (7,0 %) случаях отмечено, что ошибка восприятия могла быть связана с тем, что патология определялась не на всей серии исследования, а на единичных срезах или в одну фазу контрастирования. Данный фактор был назван «ограниченной визуализацией», и во всех случаях он сочетался с другими факторами. Как пример, при проведении МРТ поясничного отдела позвоночника пациентке 60 лет с жалобами на боль в поясничном отделе позво-

ночника в протоколе описания отмечены признаки метастатического поражения поясничных позвонков с наличием патологического перелома L1 позвонка (рис. 8а). Однако при ретроспективном анализе в коронарной плоскости на единичных срезах визуализировалось солидное образование в нижних отделах левой почки (рис. 8б), которое описано при последующей КТ ОБП с в/в контрастированием через 6 дней.

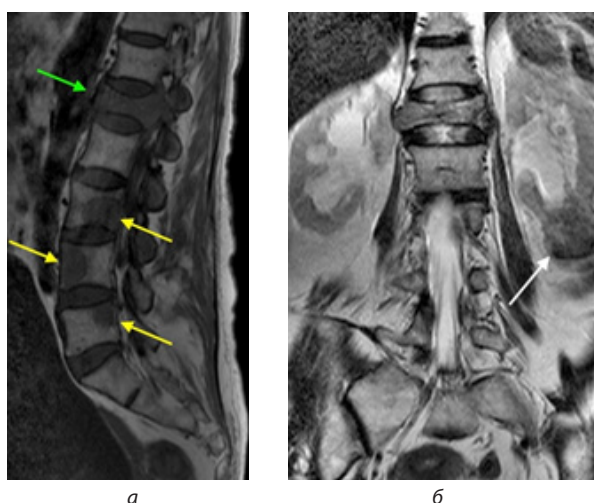


Рис. 8. Магнитно-резонансные томограммы поясничного отдела позвоночника:

а) сагиттальная плоскость. В телах поясничных позвонков определяются множественные метастатические очаги (желтые стрелки) с наличием патологического компрессионного перелома L1 позвонка (зеленая стрелка);

б) коронарная плоскость. На единичном срезе в нижних отделах левой почки визуализируется округлой формы солидное образование (белая стрелка)

Примечание: изображения авторов.

«Удовлетворенность предыдущим заключением». С учетом высокой цифровизации лучевой диагностики у врача-рентгенолога зачастую есть возможность сопоставить данные проводимого исследования с ранее выполненным и оценить динамику развития патологического процесса. Однако существует вероятность, что если при первичном исследовании допущена ошибка восприятия, то она может повториться и при последующих интерпретациях, особенно если врач-рентгенолог ориентируется на первоначальный протокол описания и не ана-

лизирует сами диагностические изображения. Либо это возможно, когда он слепо доверяет предыдущему врачу с учетом его званий или статуса, считая, что тот не может пропустить патологию. Такое доверие предыдущему протоколу описания отмечено в 11 (5,2 %) случаях и названо как «удовлетворенность предыдущим заключением» (рис. 9). Стоит отметить, что данный фактор никогда не встречался изолированно, а всегда сочетался с другими, преимущественно с «удовлетворенностью поиском», «структурным анализом» и «локализацией».

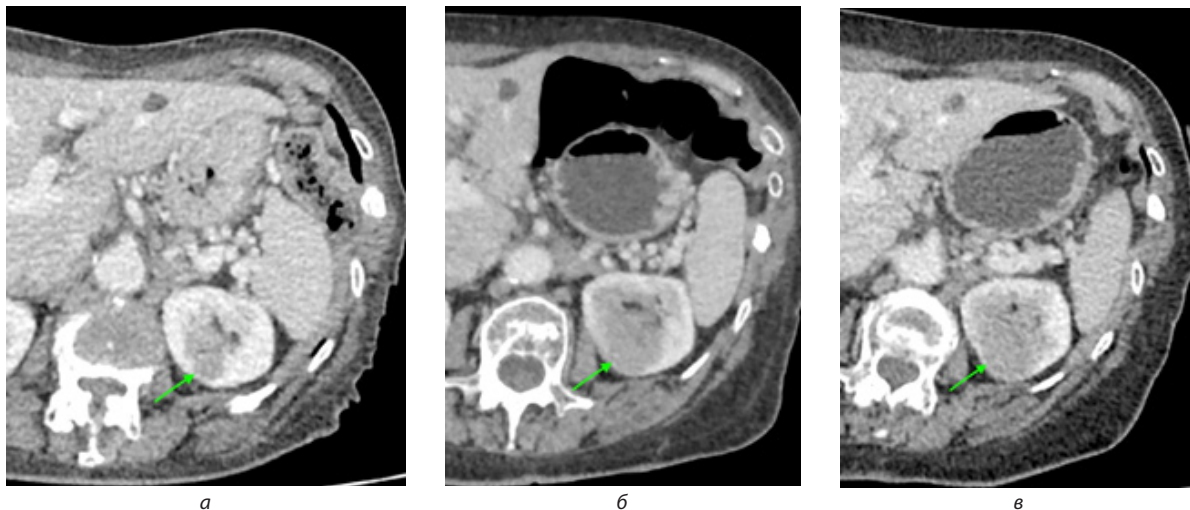


Рис. 9. Компьютерные томограммы органов брюшной полости.

а) аксиальная плоскость; б) аксиальная плоскость; в) аксиальная плоскость.

Динамика роста гиповаскулярного образования левой почки, которое не было отражено в протоколе описания при первом и втором исследовании (зеленая стрелка). Интервал между исследованиями 3 месяца

Примечание: изображения авторов.

«Отсутствие сравнения с предыдущим исследованием». Следующий фактор риска тесно связан с предыдущим и характеризуется тем, что при наличии предыдущего исследования пациента в архиве врач-рентгенолог не проводил его сравнение с полученным. Данная особенность могла привести к появлению ошибки восприятия в 6 (2,8 %) случаях и всегда

сочеталась с другими факторами. В лучевой диагностике зачастую крайне важно сопоставить имеющиеся изображения, выполненные в разные периоды времени, оценить возможную динамику процесса. В ряде случаев определение патологических изменений становится намного проще при сравнении с архивным исследованием, что продемонстрировано на рис. 10.

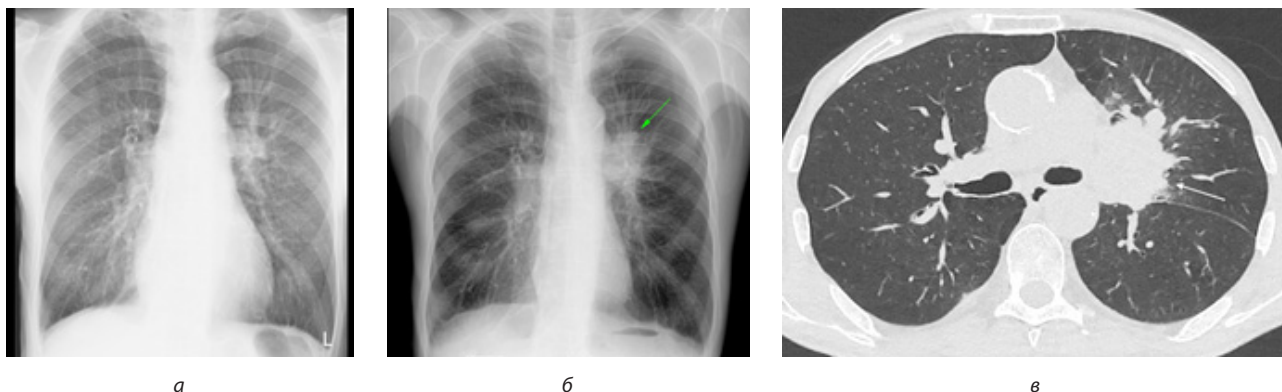


Рис. 10. Рентгенограммы и компьютерная томограмма органов грудной клетки:

а) рентгенограмма в прямой проекции;

б) рентгенограмма в прямой проекции. При сопоставлении первого и второго рентгенологических исследований очевидна отрицательная динамика в виде расширения корня левого легкого за счет наличия дополнительного образования (зеленая стрелка);

в) компьютерная томограмма органов грудной клетки в аксиальной плоскости. При последующем проведении КТ ОГК определяется центральное образование левого легкого (белая стрелка)

Примечание: изображения авторов.

«Отсутствие сравнения с результатами сервисов ИИ». В практическую деятельность широко внедряются различные алгоритмы помощи принятия решений, чаще обозначаемые как сервисы ИИ. И зачастую в процессе анализа лучевого исследования врач-рентгенолог имеет результаты обработки одним из таких сервисов в единой радиологической информационной системе. В представленной выборке из 213 исследований возможность дополнительно оценить взгляд на диагностическое изображение сервисом ИИ представилось лишь в 9 случаях. В 5 из них

алгоритм верно идентифицировал патологию, в то время как в 2 отмечался ложноотрицательный результат и в еще 2 – ложноположительный. Тем не менее, мы выделили отдельный фактор риска, который подразумевает отсутствие сопоставления диагностического исследования с результатом работы сервиса ИИ (рис. 11). Данный фактор отмечался лишь в 3 случаях, однако с учетом дальнейшего развития цифровых технологий он может играть значительную роль, и его стоит учитывать в будущем.

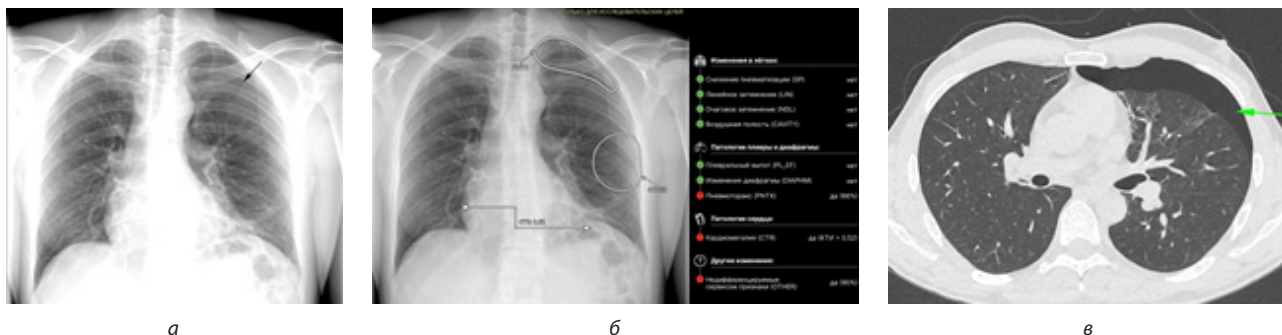


Рис. 11. Рентгенограммы и компьютерная томограмма органов грудной клетки:

а) рентгенограмма в прямой проекции;

б) рентгенограмма в прямой проекции после обработки сервисом ИИ. На рентгенограмме в верхних отделах левого легочного поля отмечается участок просветления, на фоне которого не прослеживается легочный рисунок и определяется край спавшегося легкого, что не было отражено в протоколе (черная стрелка). На рентгенограмме, обработанной сервисом ИИ, выделена вышеописанная зона и интерпретирована как возможное наличие пневмоторакса (вероятность 66 %);

в) компьютерная томограмма в аксиальной плоскости ОГК. На томограмме в левой плевральной полости визуализируется скопление воздуха (зеленая стрелка)

Примечание: изображения авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения качества оказываемой медицинской помощи необходимо проводить анализ выявленных ошибок в лучевой диагностике и определять условия, при которых они возникли, чтобы понимать возможные механизмы их появления. Такой анализ в ряде случаев позволяет выявить сопутствующие факторы риска, которые могут стать основой для принятия соответствующих, в т. ч. системных корректирующих мер и привести к улучшению общего качества медицинской помощи. В нашем исследовании были определены наиболее часто встречающиеся факторы риска развития ошибок восприятия

в рентгенологии: «удовлетворенность поиском», «локализация», «отсутствие структурного анализа» и «дефицит данных». Описанные факторы риска следует учитывать врачам-рентгенологам во время практической деятельности и стараться их избегать для снижения вероятности возникновения ошибок этого типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Patra A., Premkumar M., Keshava S. N. et al. Radiology reporting errors: learning from report addenda // *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2021. Vol. 31, no. 2. P. 333–344. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734351>.
2. Degnan A. J., Ghobadi E. H., Hardy P. et al. Perceptual and interpretive error in diagnostic radiology – causes and potential solutions // *Academic Radiology*. 2019. Vol. 26, no. 6. P. 833–845. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.11.006>.
3. Berlin L. Radiologic errors, past, present and future // *Diagnosis*. 2014. Vol. 1, no. 1. P. 79–84. <https://doi.org/10.1515/dx-2013-0012>.
4. Kim Y. W., Mansfield L. T. Fool me twice: Delayed diagnoses in radiology with emphasis on perpetuated errors // *American Journal of Roentgenology*. 2014. Vol. 202, no. 3. P. 465–470. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11493>.

REFERENCES

1. Patra A., Premkumar M., Keshava S. N. et al. Radiology reporting errors: learning from report addenda. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2021;31(2):333–344. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734351>.
2. Degnan A. J., Ghobadi E. H., Hardy P. et al. Perceptual and interpretive error in diagnostic radiology – causes and potential solutions. *Academic Radiology*. 2019;26(6):833–845. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.11.006>.
3. Berlin L. Radiologic errors, past, present and future. *Diagnosis*. 2014;1(1):79–84. <https://doi.org/10.1515/dx-2013-0012>.
4. Kim Y. W., Mansfield L. T. Fool me twice: Delayed diagnoses in radiology with emphasis on perpetuated errors. *American Journal of Roentgenology*. 2014;202(3):465–470. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11493>.

5. Bruno M. A., Walker E. A., Abujudeh H. H. Understanding and confronting our mistakes: The epidemiology of error in radiology and strategies for error reduction // *RadioGraphics*. 2015. Vol. 35, no. 6. P. 1668–1676. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150023>.
6. Учеваткин А. А., Юдин А. Л., Афанасьева Н. И. и др. Оттенки серого: как и почему мы ошибаемся // *Медицинская визуализация*. 2020. Т. 24, № 3. С. 123–145.
7. Pinto A., Brunese L. Spectrum of diagnostic errors in radiology // *World Journal of Radiology*. 2010. Vol. 2, no. 10. P. 377–383. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.377>.
8. Kasalak Ö., Alnahwi H., Toxopeus R. et. al. Work overload and diagnostic errors in radiology // *European Journal of Radiology*. 2023 Vol. 167, no. 111032. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111032>.
5. Bruno M. A., Walker E. A., Abujudeh H. H. Understanding and confronting our mistakes: The epidemiology of error in radiology and strategies for error reduction. *RadioGraphics*. 2015;35(6):1668–1676. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150023>.
6. Uchevatkin A. A., Yudin A. L., Afanasyeva N. I. et al. Shades of grey: How and why we make mistakes. *Medical Visualization*. 2020;24(3):123–145. (In Russ.).
7. Pinto A., Brunese L. Spectrum of diagnostic errors in radiology. *World Journal of Radiology*. 2010;2(10):377–383. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.377>.
8. Kasalak Ö., Alnahwi H., Toxopeus R. et. al. Work overload and diagnostic errors in radiology. *European Journal of Radiology*. 2023;167(111032). <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111032>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

В. А. Нечаев – кандидат медицинских наук, заведующий центром комплексной диагностики, врач-рентгенолог.

А. Ю. Васильев – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

ABOUT THE AUTHORS

V. A. Nechaev – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Center for Comprehensive Diagnostics, Radiologist.

A. Yu. Vasilev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ЭТАПАХ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И НАБЛЮДЕНИЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Александр Александрович Мельников^{1✉}, Наталья Валерьевна Климова²,
Валерий Владиславович Ховрин³, Виктор Владимирович Дьяченко⁴

^{1,4}Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

^{2,3}Сургутская областная клиническая больница, Сургут, Россия

²Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹alexradiology@rambler.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0008-7409-0957>

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

³valery@vkhovrin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6720-4126>

⁴vikovod@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6768-2442>

Аннотация. Представлены результаты изучения по данным высокопольной МРТ (3Тл) частоты и спектра структурных патологических изменений в головном мозге у 221 взрослого пациента (109 мужчин и 112 женщин), госпитализированных в стационар Научно-клинического центра № 2 Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского в период с 2018 по 2023 гг., с наиболее частыми формами диагноза «эпилепсия» (G.40) – фокальная, генерализованная и неуточненная. Установлено, что доминирующей формой заболевания со структурными изменениями головного мозга является фокальная (G40.1) эпилепсия, показана целесообразность использования нескольких 3D-изовоксельных импульсных последовательностей в составе эпипротоккола для индикации и наблюдения сложных аномалий развития коры головного мозга и необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, эпилепсия

Шифр специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика.

Для цитирования: Мельников А. А., Климова Н. В., Ховрин В. В., Дьяченко В. В. Магнитно-резонансная семиотика структурных изменений головного мозга у больных с эпилепсией на этапах госпитализации и наблюдения в специализированном неврологическом стационаре // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 23–27. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-3>.

Original article

MAGNETIC RESONANCE SEMIOTICS OF STRUCTURAL BRAIN CHANGES IN PATIENTS WITH EPILEPSY DURING ADMISSION AND OBSERVATION IN SPECIALIZED NEUROLOGICAL HOSPITAL

Aleksandr A. Melnikov^{1✉}, Natalya V. Klimova², Valery V. Khovrin³, Viktor V. Dyachenko⁴

^{1,4}Russian Research Center of Surgery Named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

^{2,3}Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

²Surgut State University, Surgut, Russia

¹alexradiology@rambler.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0008-7409-0957>

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

³valery@vkhovrin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6720-4126>

⁴vikovod@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6768-2442>

Abstract. The study examines the frequency and spectrum of structural pathological changes in the brain in 221 adult patients (109 men and 112 women) based on high-field MRI (3T) data. The patients were hospitalized at the Research and Clinical Center No. 2 of the Russian Research Center of Surgery Named after Academician B. V. Petrovsky between 2018 and 2023. Most of them were diagnosed with "epilepsy" (G.40): focal, generalized and unspecified. Studies show that focal (G40.1) epilepsy is the dominant form of the disease with structural changes in the brain. The feasibility of using several 3D isovoxel pulse sequences as part of an epilepsy protocol for the indication and observation of complex anomalies of cortical development and the need to continue research in this direction have been shown.

Keywords: magnetic resonance imaging, MRI, epilepsy

Code: 3.1.25 Radiation Therapy.

For citation: Melnikov A. A., Klimova N. V., Khovrin V. V., Dyachenko V. V. Magnetic resonance semiotics of structural brain changes in patients with epilepsy during admission and observation in specialized neurological hospital. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):23–27. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-3>.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является распространенным заболеванием центральной нервной системы и одной из самых частых причин необратимой инвалидизации. Согласно актуальной классификации Всемирной противэпилептической лиги 2022 г. (International League Against Epilepsy – ILAE) эпилепсия подразделяется на фокальную, генерализованную, комбинированную и неуточненную. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее чувствительным методом для обнаружения органических эпилептических поражений головного мозга (ГМ), позволяет выявить минимальные структурные изменения в коре ГМ и при необходимости уточнить границы предполагаемой зоны оперативного вмешательства, что в клинической практике сместило акцент с преобладания электрофизиологических методов в пользу мультидисциплинарного подхода. МРТ стала основным методом ведения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, так как идентификация четких границ повреждения при помощи МРТ позволяет добиться благоприятного исхода после операции, выражающегося в полном купировании приступов [1–3].

На сегодняшний день очевидно, что МРТ-диагностика эпилепсии должна включать дополнительные импульсные последовательности (ИП) для выявления минимальных структурных изменений в веществе ГМ, таких как склероз гиппокампа, небольшие мальформации кортикального развития, сосудистые мальформации, мелкие кисты [4]. Оптимизированные протоколы МРТ-исследования ГМ при эпилепсии обладают значительным преимуществом по сравнению со стандартным исследованием.

Роль МРТ в диагностике эпилепсии на текущий момент находится на стадии анализа и регулярного пополнения новыми данными, и единых стандартов комплексного эпилептологического МРТ-исследования ГМ не существует. Наблюдаемая в России тен-

денция внедрения высокопольной МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Тесла (3Тл) в крупные стационары требует «коллективного» осмысления и разработки новых диагностических подходов к решению сложных практических проблем в неврологии и эпилептологии.

Цель – изучение частоты и спектра структурных патологических изменений в головном мозге у взрослых больных с эпилепсией по данным высокопольной МРТ (3Тл) на этапе госпитализации и лечения в специализированном эпилептологическом стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные МРТ от 221 пациента (109 мужчин и 112 женщин), находившихся в стационаре Научно-клинического центра № 2 Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского (НКЦ № 2) в период с 2018 по 2023 гг., госпитализированных с диагнозом «эпилепсия» (G.40) и ее наиболее частыми формами – фокальной, генерализованной и неуточненной (G40.1, G40.3, G40.9). Возрастной диапазон составил от 20 до 80 лет ($58,4 \pm 6,8$). Форму эпилепсии устанавливали в соответствии с международной классификацией ILAE 2022 г. Для описания приступов использовали семиологическую классификацию по Н. Luders [6]. Нейрорадиологическое обследование проводилось на МР-томографах Siemens «Magnetom verio» 3.0 T (Siemens, Германия) и Philips «Ingenia» 3.0 T (Philips, Нидерланды). Было использовано 2 эпилептологических МР-протокола (№ 1 и 2), различные в наборе ИП. Характеристики ИП на МР-томографах Siemens «Magnetom verio» 3.0 T и Philips «Ingenia» 3.0 T представлены в табл. 1–2 соответственно. Оценка полученных изображений на предмет наличия патологии и анатомических особенностей строения ГМ проводилась на рабочей станции Philips IntelliSpace Portal 10 (Philips, Нидерланды).

Таблица 1

Характеристики эпилептологического протокола № 1 для сканирования МРТ больных с эпилепсией

Тип изображения	ИП	Плоскость	TE, мс	TR, мс	FOV, мм	Толщина, мм	Матрица, мм
Томограф Siemens «Magnetom verio» 3.0 T							
flair_cor	FLAIR	cor	93.0	7 000	300	4.0	1.2 × 1.2 × 4.0
flair_sag	FLAIR	sag	93.0	9 000	300	4.0	1.2 × 1.2 × 4.0
t2_fl2d_tra_hemo	Hemo	tra	19.90	718	250	4.0	1.2 × 1.0 × 4.0
t2_tse_cor_320_p2	T2	cor	96.0	6 350	240	4.0	0.8 × 0.8 × 4.0

Окончание табл. 1

Тип изображения	ИП	Плоскость	TE, мс	TR, мс	FOV, мм	Толщина, мм	Матрица, мм
Томограф Siemens «Magnetom verio» 3.0 T							
t2_tse_tra_320_p2	T2	tra	96.0	5 430	230	4.0	0.7 × 0.7 × 4.0
ep2d_diff_3scan_trace_p2	DWI	tra	100	7 300	240	5.0	1.3 × 1.3 × 5.0
spc_ir_sag_p2_iso*	IR	sag	383	4 000	250	1.0	1.0 × 1.0 × 1.0
t1_tir_cor	T1	cor	9.4	2 500	220	4.0	0.9 × 0.7 × 4.0
t1_tir_tra	T1	tra	12	2 500	220	4.0	0.9 × 0.7 × 4.0
Время сканирования							29 минут
Всего (больных)							n = 87

Примечание: ИП – импульсные последовательности; * – единственная изовоксельная последовательность в составе протокола – IR (Inversion Recovery). Составлено авторами.

Таблица 2

Характеристики эпилептологического протокола № 2 для сканирования МРТ больных с эпилепсией

Тип изображения	ИП	Плоскость	TE, мс	TR, мс	FOV, мм	Толщина, мм	Матрица, мм
Томограф Philips «Ingenia» 3.0 T							
sT1W_3D_IR_TFE_tra	IR	tra	3.5	7.9	250	1.0	1.0 × 1.0 × 1.0
DWI_TRA	DWI	tra	96	4321	220	3.0	1.8 × 1.8 × 3.0
T2W_TRA	T2	tra	108	4000	230	4.0	0.6 × 0.6 × 4.0
3D_EPI_SWI	SWI	tra	45	25	146	0.6	0.6 × 0.6 × 0.6
3D_Brain_VIEW_FLAIR	FLAIR	tra	340	4800	250	1.1	1.1 × 1.1 × 1.1
3D_Brain_VIEW_DIR_SHC	DIR	tra	276	5500	250	1.3	1.2 × 1.2 × 1.3
3D_T1W_SAG_MPR	T1	sag	28	600	250	1.0	1.0 × 1.0 × 1.0
Время сканирования:							32 минуты
Всего (больных)							n = 134

Примечание: ИП – импульсные последовательности; * – изовоксельные последовательности в составе протокола – T1, SWI, FLAIR, IR. Составлено авторами.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0. Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. В тех случаях, когда полученные данные не имели нормального распределения, в качестве оценки использовались медиана (Me) и интерквартильный размах. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью методов непараметрической статистики – t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Получено согласие этического комитета Сургутского государственного университета на публикацию материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с фокальной, генерализованной и неуточненной эпилепсией был изучен спектр патологических изменений ГМ (табл. 3). Наибольшая частота и широкий спектр структурной патологии был зарегистрирован в группе больных с фокальной эпилепсией, что является закономерным отражением патофизиологической составляющей заболевания. Аномалии кортикального развития (фокальная корковая дисплазия (ФКД), дисгирии, гетеротопии) ГМ встречались только в группе больных с фокальной

эпилепсией и отсутствовали у больных с генерализованной и неуточненной эпилепсией, что может в перспективе выступать инструментальным маркером фокальной формы. Достоверно можно рассматривать отдельные структурные патологические изменения (склероз гиппокампа, атрофия, глиозоневральные рубцы) в качестве постоянных «спутников» фокальной эпилепсии. Глиозоневральные рубцы зачастую представляют собой стереотипный общепатологический исход и организацию повреждений мозговой ткани, вызванных инсультом, травмой, инфекциями или операцией. Высокая частота глиозоневральных рубцов у больных с фокальной эпилепсией может объясняться с позиции инициации потенциальных эпилептогенных зон за счет их вовлечения в патологический процесс (травма, инфекции, инсульты, последствия операции). Стоит отметить, что у трех больных с фокальной эпилепсией были зарегистрированы опухоли ГМ, а именно мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль, кавернома и менингиома. Данное наблюдение демонстрирует патофизиологическую связь между объемными образованиями ГМ различной природы с инициацией фокальной эпилепсии, что в свою очередь может найти объяснение в топографической локализации объемного процесса и близкой дистанции с функционально-значимыми отделами мозга. Специфических МР-структурных маркеров в группах больных с генерализованной и неуточненной формами эпилепсии выявлено не было, что не противоречит данным общемировых литературных источников [5–8].

Таблица 3

Частота и спектр МР-патологических очагов в головном мозге у больных с эпилепсией

МР-патология	Форма эпилепсии, абс. (%)			Всего (n = 221)	p
	Симптоматическая фокальная эпилепсия (n = 194)	Генерализованная эпилепсия (n = 18)	Неуточненная эпилепсия (n = 19)		
ФКД 1-го типа	4 (2,0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,8)	0,625
ФКД 2-го типа	5 (2,5)	0 (0)	0 (0)	5 (2,3)	0,120
Гетеротопии	7 (3,7)	0 (0)	0 (0)	7 (3,2)	0,092
Дисгиирии	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0,980
Склероз гиппокампа	18 (9,4)*	1 (5,5)	0 (0)	19 (8,6)	0,048*
Атрофия	15 (7,7)*	0 (0)	2 (10,5)	17 (7,7)	0,045*
Опухоли	3 (1,5)	0 (0)	0 (0)	3 (1,3)	0,356
Глиозоневральные рубцы	32 (16,5)*	0 (0)	0 (0)	32 (14,4)	0,012*
Неспецифические	16 (8,2)	4 (22,2)	1 (5,3)	21 (9,5)	0,578
Без очагов	93 (48,0)	13 (72,3)	16 (84,2)	148 (66,9)	0,897

Примечание: ФКД – фокальная корковая дисплазия. Составлено авторами.

Анализируя возможности выявляемости структурной патологии с использованием эпипротоколов № 1 и 2, можно заключить, что частота выявления ФКД 2-го типа и склероз гиппокампа была выше при использовании эпипрототола № 2, при этом статистически значимых различий между исследованными группами зарегистрировано не было (табл. 4). Реконструкции, полученные по программам 3D-сканирования, позволили оценить структуры ГМ во всех нестандартных проекциях (реконструкция аксиаль-

ных и коронарных срезов через плоскость гиппокампа либо построение реконструкций через интересующую извилину в случае подозрения на наличие ФКД) без потери качества изображений. Наибольший практический интерес представляет высокая детализация полученных изображений с возможностью наиболее подробной оценки архитектоники тканей ГМ в различных проекциях на наличие врожденных аномалий коры (ФКД, гетеротопии, полимикригии), изменений амигдалогиппокампальных зон.

Таблица 4

Анализ выявленных патологических МР-структурных изменений в головном мозге по данным сканирования эпипрототоков № 1 и 2

МР-патология	p	Больные с эпилепсией, n=221			
		Эпипрототокол № 1 (n = 87)		Эпипрототокол № 2 (n = 134)	
		абс.	%	абс.	%
ФКД 1-го типа	0,124	1	1,1	3	2,2
ФКД 2-го типа	0,088	1	1,1	4	3,0
Гетеротопии	0,140	3	3,4	4	3,0
Дисгиирии	0,752	0	0	1	0,7
Склероз гиппокампа	0,069	7	8,0	12	8,9
Атрофия	0,769	7	8,0	10	7,5
Опухоли	0,690	1	1,1	2	1,5
Глиозоневральные рубцы	0,881	10	11,4	20	14,1
Неспецифические	0,673	8	9,2	13	9,7
Без очагов	0,568	65	56,7	90	49,4

Примечание: ФКД – фокальная корковая дисплазия. Составлено авторами.

Анализируя табл. 4, можно сделать промежуточный вывод о повышении диагностических возможностей эпипрототола МРТ с несколькими изовоксельными последовательностями (T1, SWI, FLAIR, IR) по сравнению с протоколом сканирования, в составе которого была единственная изовоксельная последовательность (IR).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные патологические изменения в ГМ у больных с эпилепсией по данным

МРТ демонстрируют тот факт, что доминирующей формой заболевания со структурными изменениями ГМ является фокальная (G40.1) эпилепсия. Данная закономерность во многом предсказуема в силу самой причины фокальной эпилепсии, генез которой сфокусирован на морфологическом субстрате. Использование нескольких 3D-изовоксельных импульсных последовательностей повышает точность нейрорадиологического МРТ-сканирования. Частота обнаружения изменений, а также возможность построения мультипланарных реконструкций в любой плоскости

позволяет с большей вероятностью установить возможную причину эпилепсии. Показана целесообразность использования нескольких изовоксельных последовательностей в составе эпилептопротокола для индикации и наблюдения сложных аномалий развития коры головного мозга, что требует продолжения исследований в данном направлении. Отсутствие специфических МР-патологических изменений

у больных с генерализованной и неуточненной эпилепсией доказывает сложный генез заболевания, в основе которого лежат функциональные нарушения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Алиханов А. А. и др. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 3. С. 208–232.
2. Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты : материалы междунар. конф. / под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехта. М. : Буки-Веди, 2016. 767 с.
3. Мельников А. А., Климова Н. В., Воронкова К. В. История и эволюция методов нейровизуализации в эпилептологии // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 1. С. 21–25.
4. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W. H. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force // *Epilepsia*. 2019. Vol. 60, no. 6. P. 1054–1068. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>.
5. Blümcke I., Arzimanoglou A., Beniczky S. et al. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: Report of the epilepsy education task force of the international league against epilepsy // *Epileptic Disorders*. 2019. Vol. 21, no. 2. P. 129–140. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1039>.
6. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification // *Epilepsia*. 1998. Vol. 39, no. 9. P. 1006–1013. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01452.x>.
7. Middlebrooks E. H., Hoef L. V., Szaflarski J. P. Neuroimaging in epilepsy // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017. Vol. 17. P. 32. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0746-x>.
8. Rüber T., David B., Elger C. E. MRI in epilepsy: Clinical standard and evolution // *Current Opinion in Neurology*. 2018. Vol. 31. P. 223–231. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000539>.

REFERENCES

1. Avakyan G. N., Blinov D. V., Alikhanov A. A. et al. Recommendations of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) on the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(3):208–232. (In Russ.).
2. Gusev E. I., Gekhta A. B., eds. *Bolezni mozga – meditsinskie i sotsialnye aspekty*. In: *Proceedings of International Conference*. Moscow: Buki-Vedi; 2016. 767 p. (In Russ.).
3. Melnikov A. A., Klimova N. V., Voronkova K. V. History and evolution of neuroimaging methods in epileptology. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(1):21–25. (In Russ.).
4. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W. H. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054–1068. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>.
5. Blümcke I., Arzimanoglou A., Beniczky S. et al. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: Report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic disorders*. 2019;21(2):129–140. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1039>.
6. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006–1013. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01452.x>.
7. Middlebrooks E. H., Hoef L. V., Szaflarski J. P. Neuroimaging in epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17:32. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0746-x>.
8. Rüber T., David B., Elger C. E. MRI in epilepsy: Clinical standard and evolution. *Current opinion in Neurology*. 2018;31:223–231. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000539>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. А. Мельников – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог.

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

В. В. Ховрин – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, врач-рентгенолог.

В. В. Дьяченко – заведующий отделением, врач-рентгенолог.

ABOUT THE AUTHORS

A. A. Melnikov – Candidate of Sciences (Medicine), Radiologist.

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

V. V. Khovrin – Doctor of Sciences (Medicine), Chief Researcher, Radiologist.

V. V. Dyachenko – Head of the Department, Radiologist.

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ

Галина Григорьевна Громова^{1,2,3,4}, Наталья Владимировна Жбанова²,
Людмила Леонидовна Катаныхова³, Екатерина Александровна Сундукова⁴

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

^{1,2,3}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

⁴Калужская городская клиническая больница № 4 имени А. С. Хлюстина, Калуга, Россия

¹gmvagg@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>

²natlan79@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1137-5301>

³katanahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3959-8391>

⁴dr.sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

Аннотация. Сложности ведения пациентов с трансплантацией почки в начале пандемии новой коронавирусной инфекции были вызваны отсутствием прогноза течения и исхода COVID-19, высоким риском развития микст-инфекций у этой когорты пациентов, отсутствием рекомендаций по коррекции иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантированной почки. Представлены случаи сочетанной COVID-19 и герпесвирусных инфекций у реципиентов аллогенной почки у четырех больных в возрасте от 39 до 65 лет, находившихся под наблюдением с 25.11.2020 по 19.07.2021, с оценкой клинических параметров и возможной оценкой влияния этих сочетаний на течение и исход. Во всех четырех случаях разгар коронавирусной инфекции COVID-19 у больных сопровождался снижением функции трансплантата, развитием острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек – в трех случаях, и частичной потери функции трансплантата – в одном случае.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ХБП 5 стадии, аллотрансплантация почек в анамнезе, коморбидная патология

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Для цитирования: Громова Г. Г., Жбанова Н. В., Катаныхова Л. Л., Сундукова Е. А. Особенности инфекции COVID 19 у реципиентов донорской почки // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 28–34. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-4>.

Original article

CHARACTERISTICS OF COVID-19 INFECTION IN DONOR KIDNEY RECIPIENTS

Galina G. Gromova^{1,2,3,4}, Natalya V. Zhdanova²,
Lyudmila L. Katanakhova³, Ekaterina A. Sundukova⁴

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

^{1,2,3}Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

⁴Kaluga City Clinical Hospital No. 4 A. S. Khlyustin, Kaluga, Russia

¹gmvagg@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>

²natlan79@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1137-5301>

³katanahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3959-8391>

⁴dr.sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

Abstract. The management of kidney transplant patients at the beginning of the new coronavirus infection pandemic has been challenging due to the lack of prognosis for the course and outcome of COVID-19, the high risk of mixt-infections in this cohort of patients, and the lack of recommendations for the correction of immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. We present cases of combined COVID-19 and herpesvirus infections in four allogeneic kidney recipients aged 39 to 65 years, monitored from 25.11.2020 to 19.07.2021. The evaluation of clinical parameters and possible assessment of the comorbidity impact on the course and outcome of the disease is made. All four cases of COVID-19 coronavirus infection showed a decrease in transplant function at the peak of the infection. In three cases, we observed a development of acute kidney damage associated with chronic kidney disease, and in one case, the transplant partially lost its function.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, stage 5 CKD, history of kidney allotransplantation, comorbid pathology
Code: 3.1.18. Internal Diseases.

For citation: Gromova G. G., Zhbanova N. V., Katanakhova L. L., Sundukova E. A. Characteristics of COVID-19 infection in donor kidney recipients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):28–34. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-4>.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущими проблемами современной медицины являются коморбидность и вызовы в связи с появлением новых эмерджентных инфекций [1]. С момента объявленной ВОЗ пандемии коронавирусная инфекция COVID-19 унесла на 09.10.2024 7 010 681 человеческих жизней во всем мире и 403 640 – в России [2, 3]. Это позволяет оценить масштабы ее распространения и последствия в целом, но достоверных эпидемиологических параметров о больных с дисфункцией почек и пациентов с патологией почек на терминальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) нет [1, 4]. Нет сведений об особенностях течения COVID-19 у больных, ранее перенесших аллотрансплантацию почки.

Доказано, что хронические неинфекционные заболевания и коморбидная патология отягощают течение COVID-19, приводят больных в отделения интенсивной терапии и реанимации и к их гибели [5, 6], при этом риск ее тяжелого течения у больных с ХБП в 3 раза выше, а в палаты интенсивной терапии они попадают в 12 раз чаще по сравнению с заболевшими из общей популяции [7–10].

Сложностью ведения коморбидных пациентов, особенно подвергшихся трансплантации почек (ТП) по поводу их дисфункции на стадии ХБП 5 ст., является как собственно взаимно отягчающий фон, так и назначаемая после трансплантации иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

В начале пандемии COVID-19 не существовало прогноза ее течения и исходов у данной когорты пациентов, возможного риска развития микст-инфекций, рекомендаций по коррекции ИСТ, обязательной у пациентов после трансплантации органов – у реципиентов ТП. Иммунодепрессанты подавляют дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов за счет блокады кальциневрина, ингибирования пролиферативного сигнала либо клеточного цикла. Их эффективность обеспечивается комбинацией различных классов иммунодепрессантов, взаимно потенцирующих иммуносупрессивное действие. У больных с трансплантацией органов она направлена прежде всего на профилактику отторжения трансплантата, повышая при этом восприимчивость к инфекциям, в первую очередь вирусным, и риск развития онкологических заболеваний [8, 11]. Предполагалось, что снижение активации кальциневрина/интерлейкина-2 иммуносупрессивными препаратами, применяемыми у реципиентов аллогенной почки, должно предотвратить развитие цитокинового шторма в период заболевания COVID-19. Однако проведенные клинические исследования [4, 10, 12] и наш опыт подтверждают развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с полиорганной дисфункцией у реципиентов аллогенной почки. Длительная ИСТ, направленная на предупреждение

отторжения трансплантата у больных с ТП, создает риск тяжелого течения, в 60 % случаев осложненного сепсисом и септическим шоком [12, 13]. Потеря функции аллогенной почки регистрировалась у 4 % пациентов, перенесших COVID-19 [14–17].

Лица, получающие длительное время стероидную и ИСТ составляют группу риска по развитию пневмоцистной пневмонии. Распространенность данной инфекции достаточно высокая. По данным литературы, у 10 % здоровых жителей Москвы выделяется *Pneumocystis jiroveci hominis*, более 90 % имеют антитела к этой инфекции [11]. Клиника пневмоцистоза легких сходна с пневмонитом COVID-19: лихорадка, быстрое нарастание дыхательной недостаточности. Воздействия на иммунную систему пневмоциста вызывает сходные с COVID-19 изменения в общем анализе крови и неспецифические изменения в легких на компьютерной томографии (КТ) в виде «матового стекла» (интерстиция легких), возможно утолщение междольковых перегородок по мере прогрессирования процесса, создавая КТ-картину «булыжной мостовой» [11]. Схожесть клинической картины пневмонии при COVID-19 и пневмоцистозе требуют проведения клинико-лабораторной дифференциальной диагностики у больных с ТП и/или микст-инфекцией. Единственным критерием исключения/подтверждения пневмоцистоза в настоящее время является тест полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цель – анализ течения, исходов, особенностей лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с аллогенной почкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментном по дизайну исследовании проведена оценка клинических параметров и краткосрочный прогноз исходов COVID-19 (U07.1) с периодом наблюдения с 25.11.2020 по 19.07.2021 четырех больных мужского пола в возрасте $51,3 \pm 6,14$ года (95 % ДИ 31,7–70,8), перенесших операцию по трансплантации почек – $12,5 \pm 2,73$ года (95 % ДИ 3,83–21,1), госпитализированных в противоковидный госпиталь Сургутской окружной клинической больницы, получавших ИСТ. Во всех четырех случаях COVID-19 протекала изначально в среднетяжелой и тяжелой формах. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ версии 9 (26.10.2020) и 11 (07.05.2021) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [18, 19]. В случаях коморбидных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза проводились иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Использована вари-

ционная статистика пакетом Statistica 10.0 с расчетом $M \pm m$ и 95 %-го доверительного интервала (ДИ). Получено согласие этического комитета Сургутского государственного университета на публикацию материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в возрасте от 39 до 65 лет – $51,3 \pm 6,14$ (95 % ДИ 31,7–70,8) с хроническими неинфекционными заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, болезни почек – хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и поликистоз почек) и терминальной стадией ХБП 5 по критериям KDIGO 2024

за 6–10–17 лет – $12,5 \pm 2,73$ (95 % ДИ 3,83–21,1) до COVID-19 подверглись аллогенной трансплантации почки. Все четверо получали ИСТ (табл. 2). Гемодиализу после трансплантации почек никто не подвергался. В посттрансплантационном периоде у трех пациентов отмечалась персистирующая цитомегаловирусная инфекция, у одного – образование (рецидив) кист в трансплантате, герпетический кератит в сочетании с мультифокальным раком кожи, приведшие к отторжению почечного трансплантата стадии 1а, у другого реципиента развился фокально-сегментарный склероз трансплантированной почки. Во всех случаях трансплантат на момент госпитализации функционировал (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, перенесших операцию по трансплантации почки

№	Возраст, лет	Год трансплантации почки, причина	СКФ по СКД-ЕРІ*/креатинин (мкмоль/л) до заболевания, мл/мин	СКФ по СКД-ЕРІ*/креатинин (мкмоль/л) в разгар заболевания, мл/мин	Состояние трансплантата	Сопутствующая патология
1	43	2010. Агенезия левой почки. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз	36/349	13/518	Фокально-сегментарный склероз трансплантата	Нет
2	39	2014. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз	62/120	53/148	Острое клеточное отторжение трансплантата, 1а 2015 г.	Симптоматическая артериальная гипертония. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция
3	58	2003. Нефропатия неясного генеза с исходом в нефросклероз	31/206	26/242	Хроническое отторжение трансплантата без морфологической верификации	Симптоматическая артериальная гипертония. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция
4	65	2003. Поликистозная болезнь почек	50/134	45/148	Острое отторжение трансплантата 04.2003 г. Кисты трансплантата	Мультифокальный рак кожи, иссечение. Хроническая ишемическая болезнь сердца, стентирование. Симптоматическая артериальная гипертония, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция. Стероидный сахарный диабет

Примечание: составлено авторами.

Все четверо пациентов получали базисную ИСТ (табл. 2).

Таблица 2

Базисная иммуносупрессивная терапия

Пациент	Терапия
1	Микофенолата мофетил (Микофеноловая кислота) 1 440 мг/сут. Циклоспорин (Сандиммун) 100 мг/сут. Метилпреднизолон (Метипред) 4 мг
2	Микофенолата мофетил (Микофеноловая кислота) 360 мг/сут. Такролимус (Такролимус) 3 + 2.5 мг/сут. Метилпреднизолон (Метипред) 8 мг/сут.
3	Циклоспорин (Экорал) 225 мг/сут. Микофеноловая кислота (Никвесел) 1 440 мг/сут. Метилпреднизолон (Метипред) 4 мг/сут.
4	Микофенолата мофетил (Селлсепт) 2 250 мг/сут. Такролимус (Адвиграф) 3 мг/сут. Метилпреднизолон (Метипред) 8 мг/сут.

Примечание: составлено авторами.

В приемное отделение противокоронавирусного госпиталя двое пациентов поступили на 3-й день инфицирования COVID-19, один – на 2-е сутки, и один – на 9-й день с Ro-стадиями диффузного альвеолярного повреждения легких: Ro II – 10–20 % ($16,6 \pm 3,33$ %) и Ro III – 28 % (табл. 3). В этой связи изначально имела место среднетяжелая стадия COVID-19. Но в стационаре на 3–5-е сутки госпитализации состояние ухуд-

шилось, увеличились объемы поражения легких при нарастании интоксикации и дыхательной недостаточности до 32–100 % ($65,0 \pm 17$ %) (табл. 3). Во всех четырех случаях COVID-19 осложнилась цитокиновым штормом и ОРДС, всем была подключена кислородотерапия, а двое больных в отделении интенсивной терапии переведены на неинвазивную (НИВЛ) и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Таблица 3

Динамика объема поражения легочной ткани и длительность кислородной поддержки

Пациент	КТ при поступлении, %	КТ в динамике	Длительность кислородной поддержки, дни
1	10	Ro II – 32 % двусторонний гидроторакс, с последующим формированием двухстороннего фиброза	6
2	20	Ro II – 40 %	20
3	20	Ro IV – 88 %	35 – НИВЛ
4	28	Ro IV – 100 % двусторонний гидроторакс	9 – НИВЛ, ИВЛ (скончался)

Примечание: КТ – компьютерная томография; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – искусственная вентиляция легких. Составлено авторами.

Все пациенты с ТП нуждались в кислородной поддержке, длительность которой составляла от 6 до 35 дней (табл. 3).

Развитие бактериального (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*) и грибкового (*Candida albicans*) сепсиса диагностировано у двух из четырех пациентов с локализацией септических очагов в легких, мочевыводящих путях и ротоглотке. В одном случае методом ПЦР выявлена пневмоцистная пневмония на 21-й день COVID-19. Особенностью лабораторных параметров у реципиентов аллогенной почки с COVID-19 был невысокий уровень С-реактивного белка (СРБ), при поступлении он колебался от 1,8 до 67,0 мг/л, в среднем – 6,0 мг/л, что вероятно можно объяснить наличием глюкокортикостероидов (ГКС) в базисной терапии у больных с ТП. На догоспитальном этапе базальный уровень креатинина был выше нормы, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 31–62 мл в мин/1,73 м² (табл. 1). В период разгара COVID-19 у всех пациентов с ТП отмечалось ухудшение функции трансплантата – снижением СКФ и нарастанием креатинина до уровня острого повреждения почек (ОПП) на фоне ХБП у трех из четырех больных. Показаний к экстренному диализу у наблюдаемых пациентов в период инфекции не было. Функция аллогенной почки восстановилась до исходной после ОПП, возникшего в период COVID-19 – в двух случаях, функция осталась сниженной – в одном случае, и один пациент погиб.

Лечение пациентов с COVID-19 с ТП вызывало особые сложности в связи с тем, что этиотропные, патогенетические, симптоматические лекарственные средства имели ограничения в назначениях у больных с аллогенной почкой, либо были однозначно противопоказаны [18–21]. Поэтому препараты назначались коллегиально врачебной комиссией off-label, также учитывалось мнение врачей-трансплантологов медицинских центров, в которых пациентам проводилась трансплантация почки. Во всех случаях рассматривался курс базисной ИСТ: отмена микофенолатов, снижение дозы ингибиторов кальциневрина

и повышение дозы ГКС. Этиотропная терапия включала в одном случае антикоронавирусную патогенредуцированную донорскую одnogруппную свежемороженную плазму, и в одном случае – умифеновир. Во всех случаях проводилась патогенетическая таргетная терапия моноклональными антителами против рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ-6) (сарилумаб, тоцилизумаб), в одном случае ей предшествовало введение ингибитора семейства янус-киназ (тофацитиниб). Блокаторы рецепторов ИЛ-6 предупреждали тяжелое прогрессирующее течение COVID-19, особенно у пациентов с коморбидной патологией, и развитие неблагоприятных исходов.

В одном из представленных случаев не удалось остановить цитокиновый шторм. Несмотря на коррекцию базисной супрессивной терапии и повторного введения ингибитора ИЛ-6 (сарилумаб) отмечалось нарастание уровня ИЛ-6 до 8 271 пг/мл с одновременным увеличением площади двухстороннего поражения легких до 100 % с развитием полиорганной недостаточности, иммунодефицитом – присоединением вторичной инфекции с развитием сепсиса, и летальным исходом.

Одному из пациентов с целью купирования тромботической микроангиопатии на фоне рабдомиолиза был проведен сеанс плазмообмена с последующими инфузиями свежемороженой плазмы и коррекцией дозы низкомолекулярных гепаринов. Антибактериальную, антикоагулянтную терапии получали все четверо больных с первого дня заболевания.

Проведенные ранее исследования [6, 7, 18–22] подтверждают более тяжелое течение COVID-19 у больных, перенесших операцию по трансплантации аллогенной почки. По результатам проведенных ранее исследований, отрицательная динамика по данным КТ при COVID-19 регистрировалась у 12,8 % пациентов общей популяции, а у реципиентов почечного трансплантата – у 51–100 % [5, 7, 10, 13, 15, 21]. Развитие ОРДС у больных COVID-19 в общей популяции наблюдалось с частотой 0,7–5,8 %, а у пациентов с аллогенной почкой – 38,9–50 % [15, 17, 20–22]. Средняя длительность кислородной поддержки у больных

с COVID-19 без ТП составляет 1,7 дня, у больных с ОПП на фоне COVID-19 без повреждения почек в анамнезе – 3,8 дня, у больных с аллогенной почкой – 17,5 дней [5, 22]. По данным литературы, в ИВЛ при пневмонии в период COVID-19 нуждались 37,7 % пациентов с ТП, в нашем случае – двое из четырех пациентов, в том числе один – в инвазивной ИВЛ [7, 8, 17, 18, 23, 24].

По данным литературы, в интенсивной терапии нуждались 0,7 % пациентов общей популяции и до 40 % с аллогенной почкой. Выраженность воспалительного процесса по СРБ у больных COVID-19 без трансплантации почки была значительно выше и составляла 2,0–314,0 мг/л; (средний – 66,1 мг/л), у больных с аллогенной почкой показатель был значительно ниже – 1,8–67,0 мг/л (средний – 6,0 мг/л), что вероятно обусловлено противовоспалительным действием ГКС [6]. По мнению других авторов, у больных COVID-19 с трансплантацией почки показатели СРБ были высокие, и повышение его коррелировало с фатальным исходом [13].

Повышение уровня креатинина у больных общей популяции в период COVID-19 отмечено у 16,4 %, развитие ОПП – у 17,6 %, развитие ОПП – у 85–100 % больных COVID-19 с аллогенной почкой. Развитие цитокинового шторма зарегистрировано у всех четырех пациентов с ТП. По данным литературы, цитокиновый шторм развивался у 25,7 % больных общей популяции и у 50 % больных с аллогенной почкой [13, 17, 20]. Показания к патогенетической терапии при COVID-19 было у 24,6 % больных общей популяции и у всех пациентов с ТП. Сепсис у больных общей популяции зарегистрирован в 0–54 % [6, 22], с ТП – в 61,5 % случаев [20–24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены четыре случая сочетанной COVID-19 и герпесвирусных инфекций у реципиен-

тов аллогенной почки с возможной оценкой влияния этих сочетаний на течение и исход. Выявлены особенности течения COVID-19 у реципиентов аллогенной почки. У всех 4 пациентов течение COVID-19 было тяжелым, сопровождалось развитием цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома (100 %). У двух из четырех пациентов диагностирована микст-инфекции (активации цитомегаловирусной и присоединение пневмоцистной) и сепсиса. У всех пациентов с аллогенной почкой, находящихся под нашим наблюдением, были показания к назначению ингибитора семейства янус-киназ, а в одном случае – предшествующей таргентной терапии. Генно-инженерная биологическая и таргентная терапия, направленная на купирование цитокинового шторма, требовала пересмотра базисной иммуносупрессивной терапии у больных с трансплантацией почки, поскольку кортикостероидная терапия, входящая в состав базисной иммуносупрессивной терапии у реципиентов почек, не предотвратили его развитие как ожидалось ранее. В одном из четырех случаев COVID-19 осложнилась острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом и закончилось летальным исходом.

Во всех описанных случаях разгар коронавирусной инфекции COVID-19 сопровождался снижением функции трансплантата и развитием в трех из четырех случаев острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек. Функция трансплантата не восстановилась до исходной в одном случае.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Боровкова Н. Ю., Елисеєва Л. Ю., Токарева А. С. и др. Прогнозирование летального исхода у госпитальных пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией // Вестник терапевта. 2024. № 3. С. 15–26.
2. COVID-19 – Статистика и новости коронавируса в мире на сегодня. URL: <https://horosho-tam.ru/mir/coronavirus> (дата обращения: 10.10.2024).
3. COVID-19 – Статистика и новости коронавируса в России на сегодня. URL: <https://horosho-tam.ru/rossiya/coronavirus> (дата обращения: 10.10.2024).
4. Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки: клинические рекомендации. 2020. URL: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/41f41f4626c8f0e5623b1233e6c4ada1c0b.pdf> (дата обращения: 01.11.2024).
5. Кантария Р. О., Мойсюк Я. Г., Прокопенко Е. И. и др. Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у реципиентов ренального трансплантата // Трансплантология. 2021. Т. 13, № 4. С. 339–355.
6. Рустамова Ф. Е., Мухамбетова Р. У., Аbugалиева Н. С. и др. ХБП как фактор риска смертности при COVID-19 // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. № 4. С. 65–70.

REFERENCES

1. Borovkova N. Yu., Eliseeva L. Yu., Tokareva A. S. et al. Prediction of fatal outcome in hospital patients with COVID-19 and comorbid pathology. *Vestnik terapevta*. 2024;(3):15–26. (In Russ.).
2. COVID-19 – Statistika i novosti koronavirusa v mire na segodnya. URL: <https://horosho-tam.ru/mir/coronavirus> (accessed: 10.10.2024). (In Russ.).
3. COVID-19 – Statistika i novosti koronavirusa v Rossii na segodnya. URL: <https://horosho-tam.ru/rossiya/coronavirus> (accessed: 10.10.2024). (In Russ.).
4. Transplantatsiya pochki, nalichie transplantirovannoy pochki, otmiranie i ottozhenie transplantata pochki: Clinical recommendations. 2020. URL: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/41f41f4626c8f0e5623b1233e6c4ada1c0b.pdf> (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).
5. Kantariya R. O., Moisyuk Y. G., Prokopenko E. I. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantologiya*. 2021;13(4):339–355. (In Russ.).
6. Rustamova F. E., Mukhambetova R. U., Abugaliev N. S. et al. CKD as a risk factor for mortality in COVID-19. *Newsletter of KazNMU*. 2021;(4):65–70. (In Russ.).
7. D'Marco L., Puchades M. J., Romero-Parra M. et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2020;13(3):297–306. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa104>.

7. D'Marco L., Puchades M. J., Romero-Parra M. et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease // *Clinical Kidney Journal*. 2020. Vol. 13, no. 3. P. 297–306. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa104>.
8. Ким И. Г., Новикова Л. И., Фролова Н. Ф. и др. Особенности вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата // *Нефрология и диализ*. 2022. Т. 24, № 4. С. 884–891.
9. Stumpf J., Siepmann T., Lindner T. et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine // *The Lancet Regional Health Europe*. 2021. Vol. 9. P. 100178. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178>.
10. Готье С. В., Шевченко А. О., Цирульников О. М. и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «ПОККОР-реципиент» // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020. Т. 22, № 3. С. 8–17.
11. Аверьянов А. В., Сотникова А. Г., Лесняк В. Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19 // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 87–92.
12. Алексеева Е. И., Тепаев Р. Ф., Шилькрот И. Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфоцитоз (синдром «цитокинового шторма») // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 1. С. 51–66. <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
13. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Балла А. А. и др. Серия клинических случаев тяжелого течения инфекции COVID-19 у реципиентов почечных трансплантатов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2023. Т. 21, № 1. С. 89–93.
14. Синяев А. А., Гриненко А. О., Попова М. О. и др. Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022. Т. 24, № 3. С. 196–201.
15. Siniaev A. A., Popova M. O., Rogacheva Y. A. et al. Journey of a hematopoietic stem cell transplantation center through COVID-19 pandemic: one-year experience // *Cellular Therapy Transplantation*. 2021. Vol. 10, no. 3–4. P. 30–37. <https://doi.org/10.18620/ctt1866-8836-2021-10-3-4-30-37>.
16. Зыбин К. Д., Носков А. А., Астахова Е. О. и др. Сравнение шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS в прогнозировании сепсиса у пациентов с диагнозом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован: ретроспективное наблюдательное исследование // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022. Т. 29, № 2. С. 28–44.
17. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, no. 5. P. 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
18. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 15.09.2024).
19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). URL: <https://goo.su/HYtfdd8> (дата обращения: 15.09.2024).
20. Wang D., Hu. B., Hu. C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China // *Jama*. 2020. Vol. 323, no. 11. P. 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
21. Kim I. G., Novikova L. I., Frolova N. F. et al. Features of COVID-19 vaccine prophylaxis in renal graft recipients. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(4):884–891. (In Russ.)
22. Stumpf J., Siepmann T., Lindner T. et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *The Lancet Regional Health Europe*. 2021;9:100178. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178>.
23. Gautier S. V., Shevchenko A. O., Tsurulnikova O. M. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from national multicenter observational study "Rokkor-recipient". *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2020;22(3):8–17. (In Russ.)
24. Averyanov A. V., Sotnikova A. G., Lesnyak V. N. Pneumocystis pneumonia mimicking COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):87–92. (In Russ.)
25. Alekseeva E. I., Tepaev R. F., Shilkrot I. Y. et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):51–66. <https://doi.org/10.15690/vramn1410>. (In Russ.)
26. Yakubtsevich R. E., Rakashevich D. N., Balla A. A. et al. Clinical case series of severe COVID-19 infection in renal transplant recipients. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(1):89–93. (In Russ.)
27. Siniaev A. A., Grinenko A. O., Popova M. O. et al. COVID-19 infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):196–201. (In Russ.)
28. Siniaev A. A., Popova M. O., Rogacheva Y. A. et al. Journey of a hematopoietic stem cell transplantation center through COVID-19 pandemic: one-year experience. *Cellular Therapy Transplantation*. 2021;10(3–4):30–37. <https://doi.org/10.18620/ctt1866-8836-2021-10-3-4-30-37>.
29. Zybin K. D., Noskov A. A., Astakhova E. O. et al. Comparison of REMS, NEWS, QSOFA and SIRS criteria scales for sepsis prediction in patients with diagnosis "SARS-CoV-2, virus unidentified": A retrospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(2):28–44. (In Russ.)
30. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
31. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 7 (03.06.2020). URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf (accessed: 15.09.2024). (In Russ.)
32. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 10 (08.02.2021). URL: <https://goo.su/HYtfdd8> (accessed: 15.09.2024). (In Russ.)
33. Wang D., Hu. B., Hu. C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
34. Fishman J. A., Grossi P. A. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1765–1767. <https://doi.org/10.1111/ajt.15890>.
35. Crayne C. B., Albeituni S., Nichols K. E. et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.

21. Fishman J. A., Grossi P. A. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve// American Journal of Transplantation. 2020. Vol. 20, no. 7. P. 1765–1767. <https://doi.org/10.1111/ajt.15890>.
22. Crayne C. B., Albeituni S., Nichols K. E. et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome // Frontiers in Immunology. 2019. No. 10. P. 119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.
23. Выхристенко Л. Р., Счастливенко А. И., Бондарева Л. И. и др. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2021. Т. 20, № 1. С. 7–23.
24. Громова Г. Г., Верижникова Л. Н., Жбанова Н. В. и др. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Клиническая нефрология. 2021. Т. 13, № 3. С. 17–22.
23. Vykhrystenka L. R., Schastlivenko A. I., Bondareva L. I. et al. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik VGMU*. 2021;20(1):7–23. (In Russ.).
24. Gromova G. G., Verizhnikova L. N., Zhdanova N. V. et al. Kidney damage in the new coronavirus infection COVID-19. *Clinical nephrology*. 2021;13(3):17–22. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Г. Г. Громова – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист.

Н. В. Жбанова – врач-нефролог.

Л. Л. Катанахова – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист.

Е. А. Сундукова – заведующая поликлиникой.

ABOUT THE AUTHORS

G. G. Gromova – Candidate of Sciences (Medicine), Infectious Disease Physician.

N. V. Zhdanova – Nephrologist.

L. L. Katanakhova – Candidate of Sciences (Medicine), Infectious Disease Physician.

E. A. Sundukova – Head of the Hospital.



МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Диана Анатольевна Вишняк^{1✉}, Анастасия Хамбаловна Каримова², Венера Ринатовна Кофеева³,
Ирина Юрьевна Добрынина⁴, Рипсима Тиграновна Товмасян⁵, Иванна Ивановна Зайцева⁶,
Анна Михайловна Матвеева⁷, Людмила Анатольевна Фроленкова⁸, Людмила Алексеевна Наумова⁹

^{1,4,7,8,9}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{2,3,4,6}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

⁵Сургутская городская клиническая поликлиника № 2, Сургут, Россия

¹diana100187@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>

²karimovaah@surgutokb.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6465-3630>

³kofeevavr@surgutokb.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9013-6318>

⁴diu_surgut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

⁵tovrripsime@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6975-763X>

⁶zaiivanka@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7354-8688>

⁷matveeva_am@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4779-3015>

⁸frolenkova_la@surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6895-6006>

⁹naumovala@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

Аннотация. Представлены результаты анализа с целью определения предиктивной связи клинико-лабораторных параметров почечной дисфункции и морфологических изменений 70 пациентов с заболеваниями почек за период 2019–2022 гг. Установлено, что гемодинамические изменения, наряду с гиперазотемией и возрастом, имеют важное значение в прогрессировании почечной дисфункции и развитии нефросклероза у пациентов с заболеваниями почек, а полученные регрессионные модели позволят прогнозировать формирование нефросклероза у пациентов с почечной дисфункцией при отсутствии возможности проведения морфологического исследования.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, предиктивная (прогностическая) связь, клинико-лабораторные параметры, нефробиопсия

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Благодарности: коллектив авторов выражает искреннюю благодарность кандидату медицинских наук, врачу-патологоанатому ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» г. Санкт-Петербурга Ольге Алексеевне Воробьевой за содействие, всестороннюю помощь и высокопрофессиональную оперативную экспертную оценку нефробиоптатов и возможность ведения междисциплинарного диалога. Коллектив авторов благодарит врачей ультразвуковой диагностики Сургутской окружной клинической больницы, выполняющих биопсию почки – Девяткину Татьяну Валерьевну, Каримову Гульназ Анисовну, Мозжегову Изабелу Викторовну.

Для цитирования: Вишняк Д. А., Каримова А. Х., Кофеева В. Р., Добрынина И. Ю., Товмасян Р. Т., Зайцева И. И., Матвеева А. М., Фроленкова Л. А., Наумова Л. А. Маркеры прогрессирования почечной дисфункции по результатам клинико-морфологического анализа у пациентов с заболеваниями почек // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 35–42. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-5>.

Original article

PROGRESSION MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION BASED ON RESULTS OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASES

Diana A. Vishnyak^{1✉}, Anastasiya Kh. Karimova², Venera R. Kofeeva³,
Irina Yu. Dobrynina⁴, Ripsime T. Tovmasian⁵, Ivanna I. Zaytseva⁶,
Anna M. Matveeva⁷, Lyudmila A. Frolenkova⁸, Lyudmila A. Naumova⁹

^{1, 4, 7, 8, 9}Surgut State University, Surgut, Russia

^{2, 3, 4, 6}Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

⁵Surgut City Clinic No. 2, Surgut, Russia

¹diana100187@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>

²karimovaah@surgutokb.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6465-3630>

³kofeevavr@surgutokb.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9013-6318>

⁴diu_surgut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

⁵tovripsime@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6975-763X>

⁶zaiivanka@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7354-8688>

⁷matveeva_am@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4779-3015>

⁸frolenkova_la@surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6895-6006>

⁹naumovala@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

Abstract. The analysis results are presented to determine the predictive relation between clinical and laboratory parameters of renal dysfunction and morphological changes in 70 patients with kidney diseases during the period 2019–2022. Researchers determined that hemodynamic changes, hyperazotemia, and age are critical factors in the progression of renal dysfunction and the development of nephrosclerosis in patients with kidney disease. The obtained regression models will allow predicting the formation of nephrosclerosis in patients with renal dysfunction in the absence of the possibility of morphological examination.

Keywords: chronic kidney disease, predictive (prognostic) relation, clinical and laboratory parameters, kidney biopsy

Code: 3.1.18. Internal diseases.

Acknowledgements: The team of authors expresses sincere gratitude to Olga A. Vorobyeva, Candidate of Sciences (Medicine), pathologist of the National Centr for Clinical Morphological Diagnostics in St. Petersburg, for her assistance, comprehensive help and highly professional prompt expert evaluation of kidney biopsy samples and the opportunity to conduct interdisciplinary dialogue. The team of authors would like to thank the ultrasound specialists of Surgut Regional Clinical Hospital who performed kidney biopsy: Tatyana V. Devyatkina, Gulnaz A. Karimova, Izabela V. Mozzhegorova.

For citation: Vishnyak D. A., Karimova A. Kh., Kofeeva V. R., Dobrynina I. Yu., Tovmasian R. T., Zaytseva I. I., Matveeva A. M., Frolenkova L. A., Naumova L. A. Progression markers of renal dysfunction based on results of clinical and morphological analysis in patients with kidney diseases. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):35–42. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-5>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) признана ведущей проблемой общественного здравоохранения и напрямую влияет на глобальное бремя заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам экспертов, распространенность ХБП в мире составляет 13,4 % (11,7–15,1 %), а пациентов с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), колеблется от 4,902 до 7,083 млн человек [1]. По информации из базы данных Федерального регистра Российского диализного общества, на 31.12.2020 в Российской Федерации ЗПТ получали 60 547 пациента с ХБП С5 в более чем 747 центрах ЗПТ, имеющих сегодня в России [2]. Кроме того, по мнению экспертов Всемирной органи-

зации здравоохранения, количество людей с ХБП будет только расти, что связано с оптимизацией диагностики, увеличением числа пожилых людей, а также лиц с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и/или дислипидемией и другими патологиями [3, 4]. В настоящее время ведущими причинами терминальной почечной недостаточности в США, России, Европе и Японии являются сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая нефропатия и гломерулонефриты [3, 5–7].

Несмотря на широкую распространенность ХБП во всем мире и все большее к ней внимание, по-прежнему остается неоднозначным понимание патоморфологических особенностей течения ХБП, особенностей связи нефросклероза, являющегося

анатомической основой ХБП, с различными клинико-лабораторными параметрами [3, 8, 9]. В основном это связано с техническими трудностями и наличием противопоказаний для проведения нефробиопсии – «золотого стандарта» диагностики нефросклероза. Патоморфологически нефросклероз определяется нарастанием сегментарного или глобального гломерулосклероза, интерстициального фиброза, атрофии канальцев и артериолосклероза [3]. Существуют и клинико-лабораторные маркеры, позволяющие предполагать наличие нефросклероза. Однако данные о влиянии клинических особенностей на почечный прогноз у пациентов с нефросклерозом ограничены и противоречивы [3, 10–18]. Большинство исследований показали, что альбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются независимыми факторами риска развития терминальной почечной недостаточности, результаты же влияния таких клинических параметров, как возраст, пол, раса, гиперурикемия, сывороточный альбумин, гемоглобин, индекс массы тела (ИМТ) и систолическое артериальное давление (САД) противоречивы.

Цель – выявить предиктивную (прогностическую) связь клинико-лабораторных параметров почечной дисфункции и морфологических изменений у пациентов с хронической болезнью почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период исследования (2019–2022 гг.) проанализированы (ретро- и проспективно) 70 историй болезни пациентов стационара, которым по показаниям выполнялась чрескожная пункционная нефробиопсия. Для включения больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Критериями включения в исследование были диагнозы ХБП, ОПП, соответствующие критериям клинических рекомендаций Национальной ассоциации нефрологов [19, 20], Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [21]. В структуре преобладали: нефротический синдром (42 %, $n = 29$), хронический нефритический синдром (35 %, $n = 25$), острое повреждение почек (ОПП) неясной этиологии (23 %, $n = 16$). У троих пациентов (3,4 %) проведение нефробиопсии оказалось технически невозможным.

Проанализированы жалобы пациентов, продолжительность артериальной гипертензии и заболеваний почек, наличие в анамнезе курения, а также данные физикальных и лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, суточная потеря белка, иммунологические параметры, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и/или клиренс креатинина) методов исследования. В лабораторной диагностике использованы гематологические анализаторы SYSMEX XP-300, XN-1000 (Япония), Mindray BC-720 (Китай), Abbott CELL-DYN Ruby (США), автоматический биохимический анализатор Beckman Coulter AU680, AU 5800 (США), анализы мочи оценивали с применением мочевого станци SYSMEX UC-3500, SYSMEX UF-4000 (Япония). Суточную протеинурию определяли по формуле: количество выделенной мочи за сутки $\times$ показатель белка (определение на анализаторе «Белур 600» (Россия) /1 000 (гр/сут)). Иммунологические маркеры оценивали с применением анализаторов: иммунохимический электрохемилюминес-

центный Roche Cobas E411, Cobas 6000 (Швейцария); Abbott Architect i2000SR (США); иммуноферментный автоматический GEMINI (Германия), а также иммуноферментного анализа (ИФА). рСКФ была рассчитана по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) в модификации по креатинину. Для оценки клиренса эндогенного креатинина использовали пробу Реберга [19–21]. Всем пациентам было проведено инструментальное обследование: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, органов брюшной полости, органов малого таза, лимфатических узлов, электрокардиография, эхокардиография, фиброгастроскопия. Биопсия почки проводилась врачом ультразвуковой диагностики под местной анестезией под УЗИ-контролем. Морфологическое исследование биоптатов выполнялось в Национальном центре клинической морфологической диагностики г. Санкт-Петербурга канд. мед. наук Ольгой Алексеевной Воробьевой.

Антигипертензивные препараты, в том числе исключительно с целью нефропротекции получал каждый второй пациент ($n = 39,55$ %), липидснижающую терапию получала сопоставимая доля наблюдаемых ($n = 42,60$ %).

Для статистической обработки данных использована программа SPSS Statistics V. 17.0. Учитывая ненормальное распределение по возрасту в исследуемой выборке (критерий Колмогорова – Смирнова 0,111 ($p = 0,033$); критерий Шапиро – Уилка 0,966 ($p = 0,056$)), количественные данные представлены в виде медианы (Me) (25-го; 75-го перцентилей) минимальных и максимальных значений. При анализе количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни, качественных – χ^2 -критерий. Анализ взаимосвязей переменных проводился методом ранговой корреляции Спирмена (rs). Для оценки выраженности нефросклероза использовали линейную регрессию, а также однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализы. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы был принят $p < 0,05$. Диагностическую значимость исследуемых параметров оценивали с помощью ROC-анализа с оценкой площади под ROC-кривой (Area under the curve – AUC) и 95 %-й доверительного интервала для среднего (95 % ДИ). При величине AUC 0,9–1,0 значимость теста рассценивалась как отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая; 0,6–0,7 – средняя. Получено согласие этического комитета Сургутского государственного университета на публикацию материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение женщин ($n = 33$, 47 %) и мужчин ($n = 37$, 53 %) в выборке составило 1:1. Медиана возраста у исследуемых пациентов – 45,5 лет (35; 56): у мужчин – 46,6 лет (36; 56), у женщин – 44,6 лет (35; 55). Среди основных и/или сопутствующих заболеваний преобладали: артериальная гипертензия ($n = 32$, 46 %), сахарный диабет 2-го типа ($n = 6$, 8 %), сахарный диабет 1-го типа ($n = 1$, 2 %), хронический вирусный гепатит C ($n = 3$, 4 %), хронический вирусный гепатит B ($n = 2$, 3 %), ИБС ($n = 3$, 4 %), цирроз печени ($n = 1$, 2 %), системная склеродермия ($n = 1$, 2 %), ревматоидный артрит ($n = 1$, 2 %), системная красная волчанка ($n =$

= 1, 2 %), язвенный колит (n = 3, 4 %). Нарушения функции почек диагностированы у 27 пациентов (39 %). В структуре патологии почек преобладал гломеруло-нефрит – 60 % (n = 42), ($\chi^2 = 3,844$, p = 0,050), AI/AA-

амилоидоз – 14 % (n = 10), диабетическая нефропатия – 10 % (n = 7) случаев. В структуре гломерулонефритов преобладали IgA- и мембранозная нефропатия (МН) (табл. 1).

Таблица 1

Структура морфологических диагнозов при исследовании нефробиоптатов

Нозология	Количество (n)	%
IgA-нефропатия	18	26
Мембранозная нефропатия	10	14
AI/AA-амилоидоз	10	14
Диабетическая нефропатия	7	10
ANCA-ассоциированный васкулит	7	10
Фокально-сегментарный гломерулосклероз (первичный, вторичный)	4	6
Тромботическая микроангиопатия	3	4
Мембранопролиферативное повреждение, С3-гломерулопатия	3	4
Тубулоинтерстициальный нефрит	3	4
Патология коллагена	1	2
Вариант нормы	1	2

Примечание: составлено авторами.

Статистически значимые различия (табл. 2) в зависимости от пола больных выявлены для уровня креатинина – U = 316,5 (p = 0,049), и статуса курения – $\chi^2 = 25,090$ (p < 0,001).

Таблица 2

Значения исследуемых лабораторных показателей в зависимости от пола больных

Показатели	Значение	Статистическая значимость
Количество пациентов	70	-
М	37	$\chi^2 = 4,571$ p = 0,498
Ж	33	
Возраст, лет	45,5 (35;56)	-
М	46,6 (36;56)	U = 278,5 p = 0,704
Ж	44,6 (35;55)	
СПУ, г/с	6,8 (2,2; 6,9)	-
М	4,9 (2,2; 7,8)	U = 306,5 p = 0,741
Ж	8,6 (2,0; 6,4)	
Общий белок, г/л	54,0 (42,0; 66,0)	-
М	55,9 (42,8; 68,5)	U = 323,5 p = 0,367
Ж	53,1 (41,0; 65,5)	
Общий холестерин, ммоль/л	7,4 (5,1; 9,1)	-
М	7,8 (5,1; 9,9)	U = 280,5 p = 0,885
Ж	6,9 (5,1; 8,6)	
Креатинин, мкмоль/л	205,0 (87,0; 227,0)	-
М	241,7 (90,0; 240,0)	U = 316,5 p = 0,049
Ж	165,9 (70,0; 195,0)	
Индекс массы тела, кг/м2	29,6 (27,2; 33,3)	-
М	29,0(26,4; 33,0)	U = 514,5 p = 0,257
Ж	30,0 (27,1; 33,3)	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	143,2 (124,0; 152,0)	-
М	144,4 (124,5; 154,0)	U = 589,5 p = 0,804
Ж	141,7 (120,0; 150,0)	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	83,6 (74,0; 90,0)	-
М	83,0 (72,0; 90,0)	U = 559,5 p = 0,544
Ж	84,0 (74,0; 90,0)	

Окончание табл. 2

Показатели	Значение	Статистическая значимость
Hb, hemoglobin, г/л	121,1 (106,0; 137,0)	-
М	121,0 (106,0; 142,5)	U = 596,0 p = 0,864
Ж	120,9 (107,5; 135,0)	
Курение, %	37,1 (n = 26)	-
М	30,0 (n = 21)	$\chi^2 = 25,090$ p < 0,001
Ж	7,1 (n = 5)	
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	59,9 (29,0; 81,5)	-
М	56,7 (26,0; 83,5)	U = 598,5 p = 0,888
Ж	59,4 (34,5; 87,0)	
Альбумин, г/л	29,2 (18,5; 38,0)	-
М	27,1 (16,7; 38,0)	U = 311,5 p = 0,482
Ж	31,3 (19,0; 39,0)	

Примечание: составлено авторами.

По результатам корреляционного анализа, методом линейной регрессии выделены наиболее значимые предикторы развития нефросклероза. В отношении гломерулосклероза (ГС) наиболее значимым оказался креатинин ($p < 0,001$); в отношении тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) – креатинин ($p < 0,005$) и уровень САД ($p = 0,037$); артериолосклероза – САД ($p = 0,001$) и возраст ($p = 0,037$). По уравнениям регрессии и построены графики линейной регрессии зависимости развития ГС от уровня креатинина, ТИФ – от уровня креатинина и САД, артериолосклероза – от САД и возраста.

Для оценки прогностической значимости выявленных предикторов был проведен логистический регрессионный анализ, согласно которому вероятность развития ГС может быть определена по формуле:

$$y = \exp \times (-2,270 + 4,823 \times \text{креатинин (мкмоль/л)}) / 1 + \exp \times (-2,270 + 4,823 \times \text{креатинин (мкмоль/л)}).$$

Данная модель, верно классифицировавшая 80 % наблюдений (80/20), учитывает только 21 % изменений (R-квадрат Nagelkerka 0,213, $-2\text{Log likelihood} = 62,357$, $\chi^2 = 10,384$), что свидетельствует о достаточной предсказательной способности модели. Также, учитывая отношение шансов и значение Exp B, обнаружено, что каждый дополнительный мкмоль/л креатинина повышает вероятность наличия гломерулосклероза более чем в 10 раз.

При оценке взаимосвязи получена следующая модель регрессии:

$$\text{ТИФ и уровня креатинина: } y = \exp \times (-2,024 + 2,017 \times \text{креатинин (мкмоль/л)}) / 1 + \exp \times (-2,024 + 2,017 \times \text{креатинин (мкмоль/л)}) \text{ (exp 7,515);}$$

$$\text{ТИФ и уровня САД: } y \text{ (вероятность развития ТИФ)} = \exp \times (-2,024 + 0,009 \times \text{САД (мм рт. ст.)}) / 1 + \exp \times (-2,024 + 0,009 \times \text{САД (мм рт. ст.)}) \text{ (exp 1,009).}$$

Данная модель, верно классифицировавшая 64 % наблюдений (64/36), учитывает только 7 % изменений (R-квадрат Nagelkerka 0,075, $-2\text{Log likelihood} = 90,975$, $\chi^2 = 3,998$), что свидетельствует о достаточной предсказательной способности модели. При этом уровень

креатинина в 7 раз более статистически значимо свидетельствует в пользу наличия ТИФ по сравнению с САД.

При оценке взаимосвязи была получена вероятностная модель регрессии:

$$\text{артериолосклероза и САД также: } y = \exp \times (-7,069 + 0,030 \times \text{САД (мм рт. ст.)}) / 1 + \exp \times (-7,069 + 0,030 \times \text{САД (мм рт. ст.)}) \text{ (exp 1,031);}$$

$$\text{артериолосклероза и возраста: } y = \exp \times (-7,069 + 0,048 \times \text{возраст (год)}) / 1 + \exp \times (-7,069 + 0,048 \times \text{возраст (год)}) \text{ (exp 1,049).}$$

Данная модель, верно классифицировавшая 69 % наблюдений (69/31), учитывает только 30 % изменений (R-квадрат Nagelkerka 0,308, $-2\text{Log likelihood} = 76,794$, $\chi^2 = 18,180$), что свидетельствует о ее достаточной предсказательной способности.

Для доказательства диагностической информативности используемых методов логистического анализа на следующем этапе было выполнено построение ROC-кривых (рис. 1, 2).

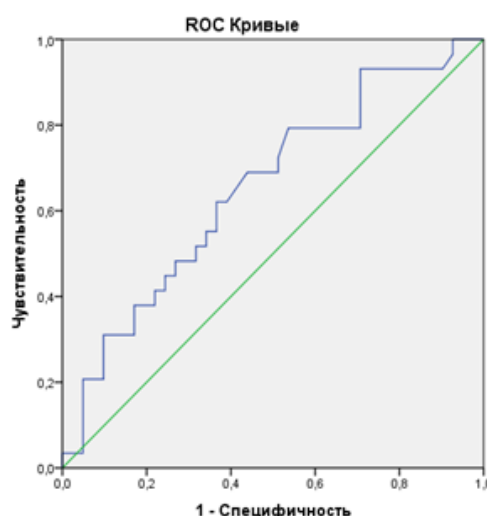


Рис. 1. ROC-кривая диагностической точности влияния уровня креатинина и САД на ТИФ AUC 0,653, 95 % ДИ 0,523–0,783

Примечание: составлено авторами.

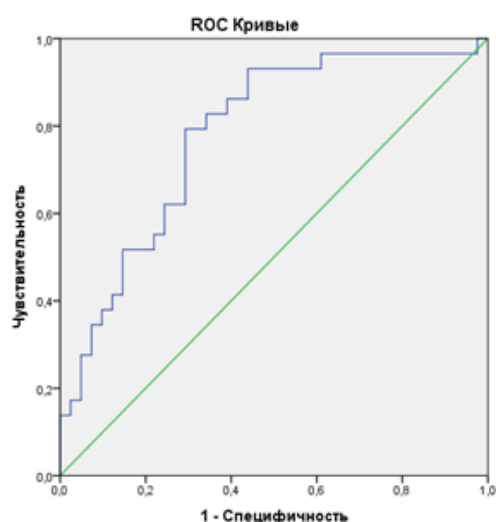


Рис. 2. ROC-кривая диагностической точности влияния уровня САД и возраста на АС AUC 0,781, 95 % ДИ 0,672–0,891
Примечание: составлено авторами.

Полученные данные во многом пересекаются с ранее опубликованными исследованиями по изучению маркеров нефросклероза и прогрессирования почечной недостаточности [3, 10–18, 22–26]. В работах японских коллег, основанных на морфологической верификации диагноза, было доказано, что возраст, САД, антигипертензивные препараты, курение, сывороточный альбумин, гемоглобин, гликированный гемоглобин, мочевая кислота, рСКФ и альбумин-креатининовое отношение (АКО) в моче статистически значимо связаны с прогрессированием ХБП [3, 24]. В одном из когортных клинкоморфологических (нефробиоптаты) исследований показано, что как традиционные факторы риска (низкая рСКФ и высокий АКО), так и широко доступные (но не исследуемые) факторы (низкий уровень сывороточного альбумина и гликированный гемоглобин) были связаны с прогрессированием ХБП у пациентов с нефросклерозом. Однако исследуемые пациенты были представителями японской популяции, поэтому данные результаты не могут быть широко обобщены и экстраполированы на пациентов иных регионов.

В ряде работ были выявлены факторы риска прогрессирования ХБП, связанные с питанием [13–15].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lv J.-C., Zhang L.-X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. No. 1165. P. 3–15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1.
2. Андрусев А. М., Перегудова Н. Г., Шинкарев М. Б., Томилина Н. А. и др. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ*. 2022. Т. 24, № 4. С. 555–565.
3. Yamanouchi M., Hoshino J., Ubara Y. et al. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. Vol. 34, no. 7. P. 1182–1188. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy121>.

Однако, как и японские коллеги, мы обнаружили, что ИМТ не является значимым фактором риска прогрессирования ХБП.

Повышенный уровень САД установлен как наиболее значимый фактор, ассоциирующийся с фиброзом стенки артерий почек малого диаметра [22]. Наши данные также подтверждают первостепенную роль гемодинамического фактора в патологическом преобразовании почечных компартментов.

В качестве возможных недостатков проведенного нами исследования можно отметить тот факт, что исследуемая группа была ограничена рамками реальной клинической практики, в частности включением в исследование только пациентов, имеющих показания для выполнения биопсии почек, что могло обусловить некоторые особенности выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что гемодинамические изменения наряду с гиперазотемией и возрастом играют ведущую роль в прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с ХБП. Так, уровень креатинина ($p < 0,05$) и систолического артериального давления ($p = 0,037$) имеют наибольшее прогностическое значение в отношении прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза. Предиктивными маркерами формирования артериолосклероза у пациентов с ХБП являются уровень систолического артериального давления ($p < 0,001$) и возраст ($p = 0,037$). Уровень сывороточного креатинина ($p < 0,01$) у пациентов с заболеваниями почек является признаком наличия и выраженности гломерулосклероза. Представленные данные отражают необходимость более строгого контроля АД у пациентов с заболеваниями почек как одного из ведущих модифицируемых факторов повреждения компартментов почек. Полученные регрессионные модели позволяют прогнозировать формирование нефросклероза у пациентов нефрологического профиля при отсутствии возможности проведения морфологического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

REFERENCES

1. Lv J.-C., Zhang L.-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;(1165):3–15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1.
2. Andrushev A. M., Peregudova N. G., Shinkarev M. B. et al. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(4):555–565. (In Russ.).
3. Yamanouchi M., Hoshino J., Ubara Y. et al. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(7):1182–1188. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy121>.

4. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // *The Lancet* 2013. No. 382. P. 260–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
5. Saran R., Robinson B., Abbott K. C. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States // *American Journal of Kidney Diseases*. 2017, Vol. 69, no. 3. P. A7–A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004>.
6. ERA-EDTA Registry: Annual report 2015. URL: <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/11/ERA-Registry-Annual-Report-2015.pdf> (дата обращения: 15.11.2024).
7. Masakane I., Nakai Sh., Ogata S. Annual Dialysis Data Report 2014, JSDT Renal Data Registry (JRDR) // *Renal Replacement Therapy*. 2017. No. 3. P. 18. <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0097-8>.
8. Liang S., Le W., Liang D. et al. Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study // *BMC Nephrology*. 2016. No. 17. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0254-2>.
9. Haruhara K., Tsuboi N., Kanzaki G. et al. Glomerular density in biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis // *American Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 28, no. 9. P. 1164–1171. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu267>.
10. Morduchowicz G., Boner G., Ben-Bassat M. et al. Proteinuria in benign nephrosclerosis // *Archives of Internal Medicine*. 1986. Vol. 146, no. 8. P. 1513–1516. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360200063011>.
11. Narvarte J., Privé M., Saba S. R. et al. Proteinuria in hypertension // *American Journal of Kidney Diseases*. 1987. No. 10. P. 408–416. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80186-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80186-5).
12. Toto R. D. Proteinuria and hypertensive nephrosclerosis in African Americans // *Kidney International Supplements*. 2004. Vol. 66, no. S92. P. S102–S104. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09224.x>.
13. Dasgupta I., Porter C., Innes A. et al. “Benign” hypertensive nephrosclerosis // *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007. Vol. 100, no. 2. P. 113–119. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl139>.
14. Vikse B. E., Aasarød K., Bostad L. et al. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003. Vol. 18, no. 3. P. 517–523. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.3.517>.
15. Sumida K., Hoshino J., Ueno T. et al. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on renal outcome in patients with biopsy-proven benign nephrosclerosis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, no. 1. P. e0147690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147690>.
16. Momoki K., Kataoka H., Moriyama T. et al. Hyperuricemia as a predictive marker for progression of nephrosclerosis: Clinical assessment of prognostic factors in biopsy-proven arterial/arteriolar nephrosclerosis // *Journal Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017. Vol. 24, no. 6. P. 630–642. <https://doi.org/10.5551/jat.37523>.
17. Furuichi K., Shimizu M., Yuzawa Y. et al. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis // *Clinical Experimental Nephrology*. 2018. Vol. 22, no. 3. P. 629–637. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1496-4>.
18. Вишняк Д. А., Каримова А. Х., Кофеева В. Р. и др. Опыт проведения и диагностическая значимость пункционной нефробиопсии в стационаре регионального уровня // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2024. Т. 17, № 1. С. 40–48. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-1-5>.
19. Хроническая болезнь почек: клинические рекомендации. 2024. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/KP_XБП_от_10.06.2024.pdf (дата обращения: 01.11.2024).
4. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;(382):260–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
5. Saran R., Robinson B., Abbott K. C. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(3):A7–A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004>.
6. ERA-EDTA Registry: Annual report 2015. URL: <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/11/ERA-Registry-Annual-Report-2015.pdf>. (accessed: 15.11.2024).
7. Masakane I., Nakai Sh., Ogata S. Annual Dialysis Data Report 2014, JSDT Renal Data Registry (JRDR). *Renal Replacement Therapy*. 2017;(3):18. <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0097-8>.
8. Liang S., Le W., Liang D. et al. Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrology*. 2016;(17):42. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0254-2>.
9. Haruhara K., Tsuboi N., Kanzaki G. et al. Glomerular density in Biopsy-Proven Hypertensive Nephrosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(9):1164–1171. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu267>.
10. Morduchowicz G., Boner G., Ben-Bassat M. et al. Proteinuria in benign nephrosclerosis. *Archives of Internal Medicine*. 1986;146(8):1513–1516. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360200063011>.
11. Narvarte J., Privé M., Saba S. R. et al. Proteinuria in hypertension. *American Journal of Kidney Diseases*. 1987;(10):408–416. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80186-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80186-5).
12. Toto R. D. Proteinuria and hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney International Supplements*. 2004;66(S92):S102–S104. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09224.x>.
13. Dasgupta I., Porter C., Innes A. et al. “Benign” hypertensive nephrosclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007;100(2):113–119. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl139>.
14. Vikse B. E., Aasarød K., Bostad L. et al. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(3):517–523. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.3.517>.
15. Sumida K., Hoshino J., Ueno T. et al. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on renal outcome in patients with biopsy-proven benign nephrosclerosis. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147690>.
16. Momoki K., Kataoka H., Moriyama T. et al. Hyperuricemia as a predictive marker for progression of nephrosclerosis: Clinical assessment of prognostic factors in biopsy-proven arterial/arteriolar nephrosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24(6):630–642. <https://doi.org/10.5551/jat.37523>.
17. Furuichi K., Shimizu M., Yuzawa Y. et al. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2018;22(3):629–637. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1496-4>.
18. Vishnyak D. A., Karimova A. Kh., Kofeeva V. R. et al. Practice of conducting and diagnosing significance of puncture kidney biopsy in the regional hospital. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(1):40–48. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-1-5>. (In Russ.).
19. Khronicheskaya bolezni почек: klinicheskie rekomendatsii. 2024. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/KP_XБП_от_10.06.2024.pdf. (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).
20. Ostroe povrezhdenie почек: proekty klinicheskikh rekomendatsiy RF. URL: <https://rusnephrology.org/professional/gudlines/> (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).

20. Острое повреждение почек: проекты клинических рекомендаций РФ. URL: <https://rusnephrology.org/professional/guidelines/> (дата обращения: 01.11.2024).
21. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024. Vol. 105, no. 4. P. S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
22. Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Чистяков В. А. и др. Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 3, С. 62–68.
23. Вишняк Д. А., Мехралыева Н. П., Каримова А. Х. и др. Пункционная нефробиопсия и ее клинико-диагностическое значение на примере опыта Сургутской окружной клинической больницы // Терапия. 2023. Т. 9, № 53. С. 101–102.
24. Sumida K., Takeda A., Furuichi K. et al. Clinicopathological discordance in biopsy-proven nephrosclerosis: A nationwide cross-sectional study of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) // *Clinical and Experimental Nephrology*. 2021. Vol. 26, no. 4. P. 325–332. <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02161-1>.
25. Razzaque M. S., Azouz A., Shinagawa T. et al. Factors regulating the progression of hypertensive nephrosclerosis // *Contributions to Nephrology*. 2003. Vol. 139. P. 173–186. <https://doi.org/10.1159/000071743>.
26. Кузьмич М. М., Мехралыева Н. П. Определение предикторов нефросклероза у пациентов с заболеваниями почек // XIX Международная (XXVIII Всероссийская) Пироговская науч. мед. конф. студентов и молодых ученых : сб. тез., 21 марта 2024 г., г. Москва. М. : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2024. С. 53.
21. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4):S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
22. Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Chistyakov V. A. et al. Role of remodeling of small diameter kidney arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):62–68. (In Russ.).
23. Vishnyak D. A., Mehralyeva N. P., Karimova A. Kh. et al. Punktsionnaya nefrobiopsiya i ee kliniko-diagnosticheskoe znachenie na primere opyta Surgutskoi okruzhnoi klinicheskoi bolnitsy. *Therapy*. 2023;9(53):101–102. (In Russ.).
24. Sumida K., Takeda A., Furuichi K. et al. Clinicopathological discordance in biopsy-proven nephrosclerosis: A nationwide cross-sectional study of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clinical and Experimental Nephrology*. 2021;26(4):325–332. <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02161-1>.
25. Razzaque M. S., Azouz A., Shinagawa T. et al. Factors regulating the progression of hypertensive nephrosclerosis. *Contributions to Nephrology*. 2003;139:173–186. <https://doi.org/10.1159/000071743>.
26. Kuzmich M. M., Melhralyeva N. P. Opredelenie prediktorov nefroskleroza u patsientov s zabolevaniyami pochek. In: *Collection of Papers of 19th International Pirogov scientific medical conference of students and young scientists*, March 21, 2024, Moscow. Moscow: RNIMU im. N. I. Pirogova; 2024. p. 53. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

А. Х. Каримова – врач-нефролог, заведующий нефрологическим отделением.

В. Р. Кoffeeва – врач-нефролог, руководитель Территориального нефрологического центра.

И. Ю. Добрынина – доктор медицинских наук, профессор.

Р. Т. Товмасын – врач-нефролог, заведующий стационаром.

И. И. Зайцева – врач клинической лабораторной диагностики.

А. М. Матвеева – кандидат медицинских наук, доцент.

Л. А. Фроленкова – кандидат медицинских наук, доцент.

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

ABOUT THE AUTHORS

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

A. Kh. Karimova – Nephrologist, Head of the Nephrology Department.

V. R. Koffeeva – Nephrologist, Head of Local Nephrology Center.

I. Yu. Dobrynina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

R. T. Tovmasian – Nephrologist, Head of In-patient Clinic.

I. I. Zaytseva – Clinical Laboratory Diagnostician.

A. M. Matveeva – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

L. A. Frolenkova – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

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

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

Софья Владимировна Яковенко^{1✉}, Владимир Иванович Корчин²,
Елена Анатольевна Угорелова³

^{1,2}Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

³Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

¹sofyayakovenko@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3378-4951>

²vikhmgmi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1818-7550>

³ugorelovaeva@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1903-0483>

Аннотация. Повышенное образование активных форм кислорода ведет к увеличению риска акушерских осложнений у матери (преэклампсия, гестационный сахарный диабет, невынашивание) и нарушению развития плода. Проведено исследование динамики уровня жирорастворимых витаминов А, Е и D в сыворотке крови у 53 жительниц северного региона во время беременности, в том числе у 23 из них с избыточной массой тела – в 10–12, 20–24 и 30–34 недели. Установлено, что уровень витаминов А и Е у всех пациенток в течение беременности соответствует референсным значениям, а витамин D у женщин с избыточной массой тела находится в границах дефицита в I и II триместрах беременности, повышается до 30 нг/мл к III триместру только у 17,4 % и демонстрирует значимое статистическое межгрупповое различие. Дополнительный прием витамина D до и во время беременности, определение его статуса на этапе прегравидарной подготовки и, при необходимости, контроль в течение беременности можно отнести к профилактическим мероприятиям по снижению риска осложнений для матери и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, избыточная масса тела, жирорастворимые витамины, витамин D, окислительный стресс, северные территории

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Для цитирования: Яковенко С. В., Корчин В. И., Угорелова Е. А. Оценка содержания жирорастворимых витаминов у беременных, проживающих в северной территории // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 43–49. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-6>.

Original article

ASSESSMENT OF FAT-SOLUBLE VITAMINS LEVELS IN PREGNANT WOMEN LIVING IN NORTHERN REGIONS

Sofya V. Yakovenko^{1✉}, Vladimir I. Korchin², Elena A. Ugorelova³

^{1,2}Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

³District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

¹sofyayakovenko@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3378-4951>

²vikhmgmi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1818-7550>

³ugorelovaeva@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1903-0483>

Abstract. Increased formation of the reactive oxygen species leads to an increased risk of obstetric complications in the mother (pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, miscarriage) and impaired fetus development. Researchers studied the dynamics of serum levels of fat-soluble vitamins A, E, and D in 53 pregnant women from the northern region at 10–12, 20–24, and 30–34 weeks of gestation. Twenty-three of them were overweight. The study revealed that the levels of vitamins A and E in all patients remained within reference values during pregnancy. At the same time, vitamin D in overweight women was within the deficit limits in I and II trimesters of pregnancy, increased to 30 ng/mL by the III trimester only in 17.4% and showed a significant statistical intergroup difference. Additional vitamin D supplementation before and during pregnancy, determination of its status at the stage of pregravidar preparation and, if necessary, monitoring during pregnancy can be attributed to preventive measures to reduce the risk of complications for the mother and newborn.

Keywords: Pregnancy, excess body weight, fat-soluble vitamins, vitamin D, oxidative stress, northern territories

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

For citation: Yakovenko S. V., Korchin V. I., Ugorelova E. A. Assessment of fat-soluble vitamins levels in pregnant women living in northern regions. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):43–49. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-6>.

ВВЕДЕНИЕ

Вынашивание беременности и рождение ребенка в экстремальных природно-климатических условиях северного региона сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных перинатальных и материнских исходов.

Совокупность таких факторов, как воздействие внешней среды (резкие колебания температуры, влажности и атмосферного давления, усиленная циклоническая деятельность, своеобразный микро-элементный состав воды и почвы) [1], повышенная масса тела у матери как стрессовый фактор у женщин в условиях Крайнего Севера [2] с учетом того, что сама беременность сопровождается трансформацией физиологических процессов организма [3], приводит к росту рисков, а именно к изменению окислительного метаболизма, сопровождающегося избыточным накоплением свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы, транзиторной иммунной недостаточностью, нарушением внутренних биоритмов [4].

Происходящие анатомические, физиологические и биохимические изменения при гестации связаны с повышенным уровнем окислительного стресса, который необходим для развития нормальной беременности [5, 6], но при декомпенсации приводит к риску осложнений беременности для матери и плода [6–8]. В результате избыточного образования активных форм кислорода происходит нарушение эндотелиального гомеостаза с развитием дисфункции, сопровождающейся сосудосуживающим, протромботическим и провоспалительным эффектом, что может обусловить развитие таких состояний, как гестационный сахарный диабет, преждевременные роды [9], задержка развития плода [10] и преэклампсия [11, 12]. Для поддержания необходимого баланса про- и антиоксидантной системы в организме необходим адекватный уровень антиоксидантов, в том числе жирорастворимых витаминов А и Е.

Витамины А, Е и D, поступая в организм с пищевыми продуктами и в результате дотации в составе витаминно-минеральных комплексов, играют ключевую роль в сохранении здоровья матери и младенца. Каждый из этих эссенциальных микронутриентов обеспечивает важные функции в организме беременной. Витамин А необходим для дифференцировки эпителиальной и костной тканей, поддержания иммунитета и обеспечения нормального функционирования зрительного анализатора, участвует в регуляции процессов репродукции, в профилактике анемии. Физиологические функции витамина А включают антиоксидантную активность за счет соединения и стабилизации пероксильных радикалов.

Обладая выраженными антиоксидантными свойствами, витамин Е стабилизирует состояние клеточных мембран, влияет на функцию сердечной мышцы и половых желез. В синергии с витамином С он усиливает антиоксидантную защиту, снижает образование свободных радикалов. Витамин D, демонстрируя функции витамина и гормона, кроме основного регуляторного воздействия на фосфорно-кальциевый гомеостаз участвует в углеводном обмене, регулирует иммунологическую реактивность (изменение врожденного и адаптивного иммунитета). Под его влиянием в организмах матери и плода происходит стимулирование секреции инсулина, имплантации плаценты и регуляция функции эндотелия и ангиогенеза [13–15]. Кроме того, ряд ученых подтверждает свойства витамина D в качестве регулятора децидуального иммунитета, где плацента является одним из основных мест его внепочечного синтеза. За счет взаимодействия материнской и фетальной сторон плаценты регистрируется высокий уровень этого гормона в ткани, а при его недостаточности снижается и иммунная функция плаценты [16].

Цель – исследовать изменение содержания по триместрам жирорастворимых витаминов А, Е и D у беременных с избыточной массой тела, проживающих в ХМАО-Югре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 53 беременных, из которых 23 – с избыточной массой тела (основная группа), и 30 – с нормальной массой тела (группа контроля). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан на основании антропометрических данных из медицинской документации и составил в основной группе 29,1 кг/м² и 21,8 кг/м² в группе контроля. Средний возраст пациенток составил 34,8 и 31,8 лет соответственно.

В обеих группах проведено исследование сыворотки крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным флуоресцентным детектированием для определения содержания витаминов А и Е, а также методом иммунохемилюминесцентного анализа определена концентрация витамина D. Для беременных с избыточной массой тела уровень витаминов измерялся трехкратно в 10–12, 20–22, 30–32 недели, для группы контроля – однократно. Статистический анализ проведен с помощью прикладных программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel, для оценки данных с распределением, отличным от нормального, определяли медиану (Me), значения межквартильного интервала Q1–Q3 с применением U-критерия Манна – Уитни. Значимое различие принято как $p < 0,05$. Исследование про-

ведено в соответствии с этическими принципами, регламентированными Хельсинской декларацией, получена положительная экспертная оценка Локального этического комитета Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (от 20.09.2022 № 196).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования в каждом триместре беременности установлен уровень жирорастворимых витаминов в сыворотке крови беременных с избыточной массой тела (табл. 1).

Таблица 1

Уровень жирорастворимых витаминов в основной группе исследования в динамике

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр		p ¹ /p ²
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Витамин А, мкг/мл	0,47	0,40–0,58	0,45	0,40–0,57	0,53	0,45–0,63	0,613/0,141
Витамин Е, мкг/мл	6,03	5,40–7,64	5,20	4,30–5,83	5,79	5,47–7,44	0,002/1,0
Витамин D, нг/мл	16,55	10,77–21,13	16,58	9,49–21,35	22,11	14,60–31,11	0,956/0,003

Примечание: p¹ – статистическое различие между беременными I и II триместров; p² – статистическое различие между беременными II и III триместров. Составлено авторами.

В результате анализа установлено, что медианная концентрация витаминов А и Е соответствует физиологическому уровню, а витамина D ниже рекомендуемого предела (30–100 нг/мл).
Отмечено снижение содержания витаминов во II по отношению к I триместру и последующий подъем их уровня к III триместру. Уровень витамина А не показал статистически значимого различия медианного между триместрами (p¹ = 0,613, p² = 0,141), однако

содержание витамина Е снижается во II по сравнению с I триместром (5,20 мкг/мл против 6,03 мкг/мл, p¹ = 0,002). Следует отметить особый статус витамина D: в I и II триместрах его показатель находится в границах дефицита (менее 20 нг/мл), в III триместре отмечается рост сывороточного 25(ОН)D в 1,3 раза по сравнению с предыдущими периодами беременности и составляет 22,11 нг/мл (p² = 0,003), при этом его уровень по-прежнему остается недостаточным (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка содержания витаминов между исследуемыми группами

Показатель	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 30		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Витамин А, мкг/мл	0,49	0,41–0,58	0,49	0,39–0,58	0,576
Витамин Е, мкг/мл	5,6	4,90–6,20	5,91	5,32–6,38	0,069
Витамин D, нг/мл	18,63	11,98–22,81	24,41	16,60–31,11	0,005

Примечание: p – статистическое различие между беременными основной и контрольной групп. Составлено авторами.

Медианная концентрация витаминов Е и D ниже в группе беременных с избыточной массой тела по сравнению с контролем, при этом витамин Е без статистически значимого различия (5,6 мкг/мл против 5,91 мкг/мл, p = 0,069), а витамин D с достоверной разницей (24,41 нг/мл против 18,63 нг/мл, p = 0,005). В значении показателя витамина А межгруппового различия не установлено.

Обращает внимание низкий уровень витамина D в обеих группах, его содержание находится в границах дефицитного состояния у женщин с повышенным ИМТ и недостаточности у пациенток с нормальной массой тела, в целом не достигая физиологических значений у беременных обеих групп (табл. 3).

Таблица 3

Распределение беременных с избыточной массой тела по степени обеспеченности витаминами

Период	Витамин А, мкг/мл		Витамин Е, мкг/мл		Витамин D, нг/мл		
	< 0,34	0,34–0,88	< 5,1	5,1–19,4	< 20	20–30	> 30
I триместр	1/4,3 %	22/95,7 %	2/8,6 %	21/91,4 %	15/65,3 %	7/30,4 %	1/4,3 %
II триместр	1/4,3 %	22/95,7 %	10/43,5 %	13/56,5 %	15/65,3 %	8/34,7 %	0
III триместр	1/4,3 %	22/95,7 %	1/4,3 %	22/95,7 %	9/39,1 %	10/43,5 %	4/17,4 %

Примечание: составлено авторами.

Анализируя обеспеченность жирорастворимыми витаминами пациенток основной группы, отмечено, что у 95,7 % беременных достаточный уровень витамина А в течение беременности. Более чем 90 % пациенток демонстрируют оптимальное содержание витамина Е в I и III триместрах со снижением у 43,5 %

женщин в середине беременности. Значимые колебания уровня витамина D регистрируются у беременных с избыточной массой тела. Так, две трети (65,3 %) в I и II триместрах и 39,1 % в III триместре находятся в границах дефицитного состояния. Недостаточное содержание холекальциферола зарегистрировано

у 30,4–43,5 % женщин. И только к III триместру в основной группе исследования 17,4 % пациенток достигают физиологически оптимального уровня 25(OH)D.

Для выработки профилактических мероприятий по снижению риска осложнений беременности, вызванных оксидантным стрессом, необходимо изучение статуса антиоксидантов А и Е, витамина D на протяжении беременности. Выявление снижения уровня витаминов А и Е ниже физиологического значения может расцениваться как биомаркер риска развития таких осложнений, как преждевременные роды, синдром задержки развития плода [17]. При этом ряд ученых отмечают связь между высоким содержанием антиоксидантов материнской сыворотки и их протективной ролью в предотвращении такого осложнения беременности, как гестационный сахарный диабет [18]. Витамин А в границах физиологических значений необходим в течение беременности, при этом как его дефицит, так и повышенный уровень влияют на риск развития осложнений у плода, потребность в нем увеличивается во второй половине беременности [19]. Результаты некоторых исследований указывают на корреляцию потребления витамина А матерью и состоянием ее здоровья, качества грудного молока и показателями здоровья ребенка [20].

В нашем исследовании уровень витамина А незначительно изменяется у пациенток с избыточной массой тела, отсутствует значимое межгрупповое отличие, и преимущественное большинство женщин основной группы обеспечены им в достаточном количестве на протяжении всей беременности.

Исследованиями установлено, что уровень витамина Е в сыворотке крови женщин был статистически более низким в группе с неблагоприятным исходом беременности по сравнению с контрольной группой, в которой не отмечено осложнений для матери и новорожденного – SMD = 4,44 (95 %), ДИ (2,44–6,43), $p < 0,001$ [21], также концентрация витамина Е была значительно ниже у женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) по сравнению со здоровыми беременными (MD: -0,10; 95 % ДИ: [-0,15, -0,05]), при этом на содержание витамина Е не влияло различие ИМТ – (MD: 0,03; 95 % ДИ: [-0,08, 0,013]). Кроме того, было отмечено значительное снижение витамина Е в третьем триместре беременности у женщин с ГСД (MD: -0,09; 95 % ДИ: [-0,12, -0,06]) [22].

Нами отмечено отсутствие статистического различия уровня витамина Е между группами исследования, однако установлено снижение медианной концентрации во II триместре у женщин с избыточной массой тела. В. Н. Серов и соавт. (2010 г.) указывают на повышенную потребность в витамине Е в III триместре в связи необходимостью компенсации провоспалительного эффекта, возникающего под действием свободно-радикальных процессов [19]. В нашем исследовании более 95 % пациенток были обеспечены витамином Е на физиологическом уровне к концу беременности.

Дефицит витамина D – это проблема мирового уровня. Сочетание догестационной ИМТ или ожирения и вынашивание беременности в экстремальных условиях циркумполярного региона усугубляет дефицитный статус витамина D у беременных. Динамика концентрации этого микронутриента

связана с течением гестации. По данным Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.), следует, что в III триместре с началом кальцификации скелета повышается потребность в кальции, что приводит к повышенной выработке 25(OH)D почками матери и плацентой [23]. Также дополнительным отрицательным фактором является отсутствие у преимущественного большинства пациенток информации о состоянии собственного статуса витамина D, его исследование не проводилось также и на прегравидарном этапе.

Нами установлена недостаточность холекальциферола с преобладанием дефицитного состояния в первой половине беременности в обеих группах. И несмотря на его рост к III триместру этот показатель не достигает оптимального уровня для беременных – 30–100 нг/мл.

Совокупность факторов, таких как беременность, ожирение или повышенная масса тела, вынашивание беременности в условиях проживания в высоких широтах составляет повышенный риск осложнений беременности. Для таких пациенток прием витамина D является неотъемлемой мерой профилактики. Исследования показывают, что прием 1 600 МЕ витамина D беременными с ожирением обеспечил повышение его уровня к 35–37-й неделе беременности по сравнению с исходным уровнем, при этом 98 % участвовавших женщин достигли показатель 50 нмоль/мл [24]. Также у беременных женщин с избыточным весом и ожирением прием 800 МЕ витамина D по сравнению с 400 МЕ значительно повышает уровень сывороточного 25(OH)D, обеспечивая достижение оптимальной величины у большинства женщин в контрольной группе [25–27].

Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность: клинические рекомендации» (2020 г.) прием витамина D в дозе 400 МЕ необходим беременным групп высокого риска, но также рассматривается возможность использования дозировки 2 000–4 000 МЕ, особенно для жительниц северных регионов. Основным критерием выбора дозы витамина D является достижение концентрации циркулирующего 25(OH)D на уровне не менее 40 нг/мл [27–28].

С целью уточнения соблюдения врачебных рекомендаций по приему витаминно-минеральных комплексов мы провели анкетирование беременных, в результате которого выяснилось, что витаминные препараты в 1-й половине беременности принимали менее половины пациенток с повышенным ИМТ. В том числе данный факт подтвердил установленное нами снижение концентрации витаминов к середине беременности, что не противоречит данным других исследований [29, 30]. Рост уровня жирорастворимых витаминов во второй половине беременности возможен за счет повышения комплаентности пациенток к приему витаминно-минеральных комплексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у беременной догестационной избыточной массы тела, проживание в экстремальных условиях северной территории требует обеспечения контроля со стороны акушеров-гинекологов за соблюдением полноценного рациона питания, до-

полнительного приема витамина D, контроля его уровня на этапе прегравидарной подготовки и, при необходимости, во время гестации. Доза витамина D должна обеспечивать компенсированное состояние, сывороточный уровень 25(OH)D не ниже 30–40 нг/мл.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакоева Н. В. Особенности питания жителей Севера: обзор литературы // Экология человека. 2018. № 11. С. 20–22.
2. Попов А. Д., Зуевская Т. В., Чёрная Е. Е. и др. Ожирение и дефицит массы тела как предикторы гестационной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21, № 4. С. 122–126.
3. Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Шмаков Р. Г. и др. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 88–96.
4. Шелудько В. С., Каспарова А. Э., Коваленко Л. В. и др. Причины привычной потери беременности у женщин в субарктическом регионе России: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 6. С. 13–21.
5. Mannaerts D., Faes E., Cos P. et al. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function // PLoS One. 2018. Vol. 13, no. 9. P. e0202919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202919>.
6. Chiarello D. I., Abad C., Rojas D. et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2020. Vol. 1866, no. 2. P. 165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.12.005>.
7. Jauniaux E., Burton G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2016. Vol. 45, no. 8. P. 775–785. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>.
8. Gulcin I. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview // Archives of Toxicology. 2020. Vol. 94, no. 3. P. 651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.
9. Hussain T., Murtaza G., Metwally E. et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy // Mediators of Inflammation. 2021. Vol. 2021, no. 1. P. 9962860. <https://doi.org/10.1155/2021/9962860>.
10. Matsubasa T., Uchino T., Karashima S. et al. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by Urinary 8-OHdG // Free Radical Research. 2002. Vol. 36, no. 2. P. 189–193. <https://doi.org/10.1080/10715760290006510>.
11. Scholl T. O., Stein T. P. Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome // Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2001. Vol. 10, no. 3. P. 182–185. <https://doi.org/10.1080/jmf.10.3.182.185-10>.
12. Махова А. А., Ших Е. В., Хайтович Е. Д. Микронутриентная поддержка: влияние на течение беременности и состав грудного молока // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 3. С. 114–123.
13. Mansur J. L., Oliveri B., Giacoia E. et al. Vitamin D: Before, during and after pregnancy: Effect on neonates and children // Nutrients. 2022. Vol. 14, no. 9. P. 1900. <https://doi.org/10.3390/nu14091900>.
14. Захарова И. Н., Мальцев С. В., Зубков В. В. и др. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3, № 3. С. 174–181.
15. Lo T.-H., Wu T.-Y., Li P.-C. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes // Tzu Chi

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

REFERENCES

1. Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. Feeding habits of the Northerners (literature review). *Human Ecology*. 2018;(11):20–22. (In Russ.).
2. Popov A. D., Zuevskaya T. V., Chernaya E. S. et al. Obesity and body weight deficiency as predictors of gestational hypertension and cardiovascular disease. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2020;21(4):122–126. (In Russ.).
3. Lipatov I. S., Tezikov Y. V., Shmakov R. G. et al. Pregnancy is a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of physiological gestation. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):88–96. (In Russ.).
4. Sheludko V. S., Kasparova A. E., Kovalenko L. V. et al. Factors associated with recurrent pregnancy loss in the Subarctic Region: A literature review. *Human Ecology*. 2020;(6):13–21. (In Russ.).
5. Mannaerts D., Faes E., Cos P. et al. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202919>.
6. Chiarello D. I., Abad C., Rojas D. et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(2):165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.12.005>.
7. Jauniaux E., Burton G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2016;45(8):775–785.
8. Gulcin I. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*. 2020;94(3):651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.
9. Hussain T., Murtaza G., Metwally E. et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators of Inflammation*. 2021;2021(1):9962860. <https://doi.org/10.1155/2021/9962860>.
10. Matsubasa T., Uchino T., Karashima S. et al. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG. *Free Radical Research*. 2002;36(2):189–193. <https://doi.org/10.1080/10715760290006510>.
11. Scholl T. O., Stein T. P. Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2001;10(3):182–185. <https://doi.org/10.1080/jmf.10.3.182.185-10>.
12. Makhova A. A., Shikh E. V., Khaytovich E. D. Micronutrient support: its effect on pregnancy and the breast milk composition. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3): 114–123. (In Russ.).
13. Mansur J. L., Oliveri B., Giacoia E. et al. Vitamin D: Before, during and after pregnancy: Effect on neonates and children. *Nutrients*. 2022;14(9):1900. <https://doi.org/10.3390/nu14091900>.
14. Zakharova I. N., Maltsev S. V., Zubkov V. V. et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: State-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(3):174–181. (In Russ.).
15. Lo T.-H., Wu T.-Y., Li P.-C. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Tzu Chi Medical Journal*. 2019;31(4):201–206. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_32_19.

- Medical Journal. 2019. Vol. 31, no. 4. P. 201–206. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_32_19.
16. Tamblyn J. A., Hewison M., Wagner C. L. et al. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface // *Journal of Endocrinology*. 2015. Vol. 224, no. 3. P. R107–R121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
 17. Lyu Y., Wang G., Sun Z. et al. The association of maternal fat-soluble antioxidants in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study // *Nutrition & Diabetes*. 2022. Vol. 12, no. 1. P. 49. <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00227-x>.
 18. Kerver J. M., Holzman C. B., Tian Y. et al. Maternal serum antioxidants in mid pregnancy and risk of preterm delivery and small for gestational age birth: Results from a prospective pregnancy cohort // *Journal of Women's Health*. 2021. Vol. 30, no. 9. P. 1233–1242. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8722>.
 19. Серов В. Н. Торшин И. Ю., Громова О. А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать – плацента – плод // *Гинекология*. 2010. Т. 12, № 6. С. 24–34.
 20. Gannon B. M., Jones C., Mehta S. Vitamin A requirements in pregnancy and lactation // *Current Developments in Nutrition*. 2020. Vol. 4, no. 10. P. nzaa142. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa142>.
 21. Wang S., Shi M., Zhou L. et al. Correlation of vitamin E level during pregnancy with maternal and neonatal health outcomes: A meta-analysis and systematic review // *American Journal of Translational Research*. 2023. Vol. 15, no. 6. P. 3838–3845.
 22. Sharifipour F., Abedi P., Ciahkal S. F. et al. Serum vitamin E level and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *The Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020. Vol. 19, no. 2. P. 1787–1795. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00582-5>.
 23. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации. 2015. URL: <https://goo.su/C9eYU> (дата обращения: 15.11.2024).
 24. Harreiter J., Mendoza L. C., Simmons D. et al. Vitamin D3 supplementation in overweight/obese pregnant women: No effects on the maternal or fetal lipid profile and body fat distribution – A secondary analysis of the multicentric, randomized, controlled vitamin D and lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI) // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, no. 18. P. 3781. <https://doi.org/10.3390/nu14183781>.
 25. Ku C. W., Lee A. J. W., Oh B. et al. The effect of vitamin D supplementation in pregnant women with overweight and obesity: A randomised controlled trial // *Nutrients*. 2023. Vol. 16, no. 1. P. 146. <https://doi.org/10.3390/nu16010146>.
 26. Alhomaïd R. M., Mulhern M. S., Strain J. et al. Maternal obesity and baseline vitamin D insufficiency alter the response to vitamin D supplementation: A double-blind, randomized trial in pregnant women // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 114, no. 3. P. 1208–1218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab112>.
 27. Ших Е. В., Махова А. А., Сизова Ж. М. и др. Витамин D в профилактике осложнений беременности и заболеваний у детей первого года жизни // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021. Т. 20, № 5. С. 114–123.
 28. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies – 2018 Update // *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 1–21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>.
 29. Tamblyn J. A., Hewison M., Wagner C. L. et al. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *Journal of Endocrinology*. 2015;224(3):R107–R121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
 30. Lyu Y., Wang G., Sun Z. et al. The association of maternal fat-soluble antioxidants in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Nutrition & Diabetes*. 2022;12(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00227-x>.
 31. Kerver J. M., Holzman C. B., Tian Y. et al. Maternal Serum Antioxidants in Mid Pregnancy and Risk of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Birth: Results from a Prospective Pregnancy Cohort. *Journal of Women's Health*. 2021;30(9):1233–1242. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8722>.
 32. Gromova O. A., Serov V. N., Torshin T. J. Trimestral approach to appointment of vitamino-mineral complexes on the basis of the regular analysis of the biological importance of vitamins and microelements in system “mother–placenta–fetus”. *Gynecology*. 2010;12(6):24–34. (In Russ.).
 33. Gannon B. M., Jones C., Mehta S. Vitamin A requirements in pregnancy and lactation. *Current Developments in Nutrition*. 2020;4(10):nzaa142. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa142>.
 34. Wang S., Shi M., Zhou L. et al. Correlation of vitamin E level during pregnancy with maternal and neonatal health outcomes: A meta-analysis and systematic review. *American Journal of Translational Research*. 2023;15(6):3838–3845.
 35. Sharifipour F., Abedi P., Ciahkal S. F. et al. Serum vitamin E level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(2):1787–1795. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00582-5>.
 36. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: Clinical Recommendations. 2015. URL: <https://goo.su/C9eYU> (accessed: 15.11.2024). (In Russ.).
 37. Harreiter J., Mendoza L. C., Simmons D. et al. Vitamin D3 supplementation in overweight/obese pregnant women: No effects on the maternal or fetal lipid profile and body fat distribution – A secondary analysis of the multicentric, randomized, controlled vitamin D and lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI). *Nutrients*. 2022;14(18):3781. <https://doi.org/10.3390/nu14183781>.
 38. Ku C. W., Lee A. J. W., Oh B. et al. The effect of vitamin D supplementation in pregnant women with overweight and obesity: A randomised controlled trial. *Nutrients*. 2023;16(1):146. <https://doi.org/10.3390/nu16010146>.
 39. Alhomaïd R. M., Mulhern M. S., Strain J. et al. Maternal obesity and baseline vitamin D insufficiency alter the response to vitamin D supplementation: a double-blind, randomized trial in pregnant women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;114(3):1208–1218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab112>.
 40. Shikh E. V., Makhova A. A., Sizova Zh. M. et al. The role of vitamin d in the prevention of pregnancy complications and childhood diseases in the first year of life. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(5):114–123. (In Russ.).
 41. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. et al. Vitamin D Supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies – 2018 update. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:1–21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>.
 42. Gromova O. A., Torshin I. Y., Tetruashvili N. K. et al. On the prospects of using vitamins and minerals in the prevention of

29. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К. и др. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности // Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 12–22.
30. Макарова С. Г., Коденцова В. М., Ладодо О. Б. и др. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 156–164.
- early pregnancy losses. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(4):12–22. (In Russ.).
30. Makarova S. G., Kodentsova V. M., Ladodo O. B. et al. Micronutrient status of a pregnant woman: Deficiency-associated risks and correction methods. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(5):156–164. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

С. В. Яковенко – аспирант, декан.

В. И. Корчин – доктор медицинских наук, профессор.

Е. А. Угорелова – заведующий лабораторией клинической биохимии и иммунологии, врач клинической лабораторной диагностики.

ABOUT THE AUTHORS

S. V. Yakovenko – Postgraduate, Dean.

V. I. Korchin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

E. A. Ugorelova – Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry and Immunology, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics.

ПСОРИАЗ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В АРСЕНАЛЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

Евгения Викторовна Павлова^{1✉}, Елена Николаевна Ефанова²,
Ирина Владимировна Улитина³

^{1,3}Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер, Сургут, Россия

²Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹e_v_pavlova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7276-8412>

²efanova_en@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

³glavr@kvdsurgut.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9873-1378>

Аннотация. В статье описаны клинические случаи применения противовоспалительного генно-инженерного биологического препарата нетакимаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом с длительностью заболевания от 7 до 30 лет, непрерывно-рецидивирующим течением кожного процесса, отсутствием ответа на базисную терапию, в том числе фотохимиотерапию. Лечение препаратом нетакимаб пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения с тенденцией к прогрессированию кожного процесса и потенциально неблагоприятным прогнозом позволило достичь во всех описанных случаях полного регресса высыпаний.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерные биологические препараты, ГИБП, нетакимаб, генно-инженерная биологическая терапия, индекс PASI, ИЛ-17

Шифр специальности: 3.1.23. Дерматовенерология.

Для цитирования: Павлова Е. В., Ефанова Е. Н., Улитина И. В. Псориаз – современные возможности генно-инженерной биологической терапии в арсенале дерматовенеролога // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 50–55. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-7>.

Clinical case

PSORIASIS: CURRENT POSSIBILITIES OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY IN ARSENAL OF DERMATOVENEROLOGIST

Evgeniya V. Pavlova^{1✉}, Elena N. Efanova², Irina V. Ulitina³

^{1,3}Surgut Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Surgut, Russia

²Surgut State University, Surgut, Russia

¹e_v_pavlova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7276-8412>

²efanova_en@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

³glavr@kvdsurgut.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9873-1378>

Abstract. The article presents clinical cases of using anti-inflammatory genetically engineered biological drug Netakimab in patients with severe and moderate psoriasis with the disease duration from 7 to 30 years, continuous recurrent course of the skin process, lack of response to baseline therapy, including photochemotherapy. Treatment with Netakimab in patients with psoriasis of moderate and severe course with a tendency to progression and potentially unfavourable prognosis allowed to achieve complete regression of rashes in all described cases.

Keywords: psoriasis, genetically engineered biological drugs, GEBD, netakimab, genetically engineered biological therapy, PASI index, IL-17.

Code: 3.1.23. Dermatovenereology.

For citation: Pavlova E. V., Efanova E. N., Ulitina I. V. Psoriasis: Current possibilities of genetically engineered biological therapy in arsenal of dermatovenerologist. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):50–55. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-7>.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (от др.-греч. ψώρα – зуд, зудная болезнь) – хроническое мультифакториальное, иммуноассоциированное заболевание, которое характеризуется нарушением дифференцировки кератиноцитов и их ускоренной пролиферацией, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми вовлечением в патологический процесс придатков кожи и опорно-двигательного аппарата [1].

Согласно данным Международной федерации псориазных ассоциаций (The International Federation of Psoriasis Associations – IFPA), псориаз можно считать самым распространенным хроническим кожным заболеванием. Во всем мире им страдают около 128 млн людей. Самая высокая заболеваемость отмечается в Западной Европе и Скандинавии. Серия научных исследований, проведенных в Европе, США, Австралии, подтвердила, что псориаз по-прежнему более распространен у представителей европеоидной расы в сравнении с другими. Менее распространен дерматоз среди представителей негроидной и монголоидной рас. Странами с наибольшим количеством больных псориазом являются: Индия – 10,1 млн, США – 7,8 млн, Китай – 6,1 млн, Бразилия – 4,2 млн; страны Западной Европы: Германия – 2,8 млн, Франция – 2,1 млн, Италия – 2 млн [2, 3]. Среди детей у девочек псориаз встречается чаще, чем у мальчиков. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [4].

В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, распространенность псориаза в 2021 г. составила 243,7 случая заболевания на 100 тыс. населения; заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения с ежегодным приростом 0,3–0,5 % [1]. По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость впервые выявленным псориазом в 2022 г. в ХМАО-Югре составила 419,4 на 100 тыс. населения.

Несмотря на то, что о псориазе научному сообществу известно не одно столетие, этиология дерматоза до конца не изучена. Следуя последним литературным данным, патогенез псориаза рассматривается как весьма сложный иммунный каскад с вовлечением врожденной и адаптивной иммунной системы, при этом важную роль в развитии псориаза играют провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ) ИЛ-12, 23, интерферон-гамма (ИФН-γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, которые являются молекулами, передающими сигнал между клетками. ИЛ-17 рассматривается как основной высокоспецифичный цитокин, принимающий непосредственное участие в развитии и хронизации псориаза, целенаправленно оказывает стимулирующее влияние на кератиноциты, вызывая основные клинические проявления дерматоза [5, 6]. Следовательно, ИЛ-17 является так называемой терапевтической мишенью.

Этот научный аспект лег в основу передовых и прогрессивных технологий, применяемых в разработке принципиально новых противовоспалительных препаратов, объединенных общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Их применение за счет таргетного (англ. target – цель, мишень) действия на сигнальные пути позволило значительно повысить эффективность и результативность терапии псориаза [7–9].

Одним из препаратов вышеупомянутой группы является наталимаб, разработанный отечественными учеными, прошедший успешные клинические испытания и официально зарегистрированный для применения в Российской Федерации. Согласно официальной инструкции наталимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А (ИЛ-17А), находящийся непосредственно в тканях или в крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th 17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th 17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), факторов роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и различных хемокинов. Показаниями к применению являются лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Цель – представить опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приведены несколько клинических примеров, наглядно отражающих успешный опыт применения ГИБП наталимаб в БУ «Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер» (БУ «СККВД»). Под наблюдением находилось 3 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, всесезонной формой, с длительностью заболевания от 7 до 30 лет. Положительной динамики от получаемой базисной терапии, включая фотохимиотерапию, у данных пациентов практически не отмечалось, что значительно снижало качество жизни и служило предпосылкой к неблагоприятному прогнозу и усугублению течения кожного процесса. От всех больных получено добровольное информированное согласие на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета Сургутского государственного университета на публикацию материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай 1. Пациент А., 37 лет, считал себя больным с 2017 г. Начало заболевания связывал с психоэмоциональным стрессом. Неоднократно получал курсы амбулаторного и стационарного лечения в БУ «СККВД» на регулярной основе. Состоит на диспансерном учете по поводу псориаза с 2020 г. Стойкого и длительного положительного эффекта от амбулаторного и стационарного лечения за последние несколько лет не отмечал. Получал базисную

терапию, включая фототерапию, фотохимиотерапию. На момент осмотра патологический кожный процесс носил распространенный характер. Локализовался преимущественно на коже ладонной поверхности кистей с переходом на межпальцевые складки и частично на тыльную поверхность кистей, на коже подошвенной поверхности стоп в виде инфильтрированных слившихся бляшек застойного синюшного

оттенка, на поверхности обрывки эпидермиса, серебристо-белые чешуйки (рис. 1а, б). Ногтевые пластины кистей, стоп не изменены. Псориаз триада положительная. Пациент был подавлен, склонен к депрессии, постоянно носил на руках перчатки. Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) до лечения – 7,2; после лечения – 0,0.



а



б

Рис. 1. Пациент А. Фото до начала лечения препаратом нетакимаб: а) высыпания на коже стоп; б) высыпания на коже кистей
Примечание: фото авторов.

52

Спустя 2 месяца терапии препаратом нетакимаб наблюдался полный регресс высыпаний (PASI 100) (рис. 2а, б). Пациент продолжил лечение,

отметил абсолютное изменение жизни и повышение ее качества.



а



б

Рис. 2. Пациент А. Фото через 2 месяца лечения препаратом нетакимаб: а) высыпания на коже стоп; б) высыпания на коже кистей
Примечание: фото авторов.

Клинический случай 2. Пациентка Б. 44 года, считала себя больной с 2001 г., начало заболевания связывала с эмоциональными стрессами. Периодически получала курсы амбулаторного лечения у дерматовенеролога г. Когалыма, стационарное лечение в БУ «СККВД» с временным улучшением. Выраженное обострение наблюдалось в феврале 2022 г., после чего наметилась стойкая тенденция к ухуд-

шению кожного процесса в виде его распространения. Отмечала незначительный положительный и очень кратковременный эффект (не более 1 месяца) на фоне получаемой базисной терапии. Эпизодов полного регресса высыпаний не отмечала за последние 5 лет. На момент осмотра локально: патологический кожный процесс носил распространенный характер (рис. 3). Локализовался на коже волосистой

части головы в затылочной области, на коже лба, на коже верхних конечностей по разгибательной и медиальной поверхности предплечий с переходом на кожу тыла кистей и фаланг пальцев, на коже нижних конечностей в большей степени в области коленных суставов и голеней. На коже туловища в области живота, верхней трети спины отмечались

множественные милиарные, лентикулярные папулы, бляшки с выраженной инфильтрацией серебристо-белым шелушением на поверхности, застойно-красного цвета (рис. 3в). Ногтевые пластины кистей, стоп не изменены. Псориазическая триада положительная. Других высыпаний на коже и слизистых нет (PASI 29,8).



Рис. 3. Пациентка Б. Фото до начала лечения препаратом нетакимаб:
а) высыпания на коже предплечий; б) высыпания на коже голеней; в) высыпания на коже лица
Примечание: фото авторов.

Через 1 месяц терапии препаратом нетакимаб наблюдался выраженный регресс высыпаний (PASI 8,9) (рис. 4а–в). Пациентка продолжает лечение,

на данный момент отмечается полный регресс высыпаний (PASI 0,0).



Рис. 4. Пациентка Б. Фото через 1 месяц лечения препаратом нетакимаб:
а) высыпания на коже предплечий; б) высыпания на коже голеней; в) высыпания на коже лица
Примечание: фото авторов.

Клинический случай 3. Пациентка К., 66 лет, считает себя больной на протяжении 30 лет. Начало заболевания связывает с эмоциональными стрессами, когда впервые появились высыпания на коже разгибательной поверхности локтевых суставов, сопровождающиеся зудом. Состоит на диспансерном учете у врача-дерматовенеролога с 2020 г. За последние 4 г. полной ремиссии кожного процесса не отмечала. За период 2019 г. зарегистрировано 5 случаев госпи-

тализаций в круглосуточный стационар БУ «СККВД» по поводу псориаза, в 2020 г. – 3 госпитализации, в 2021 и 2022 гг. – по 2 госпитализации. Кроме того, регулярно получала амбулаторное лечение у дерматовенеролога. Положительный эффект от стационарного лечения кратковременный, практически отсутствовал межрецидивный период на фоне получаемой базисной терапии. На момент осмотра патологический кожный процесс носил распространен-

ный характер, был локализован на коже волосистой части головы в затылочной области, на коже верхних конечностей по разгибательной и медиальной поверхности с переходом на кожу тыла кистей и фаланг пальцев, на коже нижних конечностей в большей степени в области коленных суставов и голеней. На коже туловища в области живота, верхней трети

спины отмечались множественные милиарные, лентикулярные папулы, местами бляшки без выраженной склонности к периферическому росту с серебристо-белым шелушением на поверхности (рис. 5а, б). Псориагическая триада положительная. Других высыпаний на коже и слизистых нет. Индекс PASI до лечения 45,6.



а



б

Рис. 5. Пациентка К. Фото до начала лечения препаратом нетакимаб:

а) высыпания на коже верхних конечностей; б) высыпания на коже верхних и нижних конечностей, спины

Примечание: фото авторов.

Через 1 месяц терапии препаратом нетакимаб наблюдался значительный регресс высыпаний (рис. 6а, б). Пациентка продолжила лечение по рекомендованной

инструкцией схеме, на данный момент отмечается полный регресс высыпаний (PASI 0,0).



а



б

Рис. 6. Пациентка К. Фото через 1 месяц после лечения препаратом нетакимаб:

а) высыпания на коже верхних конечностей и живота; б) высыпания на коже верхних и нижних конечностей, спины

Примечание: фото авторов.

Приведенные примеры подтверждают клиническую эффективность генно-инженерного биологического препарата нетакимаб в лечении псориаза среднетяжелого и тяжелого течения с тенденцией к прогрессированию кожного процесса и потенциально неблагоприятным прогнозом, позволяя достичь полного регресса высыпаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая формирование психоэмоционального дистресса у больных псориазом и выраженного нарушения качества жизни, для пациентов чрезвычайно важным является достижение состояния «чистой кожи» [10]. В условиях урбанизированного Севера с большим количеством неблагоприятных климати-

ческих факторов течение псориаза у большинства пациентов приобретает неконтролируемый, упорно рецидивирующий характер. Появление и внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов позволяет достигать состояния полной ремиссии даже при тяжелых формах псориаза и предотвращает инвалидизацию пациентов с псориатической болезнью. Конечно, существуют риски ускользания эффекта от биологических препаратов (в том числе и нетакимаба), развития инфекционных осложнений и пр., однако их применение под постоянным и тща-

тельным наблюдением врача-дерматовенерологакратно снижает эти риски и делает их контролируемыми. Перспективным направлением является ведение федерального реестра пациентов с псориазом, получающим терапию ГИБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2 (дата обращения: 01.10.2024).
2. Jacob C., Meier F., Neidhardt K. et al. Epidemiology and costs of psoriatic arthritis in Germany – A retrospective claims data analysis // *Value in Health*. 2016. Vol. 19, no. 7. P. A566. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.1268>.
3. Tollefson M. M., Crowson C. S., McEvoy M. T. et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. Vol. 62, no. 6. P. 979–987. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>.
4. Man M.-Q., Man G., Elias P. M. Could psoriasis be preventable? // *Dermatologica Sinica*. 2015. Vol. 33, no. 4. P. 243–244. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.03.004>.
5. Псориаз. Современный подход к терапии // *Opinion Leader*. 2020. № 10. С. 86–87. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44070319> (дата обращения: 01.10.2024).
6. Потекаев Н. Н., Жукова О. В., Артемьева С. И. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориатической ониходистрофии // *Медицинский совет*. 2020. № 12. С. 64–70.
7. Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 4. С. 479–485.
8. Свечникова Е. В., Жуфина С. Е. Современный взгляд на лечение псориатической болезни. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения // *Медицинский совет*. 2022. Т. 16, № 6. С. 216–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>.
9. Сарсур Ш. Х. Р., Руднева Н. С. Возможности биологической терапии при псориазе // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022. № 4. С. 13–20.
10. Ассоциация «Путь к здоровью». Все о псориазе. URL: <https://псориазрегион.рф/aboutus/membership/ifpa/> (дата обращения: 01.10.2024).

REFERENCES

1. Psoriasis: klinicheskie rekomendatsii. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2 (accessed: 01.10.2024). (In Russ.).
2. Jacob C., Meier F., Neidhardt K. et al. Epidemiology and costs of psoriatic arthritis in Germany – A retrospective claims data analysis. *Value in Health*. 2016;19(7):A566.
3. Tollefson M. M., Crowson C. S., McEvoy M. T. et al. Incidence of psoriasis in children: A population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(6):979–987. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>.
4. Man M.-Q., Man G., Elias P. M. Could psoriasis be preventable? *Dermatologica Sinica*. 2015;33(4):243–244. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.03.004>.
5. Psoriasis. Sovremenny podhod k terapii. *Opinion Leader*. 2020;(10):86–87. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44070319> (accessed: 01.10.2024). (In Russ.).
6. Potekaev N. N., Zhukova O. V., Artemyeva S. I. Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy. *Medical Council*. 2020;(12):64–70. (In Russ.).
7. Kruglova L. S., Khotko A. A., Pomazanova M. Yu. Innovative domestic product – a new era of psoriasis therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):479–485. (In Russ.).
8. Svechnikova E. V., Zhufina S. E. A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis. *Medical Council*. 2022;16(6):216–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>. (In Russ.).
9. Sarsur Sh. Kh. R., Rudneva N. S. Possibilities of psoriasis biological therapy. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022;(4):13–20. (In Russ.).
10. The International Federation of Psoriasis Associations. URL: <https://псориазрегион.рф/aboutus/membership/ifpa/> (accessed: 01.10.2024). (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. В. Павлова – заместитель главного врача по медицинской части, врач-дерматовенеролог.

Е. Н. Ефанова – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог амбулаторно-поликлинического отделения.

И. В. Улитина – главный врач.

ABOUT THE AUTHORS

E. V. Pavlova – Deputy Chief Physician for the Medical Department, Dermatovenerologist.

E. N. Efanova – Candidate of Sciences (Medicine), Dermatovenerologist of Hospital's Outpatient Department.

I. V. Ulytina – Chief Medical Officer.



ВЛИЯНИЕ ОПИСТОРХОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ХОЗЯИНА

Владимир Леонидович Янин¹, Яна Александровна Карпова²,
Юлия Геннадьевна Заикина³, Жаксылык Туранович Ибраев⁴,
Юлия Викторовна Алексеева⁵

^{1,2,3,4,5}Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

¹vl.yanin@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2798-2060>

²ya.karpova@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7338-2670>

³ug.zaikina@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8091-9831>

⁴ibraevgt@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1696-9265>

⁵uv.alekseeva@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3351-7122>

Аннотация. Проведен анализ научных публикаций в базах данных eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, PubMed с глубиной поиска 10 лет по проблеме влияния гельминтозов на гепатобилиарную систему у млекопитающих и на сперматогенез окончательного хозяина.

Ключевые слова: гельминтоз, описторхоз, сперматогенез

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Финансирование: госзадание по теме: «Влияние описторхозной инвазии материнского организма на эмбриональный морфогенез органов мочеполовой системы и генеративный потенциал потомства», рег. номер 2023-227-15.

Для цитирования: Янин В. Л., Карпова Я. А., Заикина Ю. Г., Ибраев Ж. Т., Алексеева Ю. В. Влияние описторхозного поражения печени на мужскую репродуктивную систему окончательного хозяина // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 56–62. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-8>.

Review article

EFFECT OF OPISTHORCHIASIS LIVER DAMAGE ON MALE REPRODUCTIVE SYSTEM OF FINAL HOST

Vladimir L. Yanin¹, Yana A. Karpova², Yulia G. Zaikina³,
Zhaksylyk T. Ibraev⁴, Yuliya V. Alekseeva⁵

^{1,2,3,4,5}Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

¹vl.yanin@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2798-2060>

²ya.karpova@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7338-2670>

³ug.zaikina@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8091-9831>

⁴ibraevgt@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1696-9265>

⁵uv.alekseeva@hmgma.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3351-7122>

Abstract. The analysis of scientific publications on the impact of helminthic diseases on the hepatobiliary system in mammals and on the spermatogenesis of the final host was carried out. The search was conducted in databases eLIBRARY.RU, CyberLeninka, PubMed. The search depth was 10 years.

Keywords: helminthiasis, opisthorchiasis, spermatogenesis

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

Funding: the article is made within the state assignment on the topic “Vliyanie opistorkhozhnoi invazii materinskogo organizma na embrionalnyy morfogenez organov mochepolovoi sistemy i generativnyy potentsial potomstva” (No. 2023-227-15).

For citation: Yanin V. L., Karpova Ya. A., Zaikina Yu. G., Ibraev Zh. T., Alekseeva Yu. V. Effect of opisthorchiasis liver damage on male reproductive system of final host. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):56–62. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-8>.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение гепатобилиарной системы разного генеза у млекопитающих, в том числе в ходе гестации обуславливает структурно-функциональные нарушения репродуктивной системы, снижение генеративного потенциала у окончательного хозяина и потомства первого поколения [1].

Гельминтозы – заболевания животных и человека, вызываемые паразитическими червями. Гельминты могут паразитировать во многих органах и тканях, что вызывает нарушения их структуры и функции, а также структурно-функциональные изменения органов, не являющихся «мишенью» для паразита.

Паразитогами, представляющими значительную угрозу здоровью человека и имеющими глобальное распространение, являются трематодозы и прежде всего заболевания, обусловленные представителями семейства *Opisthorchiidae* видами *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*), *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*, паразитирующими в протоках органов гепатопанкреатобилиарного комплекса [2].

Еще в 1930 г. академик К. И. Скрябин предложил рассматривать описторхоз как серьезную санитарную и социально-экономическую проблему [3]. Описторхоз представляет собой природно-очаговое заболевание, наиболее крупные природные очаги которого располагаются в Евразии в бассейне реки Меконг, где в Таиланде, Лаосе, Вьетнаме, Кампучии этим паразитом поражено до 10 млн человек [4]. В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрировано свыше 11 000 случаев, и высокая заболеваемость зарегистрирована в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре [2, 5].

Несмотря на распространенность описторхоза и значительное количество населения, пораженного этим паразитозом, сведений о влиянии описторхозного поражения гепатобилиарной системы у человека и млекопитающих на мужскую половую систему недостаточно.

Цель – оценить по данным литературы влияние описторхозного поражения печени на половую систему окончательного хозяина, структурно-функциональные характеристики мужских половых желез, сперматогенез и гомоногенез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ публикаций в электронных библиотеках eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, базе данных PubMed и др. с использованием ключевых слов: трематоды, *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis sinensis*, описторхоз, семенник, яичко, сперматогенез. Глубина поиска составила 10 лет. Исследования по теме статьи были утверждены комитетом по этике БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Трематодозные инвазии характеризуются поражением органов гепатопанкреатобилиарного комплекса, иных органов, риском канцерогенеза, гестационными девиациями [6–14].

В динамике патогенеза описторхоза выделяют острую и хроническую фазы. Острый описторхоз – это реактивные изменения организма на инвазию па-

разита в протоки *hepar* и *pancreas* в течение нескольких недель [15].

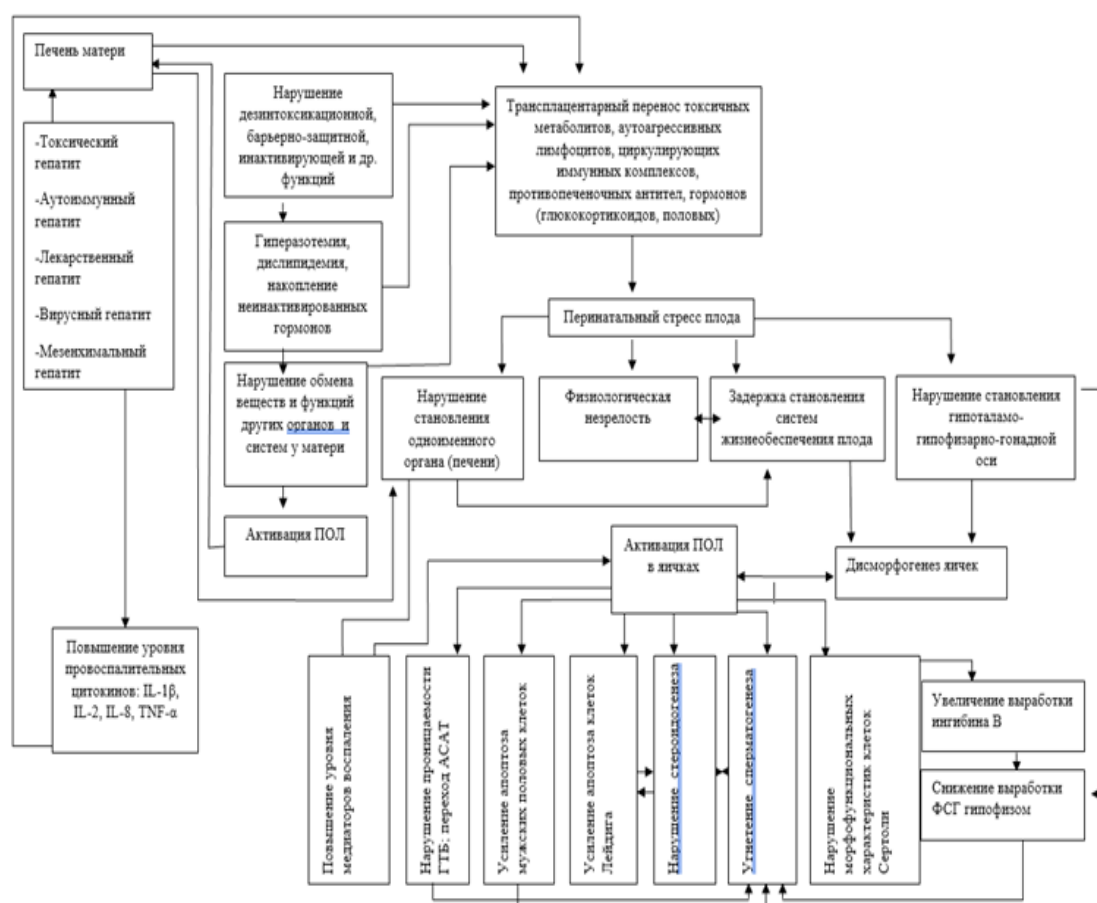
Хроническая фаза – хронический описторхоз длится до нескольких лет. Длительное паразитирование обуславливает изменения в печени и поджелудочной железе и в органах, не являющихся специфическими «мишенями» для паразита (почки, сердце, головной мозг, легкие, соединительная ткань и др.). Это может быть результатом дистантного воздействия комплекса биологически активных веществ, обозначаемых термином «экскреторно-секреторный продукт» (ЭСП, секретом) мариты трематоды. Секретом или его компоненты могут поступать в кровь окончательного хозяина через эрозии, возникающие в стенках желчных и панкреатических протоков в результате механического воздействия гельминта. Циркулируя в крови, компоненты секрета могут оказывать влияние на органы, не являющиеся специфическими «мишенями» для паразита. В секрете входят соединения, секреторируемые и экскретируемые паразитом, и его метаболиты [7, 16–20].

Максимальные изменения при описторхозе реализуются в печени, поджелудочной железе, желчном пузыре и проявляются в форме пролиферативного холангита, холангиоэктазии и холангиофиброза, камнеобразования в желчном пузыре, холестаза, дистрофии и гибели печеночных клеток [9, 16, 19, 21–25]. При этом, по мнению многочисленных исследований, увеличивается риск развития панкреатических опухолей (холангиокарциномы, аденокарциномы) [7, 18, 26, 27].

В миокарде обнаруживаются дистрофия кардиомиоцитов, пролиферация фибробластов, разрастание соединительной ткани [28]. В бронхолегочной системе описторхоз ассоциирован с гранулематозом, эозинофильной инфильтрацией, метаплазией эпителия, склерозом с интерстицией, интерстициальной пневмонией, отягощением хронической обструктивной болезни легких, прогрессированием склероза бронхиол [29]. В почках выявляется гломерулосклероз [30–33].

Установлено, что поражение органов гепатобилиарной системы непаразитарного – токсического, аутоиммунного, лекарственного, вирусного, мезенхимального генезов – у самок экспериментальных животных обуславливает нарушение у потомства сперматогенеза, структурно-функциональных характеристик клеток Сертоли и клеток Лейдига, секреции андрогенов и гонадотропинов. Выявляются антиматеринские антитела, нарастает уровень дисбаланса цитокинов, активизируется апоптоз половых клеток. Непаразитарное поражение гепатобилиарной системы материнского организма обуславливает снижение фертильности потомства, преобладание нефертильных эпидидимальных сперматозоидов, изменение структуры помётов 1 и 2-го поколения [1].

Предложена интегральная схема патогенеза (рис.) нарушений мужской половой системы у потомства, рожденного от самок экспериментальных животных с поражениями органов гепатобилиарного комплекса разного генеза [1]. Предполагается перенос комплекса токсических метаболитов, аутоагрессивных лимфоцитов, иммунных комплексов и антител, гормонов, возникающих в результате поражения печени, через плацентарный барьер и воздействие на эмбрион и плод.



цев и протока эпидидимис, в сустентоцитах, клетках сперматогенного эпителия, интерстиции, что может расцениваться как способность элементов секрета проникать через гематотестикулярный барьер. В яичках выявлены склеротические процессы с атрофией интерстициальных эндокриноцитов и поддерживающих клеток [39].

Сперматогенез – стадийный процесс пролиферации, мейоза, дифференцировки половых клеток с системой белковых регуляторов. Установлено, что цитокины IL-1альфа, IL-1бета и IL-1га контролируют сперматогенез [44]. Повышение уровня тестикулярного IL-6 может повлиять на мужскую фертильность, играть роль в защите тканей яичек [38, 41].

Для описторхоза *O. viverrini* характерен высокий уровень продукции моноклеарми крови IL-6 [7, 19, 26], при этом установлено, что IL-6 участвует в регуляции сперматогенеза [45].

Оценивая в существующей доступной литературе информацию, следует признать недостаточность сведений по указанной проблеме. Вместе с тем, есть данные о способности продуктов воспалительных процессов непаразитарного генеза проникать че-

Несмотря на широкое распространение паразитозов, в том числе описторхоза, сведения о влиянии паразитов в целом и паразитарного, описторхозного поражения печени, в частности на половую систему окончательного хозяина (плотоядные млекопитающие, человек) весьма ограничены.

На фоне паразитарного поражения печени *Fasciola hepatica* выявлены нарушения сперматогенеза (дистрофия сперматогенного эпителия, агглютинация спермиев), дистрофия и склеротические изменения в семенниках. Введение экспериментальным животным белкового экстракта нематоды *Anisakis simplex* обуславливает состояние паразитарной кастрации (ослабление, прекращение сперматогенеза). При аскаридозе у мужчин наблюдаются изменения структурно-функциональных характеристик спермиев и эякулята [34–37].

Белки 14-3-3s распространены у эукариот, участвуют в регуляции метаболизма, изучены у ряда паразитических гельминтов. Эти белки выявлены у *O. viverrini* в секретоме, наиболее сильная экспрессия наблюдалась в семенниках, сперматоцитах, что предполагает их роль в сперматогенезе, заметная экспрессия обнаружена на тегументе паразита, поверхности холангиоцитов желчных протоков, что указывает на их роль во взаимодействии хозяина и паразита [40].

При суперинвазионном описторхозе выявлены скопления в виде гранул и конгломератов метаболитов марит в стенках семенных извитых каналь-

рез один из эффективных гисто-гематических барьеров (гемато-плацентарный барьер) и, как следствие, влиять на генеративный потенциал эмбрионов и плодов и впоследствии на потомства 1 и 2-го поколения [1]. Кроме того, имеются данные о накоплении компонентов секрета описторхов в компонентах мужской половой системы [39]. В процессе паразитарного описторхозного поражения печени выделяется спектр биологически активных веществ (белки секрета, гемозоин, медиаторы воспаления) [19],

часть из которых может поступать в кровь окончательного хозяина, преодолевать гемато-тестикулярный барьер и влиять на реализацию генеративной и эндокринной функций мужских половых желез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сизоненко М. Л. Роль хронических экспериментальных поражений гепатобилиарной системы матери различного генеза в нарушении морфофункционального становления мужской репродуктивной системы потомства : автореф. дис. ... д-р мед. наук. Челябинск, 2015. 313 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : государственный доклад. М., 2023. URL: <https://goo.su/WeH3ztl> (дата обращения: 01.12.2024).
3. Ромашова Е. Н. Трематоды и трематодозы диких и домашних плотоядных Центрального Черноземья : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Воронеж, 2016. 195 с.
4. Dao T. T. H., Bui T. V., Abatih E. N. et al. Opisthorchis viverrini infections and associated risk factors in a lowland area of Binh Dinh Province, Central Vietnam // *Acta Tropica*. 2016. Vol. 157. P. 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.01.029>.
5. Стрежнев И. А. Описторхоз: эпидемиология и факторы, влияющие на его распространение // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. Приложение. 2023. Т. 13, № 2. С. 159–161.
6. Афтаева Л. Н., Мельников В. Л., Никольская М. В. Описторхоз в аспекте тяжелых осложнений // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. № 4. С. 160–172.
7. Бибик О. И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения: обзор и анализ проблемы // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14, № 4. С. 38–49.
8. Бычков В. Г., Лазарев С. Д., Хадиева Е. Д. и др. Морфологические изменения билиарной системы при суперинвазионном описторхозе // Клиническая морфология. 2018. Т. 7, № 1. С. 19–24.
9. Бычков В. Г., Хадиева Е. Д., Зуевский В. П. и др. Закономерности канцерогенеза на фоне суперинвазионного описторхоза // Тюменский медицинский журнал. 2015. Т. 17, № 3. С. 11–13.
10. Ковширина А. Е., Федорова О. С., Ковширина Ю. В. и др. Анализ эпидемиологических исследований взаимосвязи холангиокарциномы и печеночных трематодозов // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 1. С. 150–159.
11. Edwards S. W., Spofford E. M., Price Ch. et al. Opisthorchiasis-induced cholangiocarcinoma: How innate immunity may cause cancer // *Advances in Parasitology*. 2018. Vol. 101. P. 149–176. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2018.05.006>.
12. Промоторова Е. Ю. Экология карповых рыб бассейна нижнего Иртыша : моногр. Тамбов : Юком, 2019. 80 с.
13. Симакова А. В., Бабкина И. Б., Бабкин А. М. Роль в промысле карповых рыб–носителей метациркарий *Opisthorchis felinus* в бассейне Средней Оби // Биологическое разнообразие: изучение, сохранение, восстановление, рациональное использование : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., 27–30 мая 2020 г., г. Керчь. Симферополь. : Типография «Ариал», 2020. С. 445–449.

REFERENCES

1. Sizonenko M. L. Rol khronicheskikh eksperimentalnykh porazheniy hepatobiliarnoy sistemy materi razlichnogo geneza v narushenii morfofunktsionalnogo stanovleniya muzhskoy reproduktivnoy sistemy potomstva. Extended abstract of Doctoral (Medicine) Thesis. Chelyabinsk; 2015. 313 p. (In Russ.).
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Moscow; 2023. URL: <https://goo.su/WeH3ztl> (accessed: 01.12.2024). (In Russ.).
3. Romashova E. N. Trematody i trematodozy dikikh i domashnikh plotoyadnykh Tsentralnogo Chernozemya. Extended abstract of Cand. Sci. (Biology) Thesis. Voronezh; 2016. 195 p. (In Russ.).
4. Dao T. T. H., Bui T. V., Abatih E. N. et al. Opisthorchis viverrini infections and related risk factors in a low-lying area of Binh Dinh Province, Central Vietnam. *Acta Tropica*. 2016;157:151–157. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.01.029>.
5. Strezhnev I. A. Opistorkhoz: epidemiologiya i faktory, vliyayushchie na ego rasprostranenie. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ" (rehabilitation, doctor and health)*. 2023;13(2):159–161. (In Russ.).
6. Aftaeva L. N., Melnikov V. L., Nikol'skaya M. V. Opisthorchiasis in aspect of aftereffects of illness. *University Proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2018;(4):160–172. (In Russ.).
7. Bibik O. I. Opisthorchosis is a topical health problem (problem overview and analysis). *Russian Journal of Parasitology*. 2020;14(4):38–49. (In Russ.).
8. Bychkov V. G., Lazarev S. D., Khadieva E. D. et al. Morphological changes of the biliary system in superinvasive opisthorchiasis. *Clinical and experimental morphology*. 2018;7(1):19–24. (In Russ.).
9. Bychkov V. G., Khadieva E. D., Zuevskiy V. P. et al. Regularities of carcinogenesis against the background of a superinvasive opisthorchiasis. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;17(3):11–13. (In Russ.).
10. Kovshirina A. E., Fedorova O. S., Kovshirina Y. V. et al. Association between cholangiocarcinoma and liver flukes: Review of epidemiological studies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):150–159. (In Russ.).
11. Edwards S. W., Spofford E. M., Price Ch. et al. Opisthorchiasis-induced cholangiocarcinoma: How innate immunity may cause cancer. *Advances in Parasitology*. 2018;101:149–176. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2018.05.006>.
12. Promotorova E. Yu. Ekologiya karpovykh ryb basseyna nizhnego Irtysha. Monograph. Tambov: Konsaltingovaya kompaniya Yukom; 2019. 80 p. (In Russ.).
13. Simakova A. V., Babkina I. B., Babkin A. M. The role of cyprinid fish – carriers of metacercariae opisthorchis felinus, in the fishery of the middle. In: *Proceedings of the 2nd International Research-to-Practice Conference "Biologicheskoe raznoobrazie: izuchenie, sokhranenie, vosstanovlenie, ratsionalnoe ispolzovanie"*, 27–30 May, 2020, Kerch. Simeropol; 2020. p. 445–449. (In Russ.).

14. Бабкин А. М. *Opisthorchis felinus* у рыб семейства Cyprinidae в бассейне Средней Оби : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2023. 156 с.
15. Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и хроническим описторхозом: обзор литературы // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 1. С. 79–92.
16. Воробьев В. И., Карбышева Н. В., Матрос О. И. и др. Вторичные дислиппротеинемии при хроническом описторхозе // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3, № 30. С. 37–42.
17. Беляева М. И., Мefодьев В. В., Степановка Т. Ф. Саморегуляция паразито-хозяйных отношений при описторхозной инвазии // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней : сб. науч. работ. Тюмень : Принт, 2017. 170 с.
18. Косырева А. Н., Бакштановская И. В., Степанова Т. Ф. и др. Биохимические показатели метаболических процессов у больных хроническим описторхозом с наличием генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию остеопороза // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т. 11, № 5. С. 58–63.
19. Львова М. Н. Экспериментальное исследование патогенеза описторхоза, вызванного трематодой *Opisthorchis felinus* : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2020. 150 с.
20. Морозов Е. Н. Перспективы применения методов молекулярной паразитологии в мониторинге за социально значимыми паразитами : автореф. дис. ... д-р биол. наук. М., 2016. 189 с.
21. Варданян Т. С. Диагностика и лечение механической желтухи при описторхозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2017. 125 с.
22. Онищенко С. В. Описторхозный папиллит большого сосочка двенадцатиперстной кишки: патогенетические механизмы, лечебно-диагностический алгоритм (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... д-р мед. наук. М., 2019. 45 с.
23. Косаренко Е. С., Зуевская Т. В., Романченко С. С. и др. Аутоиммунный гепатит на фоне описторхозной инвазии: клинический случай // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. № 2. С. 68–73.
24. Лиско О. Б., Кузнецов В. И., Ляпина Е. П. и др. Описторхоз как триггер желчекаменной болезни // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : сб. тр. XII ежегод. Всерос. интернет-конгресса по инфекционным болезням. М., 2020. С. 129–130.
25. Николаева В. Д. Хирургическая патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны при описторхозе // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. 2021. Т. 1, № 1. С. 35–39.
26. Кальгина Г. А., Степанова К. Б., Степанова Т. Ф. и др. Показатели иммунной системы у людей с хроническим описторхозом в сочетании с вирусными гепатитами В и С // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней : сб. науч. работ, г. Тюмень. Тюмень : Принт, 2017. С. 53–57.
27. Райн В. Ю., Персидский М. А., Малахова Е. В. и др. Прекурсоры рака поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза // Медицинская наука и образование Урала. 2021. Т. 22, № 1. С. 118–121.
28. Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и хроническим описторхозом: обзор литературы // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 1. С. 79–92.
14. Babkin A. M. *Opisthorchis felinus* u ryb semeystva Cyprinidae v basseyne Sredney Obi. Extended abstract of Cand. Sci. (Biology) Thesis. Tomsk; 2023. 156 p. (In Russ.).
15. Fedorova M. G., Komarova E. V., Tsyplikhin N. O. Some features of the pathogenesis and pathomorphology of organs in various diseases associated with acute and chronic opisthorchiasis (A review of literature). *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;(1):79–92. (In Russ.).
16. Vorobyov R. I., Karbysheva N. V., Matros O. I. et al. Secondary dyslipoproteinemias in chronic opisthorchiasis. *Medical alphabet*. 2017;3(30):37–42. (In Russ.).
17. Belyaeva M. I., Mefodyev V. V., Stepanovka T. F. Samoregulyatsiya parazitov-khozyainnykh otnosheniy pri opistorkhoznoy invazii. In: *5th Collection of scientific articles dedicated to the 95th anniversary of the establishment of the State Sanitary and Epidemiological Department of Russia "Vazhneyshie voprosy infektsionnykh i parazitarnykh bolezney"*. Tyumen: Print; 2017. 170 p. (In Russ.).
18. Kosyrev A. N., Bakshantovskaya I. V., Stepanova T. F. et al. Metabolic biochemical parameters in chronic opisthorchiasis patients with genetic polymorphisms associated with osteoporosis susceptibility. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):58–63. (In Russ.).
19. Lvova M. N. Eksperimentalnoe issledovanie patogeneza opistorkhoza, vyzvannogo trematodoy *Opisthorchis felinus*. Extended abstract of Cand. Sci. (Biology) Thesis. Novosibirsk; 2020. 150 p. (In Russ.).
20. Morozov E. N. Perspektivy primeneniya metodov molekulyarnoy parazitologii v monitoringe za sotsialno znachimymi parazitami. Extended abstract of Doctoral (Biology) Thesis. Moscow; 2016. 189 p. (In Russ.).
21. Vardanyan T. S. Diagnostics and treatment of obstructive jaundice at chronic opisthorchiasis. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Tver; 2017. 125 p. (In Russ.).
22. Onishchenko S. V. Opistorkhozniy papillit bolshogo sosochka dvenadtsatiperstnoy kishki: patogeneticheskie mekhanizmy, lechebno-diagnosticheskiy algoritm (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie). Extended abstract of Doctoral (Medicine) Thesis. Moscow; 2019. 45 p. (In Russ.).
23. Kosarenko E. S., Zuevskaya T. V., Romanchenko S. S. et al. Difficulties in the diagnostics of atypical carcinoid of the lung with metastases to the ovaries. *Far East Medical Journal*. 2020;(2):68–73. (In Russ.).
24. Lisko O. B., Kuznetsov V. I., Lyapina E. P. et al. Opistorkhoz kak trigger zhelchekamennoy bolezni. In: *Proceedings of the 12th annual All-Russian International Internet Congress "Infektsionnye bolezni v sovremennom mire: epidemiologiya, diagnostika, lechenie i profilaktika"*. Moscow; 2020. p. 129–130. (In Russ.).
25. Nikolaeva V. D. Surgical pathology of the organs of hepatopancreatobiliary zone in opisthorchiasis. *Vestnik operativnoy khirurgii i topograficheskoy anatomii*. 2021;1(1):35–39. (In Russ.).
26. Kalgina G. A., Stepanova K. B., Stepanova T. F. et al. Pokazатели immunnoy sistemy u lyudey s khronicheskim opistorkhozom v sochetanii s virusnymi gepatitami B i C. In: *5th Collection of scientific articles dedicated to the 95th anniversary of the establishment of the State Sanitary and Epidemiological Department of Russia "Vazhneyshie voprosy infektsionnykh i parazitarnykh bolezney"*. Tyumen: Print; 2017. p. 53–57 (In Russ.).
27. Rayn V. Yu., Persidskiy M. A., Malakhova E. V. et al. Precursors of pancreatic cancer against the background of chronic opisthorchiasis. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021;22(1):118–121. (In Russ.).
28. Fedorova M. G., Komarova E. V., Tsyplikhin N. O. Some features of pathogenesis and pathomorphology of organs in various diseases associated with acute and chronic opisthorchiasis

29. Черногорюк Г. Э., Рослякова Е. П., Шепелева Е. Г. и др. Эозинофилы и бронхиальная обструкция при ХОБЛ в сочетании с хронической инвазией *Opisthorchis felinus* // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 270.
30. Капушчак Я. К., Тумашев Р. А. Механизмы развития почечной недостаточности у хомячков *M. auratus* в динамике хронического экспериментального описторхоза // Гены и клетки : материалы VII молодеж. конф. по молекулярной и клеточной биологии 2020 г., г. Новосибирск. Институт цитологии СО РАН, 2020. Т. 15, № 53. С. 92–93.
31. Сайдашева Э. М., Биктимиров Т. Р. Морфометрия клубочков почки при экспериментальном описторхозе // Научный медицинский вестник Югры. 2017. № 1. С. 48–49.
32. Тумашев Р. А., Капушчак Я. К., Запарина О. В. Исследование динамики поражения печени и почек при хронической инфекции описторхоза // МНСК–2019. Медицина : материалы 57-й Междунар. науч. конф. 14–19 апреля 2019 г., г. Новосибирск. Новосибирск : Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2019. С. 58.
33. Сидельникова А. А. Ионные изменения крови при описторхозе в эксперименте // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2019. № 20. С. 580–584.
34. Красникова Е. В., Сивкова Т. Н. Влияние соматического экстракта *Fasciola hepatica* на состояние семенников лабораторных животных // Естественные и математические науки в современном мире. 2015. № 27. С. 172–176.
35. Красникова Е. В., Сивкова Т. Н., Шураков С. А. Кариопатическое действие биопрепарата *Bacillus subtilis* 12В на состояние сперматогенного эпителия животных при воздействии гельминтов // Российский паразитологический журнал. 2016. № 1. С. 91–97.
36. Лазарева О. И., Сивкова Т. Н., Татарникова Н. А. и др. Изменения в семенниках лабораторных мышей под воздействием соматического экстракта *Anisakis simplex* // Пермский аграрный вестник. 2016. № 4. С. 117–120.
37. Shin E.-H., Im T.-K., Park Y.-K. et al. Fecundity reduction of BALB/c mice after survival from lethal *Neodiplostomum seoulense* infection // *Parasitology Research*. 2016. Vol. 115, no. 5. P. 2051–2059. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-4949-x>.
38. Мазуров В. И., Беляева И. Б., Самигуллина Р. Р. и др. Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 8. С. 22–30.
39. Гарчук И. В., Леонтьев И. Г., Шидин В. А. и др. Репродуктивное здоровье мужчин с суперинвазионным описторхозом. Сообщение II – показатели тестометрического исследования // Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов : материалы IX Терапевт. форума, 29–30 ноября 2017 г., Тюмень : Айвекс, 2017. С. 39–40.
40. Kafle A., Puchadapirom P., Plumworasawat S. et al. Identification and characterization of protein 14-3-3 in carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* // *Journal of Parasitology*. 2017. Vol. 66, no. 4. P. 426–431. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.10.021>.
41. Гарчук И. В., Бычков В. Г., Зиновьева А. В. и др. Морфология яичка и семявыводящих путей на фоне суперинвазионного описторхоза // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 60–60а.
42. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines // *Cold spring Harbor. Perspectives in Biology*. 2018. Vol. 10, no. 2. P. a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.
43. Zaporowska-Stachowiak I., Springer M., Stachowiak K. et al. Interleukin-6 family of cytokines in cancers // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2024. Vol. 44, no. 2. P. 45–59. <https://doi.org/10.1089/jir.2023.0103>.
- (a review of literature). *University Proceedings. Volga region. Medical Sciences*. 2022;(1):79–92. (In Russ.).
29. Chernogoryuk G. E., Roslyakova E. P., Shepeleva E. G. et al. Eosinophils and bronchial obstruction in patients with COPD and chronic *opisthorchis felinus* infection. *Modern problems of science and education*. 2016;(6):270. (In Russ.).
30. Kapushchak Ya. K., Tumashev R. A. Mechanisms of time-dependent kidney failure development in chronic opisthorchiasis on *M. Auratus* hamster model. In: *Proceedings of 7th Young Scientists Conference on Molecular and Cell Biology "Genes & Cells"*, 2020. Novosibirsk: Institute of cytology and genetics. 2020;15(S3):92–93. (In Russ.).
31. Saydasheva E. M., Biktimirov T. R. Morfometriya klubochkov pochki pri eksperimentalnom opistorkhoz. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry*. 2017;(1):48–49. (In Russ.).
32. Tumashev R. A., Kapushchak Ya. K., Zaparina O. V. Issledovanie dinamiki porazheniya pecheni i pochk pri khronicheskoy infektsii opistorkhoza. In: *Proceedings of the 57th International Scientific Conference "MNSK–2019. Meditsina"*, April 14–19, 2019, Novosibirsk. Novosibirsk: Novosibirsk State University; 2019. p. 58. (In Russ.).
33. Sidelnikova A. A. Ion changes in blood during opisthorchiasis in experiment. *Theory and practice of parasitic disease control*, 2019;(20):580–584. (In Russ.).
34. Krasnikova E. V., Sivkova T. N. Impact of fasciola hepatica somatic extract inoculation to condition of laboratory animals testes. *Estestvennye i matematicheskie nauki v sovremennom mire*. 2015;(27):172–176. (In Russ.).
35. Krasnikova E. V., Sivkova T. N., Shurakov S. A. Caryopathic effect of bio-preparation bacillus subtilis 12B on the status of spermatogenic epithelium of animals infected with helminths. *Russian Journal of Parasitology*. 2016;(1):91–97. (In Russ.).
36. Lazareva O. I., Sivkova T. N., Tatarnikova N. A. et al. Changes in the testes of laboratory mice under the influence of somatic extract *Anisakis simplex*. *Perm Agrarian Journal*. 2016;(4):117–120. (In Russ.).
37. Shin E.-H., Im T.-K., Park Y.-K. et al. Fecundity reduction of BALB/c mice after survival from lethal *Neodiplostomum seoulense* infection. *Parasitology Research*. 2016;115(5):2051–2059. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-4949-x>.
38. Mazurov V. I., Belyaeva I. B., Samigullina R. R. et al. The involvement of interleukin 6 in the formation of pathogenetic mechanisms of immuno-inflammatory diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(8):22–30. (In Russ.).
39. Garchuk I. V., Leontiev I. G., Shidin V. A. et al. Reproductivnoe zdorovie muzhchin s superinvazionnym opistorkhozom. Soobshchenie II–pokazateli testometricheskogo issledovaniya. In: *Proceedings of the 9th Therapeutic forum "Aktualnye voprosy diagnostiki i lecheniya naibolee rasprostranennykh zabolevaniy vnutrennikh organov"*, 29–30 November, 2017. Tyumen. Tyumen: Ayveks; 2017. p. 39–40. (In Russ.).
40. Kafle A., Puchadapirom P., Plumworasawat S. et al. Identification and characterization of protein 14-3-3 in the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*. *Journal of Parasitology*. 2017;66(4):426–431. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.10.021>.
41. Garchuk I. V., Bychkov V. G., Zinovyeva A. V. et al. Morphology of testis and seminal tract in superinvasive opisthorchiasis. *Morphology*. 2016;149(3):60–60a. (In Russ.).
42. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold spring Harbor. Perspectives in Biology*. 2018;10(2):a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.
43. Zaporowska-Stachowiak I., Springer M., Stachowiak K. et al. Interleukin-6 family of cytokines in cancers. *Journal of Interferon*

44. Демяшкин Г. А., Коган Е. А., Ходжаян А. Б. и др. Влияние интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β и IL-1 γ на развитие мужских гамет в норме и при гипосперматозе // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 2. С. 379–382.
45. Chen Y., Wang J., Zhang Q. et al. Microcystin-leucine arginine exhibits immunomodulatory roles in testicular cells resulting in orchitis // *Environmental Pollution*. 2017. Vol. 229. P. 964–975. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.07.081>.
44. Demyashkin G. A., Kogan E. A., Khodzhayan A. B. et al. Influence of interleukines IL-1 α , IL-1 β and IL-1 γ on development of male gamete in norm and hypospermatogenesis. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):379–382. (In Russ.).
45. Chen Y., Wang J., Zhang Q. et al. Microcystin-leucine arginine exhibits immunomodulatory roles in testicular cells resulting in orchitis. *Environmental Pollution*. 2017;229:964–975. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.07.081>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

В. Л. Янин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, биологии и патологической анатомии.

Я. А. Карпова – кандидат ветеринарных наук, доцент.

Ю. Г. Заикина – старший преподаватель.

Ж. Т. Ибраев – аспирант.

Ю. В. Алексеева – кандидат биологических наук, преподаватель.

ABOUT THE AUTHORS

V. L. Yanin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Histology, Biology and Pathological Anatomy Department.

Ya. A. Karpova – Candidate of Sciences (Veterinary), Docent.

Yu. G. Zaikina – Senior Lecturer.

Zh. T. Ibraev – Postgraduate.

Yu. V. Alekseeva – Candidate of Sciences (Biology), Lecturer.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ – НОВАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ И ИХ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ И ГЕМОСТАЗЕ

Татьяна Евгеньевна Кисина^{1✉}, Надежда Александровна Воробьева²

^{1,2}Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

¹myiya@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2781-1180>

²nadejdav0@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Аннотация. Цель – провести обзор научной литературы в базах данных PubMed и КиберЛенинка с глубиной поиска 10 лет по ключевым словам: нетоз, нейтрофильные ловушки, нейтрофильные гранулоциты, тромбоциты, инфламасома, коронавирусная инфекция, посвященный анализу фагоцитарной активности нейтрофилов, механизмов образования внеклеточных ловушек, их функции и роли в воспалении, связи с патогенезом гемостаза, роли нейтрофильных ловушек в физиологии, патогенезе заболеваний, инфекционном процессе при COVID-19. В свете последних научных данных и во многом вследствие пандемии COVID-19 произошел пересмотр связи воспаления и иммунного ответа с гемостазом и тромбообразованием, ключевыми клетками этой связи оказались нейтрофилы и их внеклеточные ловушки.

Ключевые слова: нейтрофильные ловушки, нетоз, COVID-19, иммунотромбоз, гемостаз, воспаление, врожденный иммунитет

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Кисина Т. Е., Воробьева Н. А. Внеклеточные ловушки – новая функция нейтрофилов и их роль в воспалении и гемостазе // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 63–74. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.

Review article

EXTRACELLULAR TRAPS: A NEW FUNCTION OF NEUTROPHILS AND THEIR ROLE IN INFLAMMATION AND HEMOSTASIS

Tatyana E. Kisina^{1✉}, Nadezda A. Vorobyeva²

^{1,2}North State Medical University, Arkhangelsk, Russia

¹myiya@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2781-1180>

²nadejdav0@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Abstract. The aim of the article is to review the scientific literature in PubMed and CyberLeninka databases with a search depth of 10 years using the following keywords: neutrophil extracellular traps, neutrophil granulocytes, platelets, inflammasome, coronavirus infection. Phagocytic activity of neutrophils, mechanisms of extracellular trap formation, their functions and roles in inflammation, connections with pathogenesis of hemostasis, roles of neutrophil traps in physiology, pathogenesis of diseases, infectious process in COVID-19 are discussed. The COVID-19 pandemic, along with new scientific evidence, has prompted a re-evaluation of the link between inflammation and immune response, hemostasis and thrombosis. This reevaluation has highlighted neutrophils and their extracellular traps as crucial cells in this connection.

Keywords: Neutrophil extracellular traps, NETs, COVID-19, immunothrombosis, hemostasis, inflammation, innate immunity

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Kisina T. E., Vorobyeva N. A. Extracellular traps: a new function of neutrophils and their role in inflammation and hemostasis. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):63–74. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) являются клетками первой (неспецифической) линии защиты организма от инфекций. От фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов зависит эффективность элиминации возбудителя. Патогены должны быть уничтожены быстро, чтобы не допустить их размножения, поэтому эти клетки должны реагировать на внедрившийся патоген активно и сильно.

В ходе активации нейтрофилов при инфекционных и иных воспалительных процессах выделяются активные формы кислорода (АФК), они играют важную роль в защитных, неспецифических иммунных механизмах организма [1]. При метаболическом или «кислородном» взрыве в клетке увеличивается концентрация никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), который подвергается окислению НАДФН-оксидазой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы с глубиной поиска 10 лет в базах данных PubMed и КиберЛенинка о нейтрофильных фагоцитах, механизмах образования внеклеточных ловушек, их функции и роли в воспалении, связи с патогенезом гемостаза, роли нейтрофильных ловушек в физиологии, патогенезе заболеваний и инфекционном процессе при COVID-19 по ключевым словам: нетоз, нейтрофильные ловушки, нейтрофильные гранулоциты, тромбоциты, инфламасома, коронавирусная инфекция и др. Исследования по теме статьи были утверждены комитетом по этике ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате литературного поиска обобщена и представлена актуальная информация о функциях нейтрофильных гранулоцитов и образовании ими нейтрофильных ловушек. Получены сведения о роли внеклеточных ловушек в физиологии, патогенезе заболеваний, инфекционном процессе, при COVID-19. Особое внимание заслуживает участие клеток неспецифического иммунного ответа во взаимосвязи воспаления и тромбообразования, представлены факты, прямо доказывающие связь системы врожденного иммунитета и системы гемостаза.

Нейтрофилы помимо поглощения и киллинга бактерий характеризуются другой важной функцией: они сами являются мощными продуцентами иммунорегуляторных веществ – цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-12, PAF, IFN γ), с помощью которых активируются и вовлекаются в борьбу с возбудителем новые клетки, прибывшие в очаг воспаления [2]. Поскольку нейтрофилы являются преобладающим типом клеток в поврежденных и воспаленных тканях, растворимые медиаторы, выделяемые ими, играют ключевую роль в формировании микроокружения и моделировании специфического антигензависимого ответа. Нарушение функции НГ может приводить к неадекватной активации эффекторов адаптивного иммунного ответа и развитию патологических состояний, угрожающих жизни и здоровью пациентов [3].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает образование нейтрофилами сетчатых структур, состоящих из ядерного хроматина

и гранул антимикробных протеинов, названных нейтрофильными внеклеточными ловушками (neutrophil extracellular traps – NETs), или сетками. Кроме ключевой роли нейтрофилов, как клеток неспецифической иммунной защиты, нейтрофильные ловушки могут играть роль в аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит и псориаз, а также при других патофизиологических состояниях неинфекционной природы – нарушении гемостаза, атеросклероз, диабет, васкулиты и рак, и даже заживление ран и периодонтиты [4].

Распознавание инфекционного микроокружения нейтрофилами. На поверхностной мембране клетки нейтрофильного гранулоцита, на мембранах эндосом и внутри цитоплазмы находятся специальные рецепторы против компонентов патогенов – паттерн-ассоциированные рецепторы (PRRs), распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs). Рецепторы распознавания паттерна связываются с набором консервативных молекулярных компонентов инфекционных агентов. Именно с этого взаимодействия начинается каскад событий развития воспаления. PRRs являются по сути первыми «сенсорами» для патогенов, для каждого компонента которых имеются рецепторы [5, 6]. Последующие события включают разнообразные сигнальные пути внутри нейтрофила, они определяют «размах и силу» адаптивного ответа. Примером чрезмерного ответа на распознавание паттернов патогенов является цитокиновый шторм – выброс большого количества провоспалительных медиаторов.

В ответ на стимулы от рецепторов PRR, например, при бактериальных или вирусных инфекциях, в цитоплазме клеток врожденного иммунитета, в том числе в нейтрофильных гранулоцитах образуются протеиновые комплексы макромолекул – инфламасомы (от англ. *inflammation* – воспаление), в образовании которых принимают участие различные Nod-подобные рецепторы (NLRs). Инфламасомы представляют собой цитозольные полипротеиновые комплексы и играют важную роль в запуске каскада воспаления с образованием провоспалительных цитокинов: IL-1 β и IL-18 [6].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки. Нейтрофильные внеклеточные ловушки – это сетчатые структуры, состоящие из ДНК-гистоновых комплексов и белков, выбрасываемых активированными нейтрофилами. Впервые ловушки, как новая форма антимикробной неспецифической защиты, были открыты V. Brinkmann и соавт. [7]. В первой публикации о ловушках в журнале Science в 2004 г. авторы писали: «Нейтрофилы поглощают и убивают бактерии, когда их антимикробные гранулы сливаются с фагосомой. Мы же описываем, что при активации нейтрофилы выбрасывают содержимое гранул и хроматин, которые превращаются во внеклеточные нити, связывающие грамположительные и грамотрицательные бактерии».

Центральным событием нетоза – процесса, при котором нейтрофилы выбрасывают ловушки, является разворачивание нуклеосомы и цитруллинирование гистонов. Изображения и описание некоторых методов визуализации нейтрофильных ловушек приведены в табл.

Ссылки на изображение нейтрофильных ловушек, выявленных с помощью разных техник визуализации

Описание методики визуализации	Ссылка на публикацию	QR-код для доступа к изображению в оригинальных статьях
Световая и флюоресцентная микроскопия. Иммуноцитохимическое окрашивание на нейтрофильную эластазу. ДНК была мечена 4,6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI)	Beiter T., Fragasso A., Hudemann J. et al. Neutrophils release extracellular DNA traps in response to exercise // Journal of Applied Physiology. 2014. Vol. 117, no. 3. P. 325–333. https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00173.2014 .	
Конфокальная флюоресцентная микроскопия. Иммуноокрашивание и DAPI. Нейтрофильные ловушки визуализировали с помощью антитела, меченного Alexa 488, против комплексов гистонов H2A-H2B-ДНК (зеленый) и DAPI для окрашивания вне- и внутриклеточной ДНК в синий цвет	Neumann A., Völlger L., Berends E. T. M. et al. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases // Journal of Innate Immunity. 2014. Vol. 6, no. 6. P. 860–868. https://doi.org/10.1159/000363699 .	
Визуализация с помощью конфокального сканирующего лазерного микроскопа с детекцией флюоресценции. Иммуноцитохимия с использованием первичных кроличьих антител к миелопероксидазе, вторичных козьих антител к кроличьим антителам, меченных флюорохромом Alexa 488 (зеленый); образцы докрашивали DAPI для контрокрашивания ДНК в синий цвет	Köckritz-Blickwede M., Chow O., Ghochani M. et al. Visualization and Functional Evaluation of Phagocyte Extracellular Traps // Methods in Microbiology. 2010. Vol. 37. P. 139–160. https://doi.org/10.1016/s0580-9517(10)37007-3 .	

Примечание: составлено авторами.

Классический суицидальный нетоз сопряжен с клеточной гибелью, процесс занимает 3–4 ч, запускается активацией НАДФН-оксидазы. Из цитоплазмы в ядро также поступает пептидил-аргининдезаминаза 4 (PAD4), которая обеспечивает цитруллинирование гистонов, что приводит к ослаблению связи гистонов с хроматином и его последующей деконденсации. Параллельно происходит везикуляция ядерной мембраны и разрушение мембран гранул при участии порообразующего белка газдермина D, что приводит к последующему электростатическому связыванию содержимого гранул с деконденсированным хроматином. На завершающей стадии процесса в цитоплазматической мембране образуются поры, также сформированные газдермином D, через которые хроматин выбрасывается во внеклеточное пространство – происходит нетоз [8]. Витальный, или «быстрый» нетоз занимает от 5 до 60 мин, происходит без гибели клетки и не зависит от НАДФН-оксидазы. При этом наружная мембрана остается интактной, а клетки сохраняют свою жизнеспособность и естественные эффекторные функции, такие как миграция и фагоцитоз. Ядро округляется, хроматин деконденсируется, а ядерная ДНК поставляется наружу клетки внутри везикул, которые отпочковываются от ядра.

При запуске нетоза деконденсация хроматина происходит за счет разворачивания нуклеосом. В этом процессе ключевую роль играет фермент пептидиларгининдезаминаза 4 (PAD4), поступающий в ядро из цитоплазмы. Pad4^{-/-} мыши с дефектом PAD4 были значительно защищены от множества аутоиммунных признаков, характерных для СКВ, включая выработку аутоантител, IFN типа I, отложение иммунных комплексов в почках и эндотелиальную дисфункцию [9].

Нетоз, первоначально считавшийся защитным/апоптотическим механизмом, теперь рассматривается как способ защиты в экстремальных ситуациях, который в отдельных случаях оказывает сильные неблагоприятные эффекты на физиологию тканей, усугубляя патологию. Примером может служить опосредованное нейтрофильными ловушками повреждение органов у пациентов с COVID-19. Хотя в 2004 г. авторы, открывшие нейтрофильные ловушки, предположили их роль во врожденном иммунитете против микроорганизмов, впоследствии появились данные об их более широких функциях: они играют роль при аутоиммунных заболеваниях, сепсисе, метаболических расстройствах, аутовоспалительных заболеваниях и даже могут выступать в качестве онкомаркера [10]. Немаловажное значение придают нейтрофильным ловушкам в патогенезе COVID-19 [11, 12]. Таким образом, более развернуто нетоз можно определить как механизм, который усиливает микробицидные свойства нейтрофилов и регулирует воспалительный ответ. Нейтрофилы поддерживают баланс между своей про- и противовоспалительной активностью, но в условиях, усиливающих формирование ловушек, они становятся патогенными [13].

С открытием новых функций нейтрофилов, в частности нейтрофильных внеклеточных ловушек произошла смена понимания роли нейтрофильных гранулоцитов в гомеостазе и в патогенезе заболеваний. Основной компонент гранул нейтрофилов, присутствующий в том числе на нитях ловушек – миелопероксидаза (МПО), больше не следует рассматривать исключительно как ферментный цитотоксический окислитель, поскольку в дополнение к повреждению тканей посредством ферментативных

и неферментативных воздействий МПО может также оказывать регулирующее действие на воспаление. Связанная с ловушками МПО способствует уничтожению бактерий и разрушает цитокины/хемокины, тем самым ослабляя воспаление. Избыточное образование ловушек (или нарушенная деградация NET) приводит к длительной презентации антигенов МПО, вызывая аутоиммунные реакции [14].

Роль нейтрофильных ловушек при инфекциях.

Показано, что нейтрофильные ловушки оказывают положительное влияние на контроль бактериальных инфекций. Они выполняют противобактериальную функцию за счет веществ, обладающих бактерицидным действием (гистоны, катепсин G, нейтрофильная эластаза, МПО, лактоферрин, антимикробный пептид-LL37, пентраксин 3, желатиназа, протеиназа 3 и пептидогликан-связывающие протеины). Нейтрофильные ловушки ограничивают рост или убивают бактерии: *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium* [15].

При вирусных инфекциях – вирус гриппа, ВИЧ, респираторный синцитиальный вирус – нейтрофилы в избытке привлекаются в очаги воспаления. Эти вирусы стимулируют нетоз, а ловушки захватывают и элиминируют вирусные частицы или замедляют их репликацию. Гистоны играют немаловажную роль для агрегации вирусных частиц и их нейтрализации, значительно снижая вирусную нагрузку [16].

Нетоз вызывают грибы, такие как *Aspergillus nidulans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus spp* посредством распознавания бета-глюканов на гифах грибов компонентами внеклеточного матрикса или путем активации оксидом азота. Было обнаружено, что нейтрофильные ловушки важны для захватывания и удаления крупных патогенов *in vivo*, таким образом делая их важными для противогрибковой защиты [17].

При пневмонии клетки – эффекторы острого воспаления – нейтрофилы быстро покидают кровеносные сосуды и мигрируют в паренхиму легких и альвеолярное пространство в зону локализации бактериального патогена, причем их количество в мокроте больных пневмонией коррелирует с тяжестью течения заболевания. Стимулированные нейтрофилы очага воспаления продуцируют провоспалительные медиаторы, такие как IL-1 и IL-8, экспрессируют рецептор-антагонист IL-1 и белок воспаления для активации макрофагов (MIP-1s).

Роль нейтрофилов при развитии пневмонии не всегда можно рассматривать как однозначно положительную. Если активированные нейтрофилы не удаляются из инфильтрата, персистенция таких клеток приводит к повреждению окружающих тканей, что в дальнейшем провоцирует развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У больных пневмонией при тяжелом течении заболевания повышается содержание в периферической крови CD64+ популяции нейтрофилов, которое коррелирует с повышенным уровнем С-реактивного белка. В ядрах нейтрофилов отмечают активность регуляторного фактора транскрипции NF-κB, который запускает синтез белка p65, активирующего преимущественно киназы, в связи с чем увеличивается

продукция провоспалительных цитокинов. Выделяя различные цитокины и эйкозаноиды, нейтрофилы аффицируют сигналы для участников иммунного ответа организма. Обнаружена корреляция между высокой степенью активности нейтрофилов и уровнем летальности от пневмонии, что указывает на их значение при неблагоприятном исходе заболевания [18].

Роль нейтрофильных ловушек при COVID-19.

У пациентов с COVID-19 повышение D-димера ассоциируется с тяжелым течением заболевания и смертностью. При COVID-19 сообщают о венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и об артериальных тромботических явлениях, включая ишемические инсульты. Как результат синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и воспаления, а также следствие острых тромботических событий возможно повреждение миокарда. В отчетах по аутопсии при COVID-19 содержатся сведения о наличии в микрососудистых тромбах многочисленных нейтрофилов, частично разрушенных. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышены сывороточные маркеры активации нейтрофилов и образования NETs. Активация нейтрофилов, умеренная в сыворотке крови, коррелировала с ВТЭ у пациентов с COVID-19, а иногда и предшествовала ей. Нейтрофильные ловушки увеличивают внутрисосудистый тромбоз. NETs инициируют как внешние, так и контактные пути, способствуя презентации тканевого фактора, активации фактора XII (FXII), а также захвату и активации тромбоцитов [12].

Нейтрофильные сети считают связующим звеном инфекции и тромбоза при COVID-19 [11]. В ответ на сильную стимуляцию нейтрофилы и в меньшей степени моноциты и эозинофилы высвобождают внеклеточные ловушки, состоящие из ДНК и гистонов, в процессе, известном как нетоз. Циркулирующие бесклеточные нуклеиновые кислоты (cf) – это ДНК и РНК, присутствующие либо в сыворотке, либо в плазме. Циркулирующая cf-ДНК у здоровых людей происходит в основном из апоптотических клеток и ограничена до небольших и однородных фрагментов ДНК из 188–200 пар оснований. Напротив, cf-ДНК, высвобождаемая в условиях инфекции, является результатом клеточного и тканевого некроза, апоптоза, аутофагии или митотической катастрофы. SARS-CoV-2 – это РНК-вирус. Это может быть патологически и клинически значимо по нескольким причинам: cf-РНК может инициировать коагуляцию, служа кофактором для аутоактивации фактора VII-активирующей протеазы. Было обнаружено, что внеклеточная РНК активирует протеазы контактной системы коагуляции, включая факторы XI и XII, которые проявляют сильное связывание с РНК. Таким образом, в условиях, характеризующихся повреждением тканей, внеклеточная РНК служит матрицей для контактного активационно-зависимого тромбоза.

Тканевые нейтрофильные ловушки вызывают активацию тромбоцитов и тромбоз, возможно, с помощью связанных с сетью гистонов, которые могут индуцировать агрегацию тромбоцитов через toll-подобные рецепторы (TLR) на тромбоцитах и других клетках. Передача сигнала в тромбоцитах активирует основной рецептор адгезии тромбоцитов-интегрин αIIbβ3, который опосредует агрегацию тромбоцитов, а также высвобождение гранул, экспрессию фосфатидилсерина, экспрессию FV/Va и образование тромби-

на. Признано, что нейтрофильные ловушки являются связующим звеном между воспалением, коагуляцией и тромбозом как локально, так и системно при различных состояниях.

При оценке патологических изменений при инфекции SARS-CoV-2 в образцах легких у пациентов с заболеванием на ранней стадии обнаруживали характерные признаки ОРДС и доказательства окклюзии мелких сосудов. Развитию COVID-19 – ассоциированной коагулопатии, способствует непосредственное инфицирование пневмоцитов II типа и эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции и повышению проницаемости; воспалительные реакции характеризуются активацией Т-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, в большом объеме высвобождаются провоспалительные цитокины (включая IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α), моноцитарные тканевые факторы (monocyte-derived TF) и экспрессии PAI-1; и в итоге образуются микрососудистые и макрососудистые тромбы, состоящие из фибрина, нейтрофильных внеклеточных ловушек и тромбоцитов [12].

Все еще активно исследуется, специфичны ли эти изменения для инфекции SARS-CoV-2 или являются конечным общим результатом в тромбовоспалительном ответе на вирусные инфекции и маркером тяжести заболевания. Нейтрофильные ловушки инициируют как внешние, так и контактные пути, способствуя презентации тканевого фактора, активации фактора XII (FXII), а также захвату и активации тромбоцитов. В соответствии с этими наблюдениями у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышены сывороточные маркеры активации нейтрофилов и образования ловушек. В одном исследовании активация нейтрофилов, измеренная в сыворотке крови, коррелировала с ВТЭ у пациентов с COVID-19, а иногда и предшествовала ему [19].

С момента открытия нейтрофильных ловушек взгляд на патофизиологию тромбозов существенно изменился. Нетоз запускается контактом активированного нейтрофила с фосфатидилсеринном – мембранным липидом, локализованным на поверхности апоптозирующих клеток. Вместе с тем, воздействие фосфатидилсерина на активированные нейтрофилы является ключевым событием в патогенезе микрососудистой дисфункции. Проведенные исследования выявляют ранее непризнанную связь между гиперкоагуляцией и присутствием фосфатидилсерина в циркуляции, что обуславливает очевидный тромботический риск. В патогенезе COVID-19 просматривается отчетливая связь между развитием системной коагулопатии и формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Причем наиболее тяжелые в клиническом отношении пациенты это те, у которых развивается вирус-индуцированный апоптоз только в части инфицированных клеток. Эти клетки экспрессируют фосфатидилсерин на поверхности и индуцируют раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек, которые захватывают апоптозирующие клетки и их остатки [20].

В развитии пневмонии и/или ОРДС при COVID-19, вероятно, может участвовать чрезмерный ответ нейтрофилов и образование внеклеточных нейтрофильных ловушек, поскольку обширная продукция ловушек также вызывает острые повреждения сердца и почек, которые часто встречаются у пациентов с тя-

желой формой COVID-19. Неконтролируемое и прогрессирующее воспаление вследствие цитокинового шторма вызывается нарушением взаимодействия между макрофагами и нейтрофилами, нейтрофилия служит предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. ДНК и гистоны в составе нейтрофильных ловушек активируют тромбоциты и каскад свертывания крови. Ловушки образуют агрегаты, называемые агрегированные нейтрофильные ловушки, которые служат остовом для эритроцитов и активированных тромбоцитов. В то же время эластаза инактивирует главные ингибиторы свертывания – антитромбин III и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), и дальнейшее образование тромбов в кровеносных сосудах происходит с последующим повреждением легких, сердца и почек. Остов нейтрофильных внеклеточных ловушек, декорированный тканевым фактором (TF) и интерлейкином-17A (IL-17A), участвует в развитии тромбовоспаления и фиброза легких у пациентов с СКВ. IL-17A – провоспалительный цитокин, который связан с усилением и распространением фиброзного процесса в нескольких различных тканях, включая легкие, кожу, печень и др., но не затрагивает почки. У пациентов с СКВ нейтрофильные ловушки, которые образуются вследствие нарушения механизмов аутофагии, обогащены белками TF и IL-17A, оба из которых активно функционируют: TF вызывают образование тромбина, а IL-17A способствует отложению коллагена [13].

В работе Y. Zuo с соавт. в журнале «Journal of Thrombosis and Thrombolysis» в 2021 г. опубликовано исследование, посвященное тромбозу при COVID-19 [19]. Ученые выделили 2 группы пациентов с COVID-19: без тромбоза и с тромбозом. Сывороточные маркеры активации нейтрофилов – кальпротектин, свободная ДНК, комплексы МПО-ДНК, цитрулинированные гистоны, были выше в группе пациентов с тромбозом. Даже на небольшой когорте – 44 пациента, была выявлена их корреляция с уровнем D-димера и количеством тромбоцитов [20].

Роль нейтрофильных ловушек в сепсисе. Сепсис возникает как следствие чрезмерного иммунного ответа на инфекцию. Согласно «микробной теории» (germ theory) заболеваний изначально считалось, что последующее за инфекцией воспаление, нарушение функции органов и смерть развивались исключительно из-за ответа организма на микробные продукты, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs). PAMPs распознаются рецепторами на иммунных клетках – рецепторами распознавания паттерна (PRRs). Многочисленными исследованиями продемонстрирована роль PAMPs и PRRs в активации иммунного ответа и развитии сепсиса [21]. Последующие работы выявили другие молекулы – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs), включающие не микробные продукты, а компоненты клеток хозяина, нуклеиновые кислоты, вещества из цитоплазмы. DAMPs служат сильным активатором разворачивания иммунного ответа, способствуют неинфекционной воспалительной реакции и вызывают системное воспаление, повреждение органов и смерть. DAMPs и PAMPs распознаются одними и теми же рецепторами PRRs и сигнал от них передается внутрь клетки по одним и тем же сигнальным каскадам, приводя

в итоге к общему последствию – активации иммунной системы. К DAMPs относятся HMGB1, гистон H3, РНК-связывающий протеин eCIRP, и их повышенный уровень при сепсисе коррелирует с повышенными тяжестью и смертностью [22].

Получены данные о больших количествах нейтрофильных ловушек в циркуляции у пациентов с сепсисом, это плохой прогностический признак, ассоциированный с множественной органной недостаточностью [23]. Вероятно, из-за увеличенного нетоза, апоптоза и некроза или из-за сниженного клиренса разрушенных клеток в циркуляцию попадает свободная ДНК, усиливающая воспаление через повышение экспрессии TNF- α . Гистоны относят к молекулам DAMP, ассоциированным с повреждением тканей, они также могут стимулировать выброс провоспалительных цитокинов [24].

Сепсис или гипоксия активируют иммунореактивные клетки, включая макрофаги и нейтрофилы. При бактериальном сепсисе PAMPs взаимодействуют с PRR на макрофагах, активируя NF- κ B, что приводит к повышенной экспрессии DAMPs (HMGB1, CIRP, H3) на транскрипционном и трансляционном уровнях. Эти внутриклеточные DAMPs затем попадают из клетки наружу посредством различных механизмов, таких как активация газдермина D (GSDMD), опосредованная инфламмасомой, которая вызывает повышенное образование пор в мембране для высвобождения внутриклеточных DAMPs. DAMPs, в свою очередь, могут распознаваться с помощью PRR на окружающих нейтрофилах и активировать PAD4, газдермин D, способствуя образованию ловушек. Компоненты нейтрофильных ловушек, такие как гистоны H3, МРО или ДНК, могут дополнительно активировать иммунные и эндотелиальные клетки, высвобождая повышенные уровни DAMPs для усиления воспалительного каскада. В эпителиальных клетках внеклеточные гистоны, проходящие из NETs, способствуют повреждению клеток/тканей, что приводит к увеличению тяжести повреждения [25].

Роль нейтрофильных ловушек при онкологических заболеваниях. Начиная с 2013 г. стали появляться исследования роли нейтрофильных ловушек при опухолях, о регулировании ими противоопухолевого иммунного надзора, участии их в прогрессировании и метастазировании, а также роли в опухоли-ассоциированном тромбозе [26]. Ловушки могут оказывать противоопухолевое действие за счет содержимого гранул (миелопроксидаза, протеиназы, гистоны), замедляя рост опухоли и метастазирование. Но ловушки могут и стимулировать опухолеобразование, поскольку протеиназы ловушек разрушают межклеточный матрикс, помогая опухолевым клеткам проникать в здоровые ткани. Позднее оказалось, что сами ловушки могут служить местом прикрепления, адгезионным субстратом для опухолевых клеток [27], улавливая их и таким образом способствуя метастазированию [28]. Ловушки находят в периферической крови онкологических пациентов, предположительно они могут вызывать повреждение органов при аутоиммунных заболеваниях. Опухолевые клетки выделяют вещества (G-CSF, IL-8) [29, 30], запускающие нетоз, вероятно, поэтому нейтрофильные ловушки могут быть обнаружены в тканях, окружающих опухоль [31].

На экспериментальных моделях опухолей у мышей наблюдали изменения сосудов, в тканях почек было много нейтрофилов, в том числе в комплексе с тромбоцитами, свидетельствующими о формировании ловушек. При лечении животных ДНКазми функция почек восстанавливалась почти до уровня здоровых животных, что указывает на роль нетоза в патогенезе [32]. При экспериментальной аденокарциноме поджелудочной железы нейтрофильные ловушки и тромбоциты предположительно играют роль в гиперкоагуляции крови, повышая риск ВТЭ [33].

Многочисленные данные свидетельствуют о более высоком содержании нейтрофильных ловушек в плазме и опухолевой ткани онкологических пациентов: при раке легких, поджелудочной железы, колоректальном раке, раке молочной железы (особенно при трижды негативном). Наличие ловушек было ассоциировано с плохим прогнозом таких пациентов [34].

Была обнаружена роль нейтрофильных ловушек в нарушении гемостаза у онкопациентов. Ловушки способствуют развитию опухоли-ассоциированного тромбоза, явлением, связанным с очень плохим прогнозом. Была обнаружена связь одновременно повышенного уровня нейтрофильных ловушек и маркеров гиперкоагуляции. Более того, повышенный маркер нетоза цитруллинированный гистон у онкологических пациентов четко коррелировал с нейтрофильной эластазой, миелопероксидазой, IL-6, IL-8 – все они активаторы нетоза [35, 36].

У онкологических пациентов наиболее частым и опасным осложнением является ВТЭ. Известно, что сами опухолевые клетки обладают прокоагулянтной активностью, способствуя гиперкоагуляции. На различных моделях и при разной локализации опухолей показана связь тромбоза и формирования нейтрофильных ловушек. Нетоз у онкологических пациентов способен запускать как тромбоциты, так и клетки опухоли. В свою очередь, нейтрофильные ловушки усиливают коагуляцию, наблюдается корреляция с уровнем Д-димера, ТАТ-комплекса. Немаловажен вклад нейтрофильных ловушек в повреждение эндотелия, способствующее тромбозам [37].

Взаимосвязь врожденного иммунитета и гемостаза. Гемостаз и врожденный иммунитет давно рассматривались как взаимосвязанные системы. В XIX в. впервые заметили, что в образовании тромба участвуют как тромбоциты, так и лейкоциты. Двумя веками позднее было описано наличие лейкоцитов, накапливающихся в местах повреждения сосуда. В 2012 г. R. Darbousset и соавт. с помощью видеомикроскопии проанализировали взаимодействие нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов при образовании тромба после лазер-индуцированного повреждения сосудов *in vivo* [38]. Нейтрофилы, а не тромбоциты первыми прикреплялись к поврежденным сосудам путем связывания с активированным эндотелием посредством взаимодействия адгезионных молекул на лейкоцитах и эндотелии (LFA-1 и ICAM-1 соответственно). Моноциты достигали тромба только спустя 3–5 мин после травмы. Было обнаружено, что нейтрофилы экспрессируют тканевой фактор (TF), являясь главным источником TF при повреждении сосудистой стенки, и способствуют привлечению тромбоцитов.

Таким образом, нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора (TF), основного активатора внешнего пути свертывания. Позже в лабораторных исследованиях была доказана большая роль нейтрофилов в развитии тромбоза и тромботических осложнений воспалительных процессов. Исследования на мышах показали, что при венозных и артериальных тромбозах с самых ранних стадий формирования тромба происходят привлечение и активация нейтрофилов в участке повреждения сосудистой стенки. Искусственно вызванная в исследованиях нейтропения препятствовала развитию как артериальных, так и венозных тромбозов [39].

Помимо функций гемостаза тромбоциты все чаще признаются важными участниками воспаления. Функция тромбоцитов выходит за рамки тромбоза и гемостаза, поскольку тромбоциты взаимодействуют со множеством клеток и белков. Среди них рецепторы и белки, модулирующие тромбоз/гемостаз, например, гликопротеины Iba и IIb/IIIa (GPIIb, GPIIb/IIIa), гликопротеин VI (GPVI) и полифосфаты. Кроме того, тромбоциты модулируют воспаление, например, через рецептор фактора комплемента 3 (C3aR), соединительные молекулы адгезии C (JAM-C), PSGL-1, P-селектин, C-X-C-хемокиновый рецептор типа 4 (CXCR4). Тромбоциты способны к синтезу белка, у них есть РНК, транскрипционный и трансляционный аппарат, и они продуцируют цитокин IL-1 β . Выявлены точки пересечения тромбоз-, гемостаз-воспаления. Фактор XII внутреннего пути связывает активацию тромбоцитов с каскадом коагуляции во время иммунных реакций [40].

Тромбообразование и врожденный иммунитет связаны функционально – при нарушении целостности барьеров важно предотвратить кровотечение и инфицирование. У людей для этих целей развились две системы: система гемостаза и иммунная система. Но у древних предков ракообразных – меченосцев, и у большинства ракообразных эти функции выполняют одни и те же клетки. Действительно, предполагают, что система гемостаза развилась из ранней системы врожденного иммунитета. Об этом свидетельствуют сходства каскадов комплемента и свертывания, и другие косвенные признаки взаимосвязи двух жизненно важных систем. Однако в 2019 г. было обнаружено прямое доказательство через Интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α). ИЛ-1 α действует как коагулянт, усиливает тромбопоэз при истощении тромбоцитов, а тромбин расщепляет про-Интерлейкин-1 до активной формы. Незрелая форма про-ИЛ-1 α приводится в активную путем расщепления тромбином в строго определенном месте. Сайт расщепления тромбином находится в очень консервативном участке протеина, и этот участок есть у большинства млекопитающих. Интересно, что расщепленный тромбином ИЛ-1 α был идентифицирован у взрослых людей с ОРДС, ассоциированным с сепсисом [41]. Таким образом, система гемостаза у млекопитающих не менее важна для иммунной защиты от инфекций. У мышей в эксперименте применение антикоагулянтов вызывает бактериальную инфекцию. У людей тромбоцитопения все чаще признается фактором риска инфекций.

Роль нейтрофильных ловушек в патологии тромбообразования. До 2010 г. считалось, что в тромботические процессы вовлечены тром-

боциты, факторы свертывания крови, фибриноген и моноциты. Многочисленные исследования, выполненные за последние 20 лет и в настоящее время, все чаще подтверждают, что нейтрофилы действительно вносят значительный вклад в этот процесс.

В 2013 г. B. Engelmann и соавт. был введен термин «иммунотромбоз» [42]. Иммунотромбоз обозначает врожденный иммунный ответ, индуцированный образованием тромбов внутри кровеносных сосудов, в частности в микрососудах. Иммунотромбоз поддерживается иммунными клетками и специфическими молекулами, связанными с тромбозом, и генерирует внутрисосудистый каркас, который облегчает распознавание, сдерживание и разрушение патогенов, тем самым защищая целостность хозяина, не вызывая серьезного сопутствующего повреждения хозяина. Однако при неконтролируемом процессе иммунотромбоз является основным биологическим процессом, способствующим развитию патологий, связанных с тромбозом. Иммунотромбоз крайне важен для противодействия инфекции, защиты от патогенов:

- иммунотромбоз ограничивает распространение микробов, удерживая микробы внутри тромбов;
- тромбы образуют защитные баррикады внутри и/или вокруг кровеносных сосудов, которые ограничивают проникновение микробов в сосуды и из них;
- фибрин, фибриноген и продукты распада фибрина/фибриногена способствуют привлечению и активации лейкоцитов, таких как нейтрофилы и макрофаги, координируя клеточные иммунные реакции на патогены в очагах инфекции;

- образование внутри сосудистых отдельных зон, где концентрируются антимикробные пептиды, повышая возможность тесного контакта с патогенами [43].

Распространенными примерами иммунотромбоза являются случаи системной инфекции, когда генерализованное воспаление, активация лейкоцитов и тромбоцитов приводят к тромбозу, который способствует полиорганной недостаточности. Нейтрофильные ловушки создают условия для тромбоза, стимулируя выработку тромбина за счет активности тканевого фактора и активации фактора XII, а также за счет активации тромбоцитов при взаимодействии с гистонами сетки. Помимо этого, нейтрофильные ловушки стабилизируют тромб, обеспечивая каркас из ДНК и препятствуя фибринолизу. Наличие ловушек в тромбах коронарной артерии, в тромбах при инсульте и в тромбах, ассоциированных с инфекцией, предоставляют убедительные доказательства участия нейтрофилов в различных типах тромбоза [44].

Таким образом, нейтрофилы и их ловушки являются одними из триггеров иммунотромбоза. Активированные нейтрофилы высвобождают конденсированный хроматин в комплексе с гистонами и гранулами (протеазами, которые разрушают антитромботические молекулы, такие как ингибитор пути тканевого фактора TFPI и антитромбин), цитоплазматическими белками, которые способствуют воспалению и коагуляции (TF, факторы XI и XII). Вместе ловушки образуют каркас для агрегации клеток и образования тромбов [45]. Показано, что тромбозу может способствовать активация инфламмосомы NLRP3 и выработка интерлейкина-1 β нейтрофилами [46]. Воздействие PAMPs и DAMPs запускает высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилами и экспрессию

тканевого фактора на моноцитах, создавая условия для иммунотромбоза. Ловушки способны активировать фактор XII свертывания крови, инактивировать антикоагулянт TFPI и обеспечивать каркас для связывания и агрегации тромбоцитов, все они способствуют образованию тромба [43].

Неконтролируемый иммунотромбоз может навредить хозяину. При сепсисе у 25–50 % пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), ассоциированный с плохим прогнозом. ДВС-синдром характеризуется распространенным микрососудистым тромбозом с истощением факторов свертывания и тромбоцитов. Факторами предрасположенности к ДВС-синдрому являются тканевый фактор моноцитов и нейтрофильные ловушки. ДВС-синдром может рассматриваться как крайняя стадия иммунотромбоза, при которой иммунная система более не способна ограничивать распространение молекул PAMP/DAMP по всему организму, и иммунотромбоз начинает преобладать. На этой стадии иммунотромбоз, вызывает полиорганную недостаточность [43].

При изучении состава тромба при остром ишемическом инсульте определили, что несмотря на гетерогенность тромбов, их общей чертой является внешняя оболочка, которая может определять резистентность или чувствительность к фибринолизу или эндоваскулярной терапии. Внешняя оболочка таких тромбов («раковина») состоит из плотных отложений фибрина измененной морфологии, тромбоцитов, vWF, лейкоцитов и нейтрофильных ловушек. Наличие «раковины» – отличительная черта тромбов при остром ишемическом инсульте, она может оказывать влияние на тромболизис и тромбоэкстракцию. Было показано, что наличие нейтрофильных ловушек связано с увеличенным количеством проходов необходимых для реканализации [47].

ВТЭ является более распространенным осложнением у онкологических пациентов по сравнению со здоровыми людьми и ассоциируется с высокой смертностью. Несколько факторов, таких как стадия опухоли, неоадьювантная химиотерапия и хирургическое вмешательство, способствуют развитию ВТЭ у пациентов. Раковые клетки проявляют прокоагулянтную активность в отношении своего микроокружения, что связано с активацией системы свертывания крови. По мере изучения молекулярного механизма, лежащего в основе прокоагулянтной активности опухолей у пациентов, выявляют молекулярные мишени, связанные с ВТЭ, что может помочь в разработке соответствующей терапии, которая может улучшить клинические исходы у этих пациентов.

В работе J. C. Li и соавт. показано, что праймирование метастатических клеток рака поджелудочной железы тромбоцитами стимулирует нейтрофилы к высвобождению внеклеточных ловушек, что способствует тромбозу [37]. Тромбоциты, полученные из ткани опухоли рака желудка, могут стимулировать нейтрофилы к высвобождению ловушек. Нейтрофильные ловушки усиливают прокоагулянтную активность, что положительно коррелирует с экспрессией тромбин-антитромбина (ТАТ) и повышением уровня D-димера в сыворотке крови. Повреждение венозных эндотелиальных клеток у онкологических больных также тесно связано с венозным

тромбозом. Цитотоксичность нейтрофильных ловушек в отношении эндотелиальных клеток усиливает прокоагулянтную активность при плоскоклеточном раке полости рта даже у пациентов с механической желтухой и воспалительными заболеваниями кишечника. В этом исследовании при раке желудка была показана зависимость выраженности маркеров нетоза и стадии заболевания: уровни свободной бесклеточной ДНК, комплексов цитрулинированных гистонов с ДНК, МПО-ДНК нарастают тем выше, чем позднее была стадия рака. Авторы наглядно продемонстрировали, что совместная инкубация опухолевых клеток и нейтрофилов здоровых людей запускает нетоз, и даже супернатанты опухолевых клеток обладали подобным действием. Совместное культивирование тромбоцитов здоровых людей с нейтрофильными ловушками приводило к активации тромбоцитов, что проявлялось усилением адгезии тромбоцитов. Внесение активированных ловушками тромбоцитов в плазму здоровых людей приводило к повышению образования фибрина и ТАТ-комплекса.

Установлена взаимосвязь нейтрофильных ловушек с повреждением эндотелиальных клеток и тромбообразованием. В исследовании 2020 г. P. Zhou и соавт. изучали прокоагулянтную роль нейтрофильных ловушек у пациентов с ишемическим инсультом, вызванном тромбозом сонной артерии [48]. В местах повреждения сонной артерии было повышено содержание нейтрофильных ловушек, активированных тромбоцитов и их микрочастиц. На ловушках в тромбах и в плазме пациентов с инсультом обнаружен фосфатидилсерин, запускающий каскад свертывания. Фосфатидилсерин ловушек служил каркасом для отложения факторов свертывания и микрочастиц тромбоцитов. Ингибиторы нетоза и фосфатидилсерина снижали тромбообразование. Плазма из образцов, полученных из сонной артерии, вызывала нетоз с экспрессией фосфатидилсерина на нейтрофилах здоровых людей. Ловушки за счет своих протеаз оказывали токсическое действие на эндотелий сосудов, переводили в прокоагулянтный статус, а также запускали экспрессию TF на эндотелии. После внесения нейтрофильных ловушек в культуру эндотелиальных клеток наблюдали как на эндотелиальных клетках локализируются факторы свертывания (FVa, Fxа), между нарушенными контактами эндотелия появляются нити фибрина [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейтрофилы с их чрезмерным ответом и формированием ловушек, как было недавно показано, участвуют в патогенезе COVID-19-ассоциированной пневмонии и/или ОРДС. Так, избыточное образование нейтрофильных ловушек приводит к острым повреждениям сердца и почек, характерным для пациентов с COVID-19. Поэтому предполагается, что разработка терапевтических стратегий, направленных на ингибирование реакций нейтрофилов, их рекрутирование и образование ловушек может снизить количество осложнений, а также смертность пациентов с COVID-19 или другими инфекциями [13]. Наличие внешней оболочки у тромбов при инсульте делает ее потенциальной мишенью для терапии, поскольку известны специальные ингибиторы ее компонентов, в том числе и для нейтрофильных ло-

вушек [47]. В настоящее время найдены молекулы, которые способны противодействовать образованию нейтрофильных ловушек нейтрофилами.

Терапевтические стратегии, направленные на внеклеточные нейтрофильные ловушки, в первую очередь нацелены на ДНК-компонент, ДНКазы являются наиболее частым методом лечения. При моделировании пневмонии у мышей применение терапии ДНКазой уменьшало образование нейтрофильных ловушек, улучшая состояние легких. В этой же мышинной модельной пневмонии применение ингибитора PAD4, хлорамидина не оказывало эффекта на степень воспаления в легких. Но в мышинной модели индуцированного полимикробного сепсиса хлорамидин оказывал влияние на формирование нейтрофильных ловушек, препятствовал цитрулинированию гистонов H3 и улучшал выживание. Подобным образом у мутантных PAD^{-/-}-мышей с дефицитом PAD при индуцированной пневмонии было снижено образование нейтрофильных ловушек и наблюдалось меньше воспаления в легких. Однако при этом бактериальная нагрузка и системное воспаление было выше, что нивелировало положительный эффект. Но когда были получены линии мышей PAD^{+/+} с частным дефицитом PAD, кривые выживания стали лучше. По-видимому, между уровнем нетоза, необходимого для контроля микроорганизмов и вызывающего повреждения легких, существует тонкая грань.

Хлорохин, ингибитор ранних стадий процесса образования нейтрофильных ловушек, также был эффективен, уменьшал нетоз и сопутствующую гиперкоагуляцию, улучшая выживание в мышинных моделях аденокарциномы поджелудочной железы и острого панкреатита. Активированный протеин С (APC), многофункциональная протеаза, обладает противовоспалительным и цитопротекторным действием, является антикоагулянтом. Недавнее исследование продемонстрировало, что APC связывает человеческие лейкоциты и предотвращает индуцирование нетоза с помощью супернатанта тромбоцитов или ФМА. Кроме того, установлено, что предварительная обработка нейтрофилов APC перед индукцией нетоза ингибировала адгезию тромбоцитов к нейтрофильным ловушкам. Однако следует отметить, что активированный белок С не оказал никакого влияния на выживаемость в крупномасштабных клинических испытаниях на людях у пациентов с тяжелым сепси-

сом. Было продемонстрировано, что антитела, нейтрализующие сывороточный цитрулинированный гистон 3, могут улучшить выживаемость в мышинной модели экспериментального сепсиса. Эти исследования демонстрируют, что прекращение избыточного образования тромбов может привести к благоприятным исходам при сепсисе.

Ранние ингибиторы внеклеточных нейтрофильных ловушек, такие как хлорохин, ингибиторы PAD4 и APC, специально предназначены для контроля формирования ловушек. Напротив, ингибиторы нетоза на поздних стадиях, такие как ДНКазы и антигистоновые антитела, могут воздействовать на внеклеточную ДНК или гистоны независимо от их источника. Эти молекулы также рассматриваются как DAMPs и могут высвобождаться рядом иммунных клеток в дополнение к их высвобождению из нейтрофилов. Следовательно, молекулы/лекарственные средства, которые специфически контролируют образование внеклеточных ловушек, могут быть использованы в качестве более специфического терапевтического режима против нетоза [25].

Таким образом, несколько подходов к терапии иммунотромбозов уже были нацелены на нейтрофильные ловушки как фармакологически, так и генетически. Образование ловушек предотвращалось ингибиторами PAD4, МРО, эластазы, АФК и NOX и других соединений. Полезность этих ингибиторов сдерживается определенными недостатками. Например, мыши PAD4 более восприимчивы к инфекции, и ингибирование выработки АФК также может оказывать пагубное воздействие на инфекции. Разрушение ловушек ДНКазой I уменьшает тромбоз, но высвобождает их вредные продукты, такие как гистоны и МРО, которые могут вызвать дальнейшее повреждение тканей. Другие применяемые в клинике препараты, которые могут ингибировать нетоз, хотя и более косвенно, включают гепарин, метформин, клопидогрел и антитела против IL-1 β . Все эти методы лечения направлены либо на сами ловушки, либо на компоненты сетей, либо на сигнальные пути [44].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Солодовникова О. Н., Молочный В. П. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 1. С. 118–122.
2. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 21, no. 5. P. 508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00508>.
3. Беляева А. С., Ванько Л. В., Матвеева Н. К. и др. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // *Иммунология*. 2016. Т. 37, № 2. С. 129–133.
4. Masucci M. T., Minopoli M., Del Vecchio S. et al. The emerging role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in tumor progression and metastasis front // *Frontiers in Immunology*. 2020. No. 11. P. 1749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749>.

REFERENCES

1. Solodovnikova O. N., Molochnyi V. P. Oxide Stress of neutrophil leucocytes in pathogenesis of inflammatory reaction in bacterial infection in children. *Far East Medical Journal*. 2012;(1):118–122. (In Russ.).
2. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Frontiers in Immunology*. 2014;21(5):508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00508>.
3. Belyaeva A. S., Van'ko L. V., Matveeva N. K. et al. Neutrophil granulocytes as a regulators of immunity. *Immunologiya*. 2016;37(2):129–133. (In Russ.).
4. Masucci M. T., Minopoli M., Del Vecchio S. et al. The emerging role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Frontiers in Immunology*. 2020;(11):1749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749>.

5. Carty M., Guy C., Bowie A. G. Detection of viral infections by innate immunity // *Biochemical Pharmacology*. 2021. No. 183. P. 114316. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>.
6. Гаранина Е. Е., Мартынова Е. В., Иванов К. Я. и др. Инфлам-масомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // *Ученые записки Казанского университета. Сер.: Естественные науки*. 2020. Т. 162, № 1. С. 80–111.
7. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. 2004. Vol. 303, no. 5663. P. 1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
8. Воробьева Н. В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты // *Вестник Московского университета. Сер.: Биология*. 2020. Т. 75, № 4. С. 210–225.
9. Liu Y., Lightfoot Y. L., Seto N. et al. Peptidylarginine deiminases 2 and 4 modulate innate and adaptive immune responses in TLR-7-dependent lupus // *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2018. Vol. 3, no. 23. P. e124729. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124729>.
10. Mutua V., Gershwin L. J. A review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in disease: Potential anti-NETs therapeutics // *Clinical Reviews Allergy & Immunology*. 2021. Vol. 61, no. 2. P. 194–211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>.
11. Becker R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. Vol. 50, no. 1. P. 54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
12. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms // *Vascular Medicine*. 2020. Vol. 25, no. 5. P. 471–478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>.
13. Sabbatini M., Magnelli V., Renò F. NETosis in wound healing: When enough is enough // *Cells*. 2021. Vol. 10, no. 3. P. 494. <https://doi.org/10.3390/cells10030494>.
14. Rizo-Téllez S. A., Sekheri M., Filep J. G. Myeloperoxidase: Regulation of neutrophil function and target for therapy // *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, no. 11. P. 2302. <https://doi.org/10.3390/antiox11112302>.
15. Delgado-Rizo V., Martínez-Guzmán M. A., Iñiguez-Gutierrez L. et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 81.
16. Hoeksema M., Tripathi S., White M. et al. Arginine-rich histones have strong antiviral activity for influenza A viruses // *Journal of Innate Immunity*. 2015. Vol. 21, no. 7. P. 736–745. <https://doi.org/10.1177/1753425915593794>.
17. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S. E. et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens // *Nature Immunology*. 2014. Vol. 15, no. 11. P. 1017–1025. <https://doi.org/10.1038/ni.2987>.
18. Плехова Н. Г., Кодрашова Н. М., Гельцер Б. И. и др. Клеточно-молекулярные факторы врожденной защиты и их роль в патогенезе пневмонии // *Иммунология*. 2017. Т. 38, № 2. С. 124–129.
19. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021. Vol. 51, no. 2. P. 446–453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>.
20. Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Порядин Г. В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19 // *Вестник РГМУ*. 2020. № 5. С. 5–14.
21. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system // *Cellular Microbiology*. 2012. Vol. 14, no. 4. P. 460–466. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x>.
22. Witznath M., Pache F., Lorenz D. et al. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and
5. Carty M., Guy C., Bowie A. G. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochemical Pharmacology*. 2021;(183):114316. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>.
6. Garnina E. E., Martynova E. V., Ivanov K. Y. et al. Inflammasomes: role in disease pathogenesis and therapeutic potential. *Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series*. 2020;162(1):80–111. (In Russ.).
7. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
8. Vorobjeva N. V. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2020;75(4):210–225. (In Russ.).
9. Liu Y., Lightfoot Y. L., Seto N. et al. Peptidylarginine deiminases 2 and 4 modulate innate and adaptive immune responses in TLR-7-dependent lupus. *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2018;3(23):e124729. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124729>.
10. Mutua V., Gershwin L. J. A Review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: Potential anti-NETs therapeutics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;61(2):194–211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>.
11. Becker R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(1):54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
12. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine*. 2020;25(5):471–478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>.
13. Sabbatini M., Magnelli V., Renò F. NETosis in wound healing: When enough is enough. *Cells*. 2021;10(3):494. <https://doi.org/10.3390/cells10030494>.
14. Rizo-Téllez S. A., Sekheri M., Filep J. G. Myeloperoxidase: Regulation of neutrophil function and target for therapy. *Antioxidants*. 2022;11(11):2302. <https://doi.org/10.3390/antiox11112302>.
15. Delgado-Rizo V., Martínez-Guzmán M. A., Iñiguez-Gutierrez L. et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:81.
16. Hoeksema M., Tripathi S., White M. et al. Arginine-rich histones have strong antiviral activity for influenza A viruses. *Journal of Innate Immunity*. 2015;21(7):736–745. <https://doi.org/10.1177/1753425915593794>.
17. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S. E. et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nature Immunology*. 2014;15(11):1017–1025. <https://doi.org/10.1038/ni.2987>.
18. Plekhova N. G., Kodrashova N. M., Geltser B. I. et al. Cellular and molecular factors of innate defense and its role in the pathogenesis of pneumonia. *Immunologiya*. 2017;38(2):124–129. (In Russ.).
19. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(2):446–453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>.
20. Kazimirskii A. N., Salmasi J. M., Poryadin G. V. Antiviral system of innate immunity: COVID-19 pathogenesis and treatment. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):5–14. (In Russ.).
21. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system. *Cellular Microbiology*. 2012;14(4):460–6. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x>.
22. Witznath M., Pache F., Lorenz D. et al. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. *The Journal of Immunology*. 2011;187(1):434–440. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003143>.

- contributes to host defense in pneumococcal pneumonia // *The Journal of Immunology*. 2011. Vol. 187, no. 1. P. 434–440. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003143>.
23. Li R. H. L., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis // *Frontiers in Veterinary Science*. 2018. No. 5. P. 291. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00291>.
 24. Ekaney M. L., Otto G. P., Sossdorf M. et al. Impact of plasma histones in human sepsis and their contribution to cellular injury and inflammation // *Critical Care*. 2014. Vol. 18, no. 5. P. 543. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0543-8>.
 25. Denning N. L., Aziz M., Gurien S. D. et al. DAMPs and NETs in sepsis // *Frontiers in Immunology*. 2019. No. 10. P. 2536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>.
 26. Homa-Mlak I., Majdan A., Mlak R. et al. Metastatic potential of NET in neoplastic disease // *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2016. Vol. 70. P. 887–895. <https://doi.org/10.5604/17322693.1216275>.
 27. Monti M., De Rosa V., Iommelli F. et al. Neutrophil extracellular traps as an adhesion substrate for different tumor cells expressing RGD-binding integrins // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 8. P. 2350. <https://doi.org/10.3390/ijms19082350>.
 28. Kanamaru R., Ohzawa H., Miyato H. et al. Neutrophil extracellular traps generated by low density neutrophils obtained from peritoneal lavage fluid mediate tumor cell growth and attachment // *Journal of Visualized Experiments*. 2018. No. 138. P. 58201. <https://doi.org/10.3791/58201>.
 29. Gonzalez-Aparicio M., Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? // *Journal of Immunology Research*. 2019. P. 6252138. <https://doi.org/10.1155/2019/6252138>.
 30. Avalos B. R., Gasson J. C., Hedvat C. et al. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell lines // *Blood*. 1990. Vol. 75, no. 4. P. 851–857. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.4.851.851>.
 31. Snoderly H. T., Boone B. A., Bennewitz M. F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment // *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21, no. 1. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.
 32. Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals // *Cancer Research*. 2015. Vol. 75, no. 13. P. 2653–2662. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299>.
 33. Boone B. A., Murthy P., Miller-Ocuin J. et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, no. 1. P. 678. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4584-2>.
 34. Richardson J. J. R., Hendrickse C., Gao-Smith F. et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro // *International Journal of Inflammation*. 2017. P. 4915062. <https://doi.org/10.1155/2017/4915062>.
 35. Tohme S., Yazdani H. O., Al-Khafaji A. B. et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress // *Cancer Research*. 2016. Vol. 76, no. 6. P. 1367–1380. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
 36. Thälén C., Lundström S., Seignez C. et al. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, no. 1. P. e0191231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191231>.
 37. Li J. C., Zou X. M., Yang S. F. et al. Neutrophil extracellular traps participate in the development of cancer-associated
 23. Li R. H. L., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;(5):291. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00291>.
 24. Ekaney M. L., Otto G. P., Sossdorf M. et al. Impact of plasma histones in human sepsis and their contribution to cellular injury and inflammation. *Critical Care*. 2014;18(5):543. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0543-8>.
 25. Denning N. L., Aziz M., Gurien S. D. et al. DAMPs and NETs in sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):2536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>.
 26. Homa-Mlak I., Majdan A., Mlak R. et al. Metastatic potential of NET in neoplastic disease. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2016;70:887–895. <https://doi.org/10.5604/17322693.1216275>.
 27. Monti M., De Rosa V., Iommelli F. et al. Neutrophil extracellular traps as an adhesion substrate for different tumor cells expressing RGD-binding integrins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2350. <https://doi.org/10.3390/ijms19082350>.
 28. Kanamaru R., Ohzawa H., Miyato H. et al. Neutrophil extracellular traps generated by low density neutrophils obtained from peritoneal lavage fluid mediate tumor cell growth and attachment. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;(138):58201. <https://doi.org/10.3791/58201>.
 29. Gonzalez-Aparicio M., Alfaro C. Influence of Interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? *Journal of Immunology Research*. 2019;6252138. <https://doi.org/10.1155/2019/6252138>.
 30. Avalos B. R., Gasson J. C., Hedvat C. et al. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell lines. *Blood*. 1990;75(4):851–857. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.4.851.851>.
 31. Snoderly H. T., Boone B. A., Bennewitz M. F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Research*. 2019;21(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.
 32. Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals. *Cancer Research*. 2015;75(13):2653–2662. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299>.
 33. Boone B. A., Murthy P., Miller-Ocuin J. et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps. *BMC Cancer*. 2018;18(1):678. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4584-2>.
 34. Richardson J. J. R., Hendrickse C., Gao-Smith F. et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro. *International Journal of Inflammation*. 2017;4915062. <https://doi.org/10.1155/2017/4915062>.
 35. Tohme S., Yazdani H. O., Al-Khafaji A. B. et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. *Cancer Research*. 2016;76(6):1367–1380. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
 36. Thälén C., Lundström S., Seignez C. et al. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191231>.
 37. Li J. C., Zou X. M., Yang S. F. et al. Neutrophil extracellular traps participate in the development of cancer-associated thrombosis in patients with gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(26):3132–3149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3132>.
 38. Darbousset R., Thomas G. M., Mezouar S. et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus

- thrombosis in patients with gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology*. 2022. Vol. 28, no. 26. P. 3132–3149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3132>.
38. Darbousset R., Thomas G. M., Mezouar S. et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation // *Blood*. 2012. Vol. 120, no. 10. P. 2133–2143. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>.
39. Бицадзе В. О., Слуханчук Е. В., Хизроева Д. Х. и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 1. С. 75–85.
40. Mezger M., Nording H., Sauter R. et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation // *Frontiers in Immunology*. 2019. No. 10. P. 1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01731>.
41. Burzynski L. C., Humphry M., Pyrrillou K. et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin // *Immunity*. 2019. Vol. 50, no. 4. P. 1033–1042.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.003>.
42. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity // *Nature Reviews Immunology*. 2013. Vol. 13, no. 1. P. 34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
43. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC // *Journal of Intensive Care*. 2014. Vol. 2, no. 1. P. 67. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>.
44. Perdomo J., Leung H. H. L. Immune thrombosis: exploring the significance of immune complexes and NETosis // *Biology*. 2023. Vol. 12, no. 10. P. 1332. <https://doi.org/10.3390/biology12101332>.
45. Knight J. S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome // *Seminars in Immunopathology*. 2022. Vol. 44, no. 3. P. 347–362. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.
46. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis // *Thrombosis Research*. 2018. No. 170. P. 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.005>.
47. Mereuta O. M., Agarwal T., Ghozy S. et al. Shell versus core architecture and biology of thrombi in acute ischemic stroke: A systematic review // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023. No. 29. <https://doi.org/10.1177/10760296231213632>.
48. Zhou P., Li T., Jin J. et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion // *eBioMedicine*. 2020. No. 53. P. 102671. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102671>.
- formation. *Blood*. 2012;120(10):2133–2143. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>.
39. Bitsadze V. O., Slukhanchuk E. V., Khizroeva D. Kh. et al. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):75–85.
40. Mezger M., Nording H., Sauter R. et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01731>.
41. Burzynski L. C., Humphry M., Pyrrillou K. et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin. *Immunity*. 2019;50(4):1033–1042.
42. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(1):34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
43. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *Journal of Intensive Care*. 2014;2(1):67. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>.
44. Perdomo J., Leung H. H. L. Immune thrombosis: Exploring the significance of immune complexes and NETosis. *Biology*. 2023;12(10):1332. <https://doi.org/10.3390/biology12101332>.
45. Knight J. S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2022;44(3):347–362. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.
46. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018;(170):87–96. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.005>.
47. Mereuta O. M., Agarwal T., Ghozy S. et al. Shell versus core architecture and biology of thrombi in acute ischemic stroke: a systematic review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023;(29). <https://doi.org/10.1177/10760296231213632>.
48. Zhou P., Li T., Jin J. et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion. *eBioMedicine*. 2020;(53):102671. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102671>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**Т. Е. Кисина** – доцент.**Н. А. Воробьева** – заведующая кафедрой.**ABOUT THE AUTHORS****T. E. Kisina** – Docent.**N. A. Vorobyeva** – Head of the Department.

ИЗУЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Елена Павловна Федорова¹, Мария Васильевна Филонова²,
Татьяна Юрьевна Дубская³, Татьяна Владимировна Ветошкина⁴,
Любовь Александровна Сандрикина⁵, Татьяна Ивановна Фомина⁶,
Оксана Владимировна Неупокоева⁷, Мария Юрьевна Минакова⁸,
Алексей Александрович Чурин⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

^{2, 9}Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

^{1, 5}Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

¹fedorova-elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

²maria-caurus7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>

³tatatox@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0203-3768>

⁴veto2101@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4167-1612>

⁵ermolaeva_la@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5775-0353>

⁶fomina49@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9863-9464>

⁷repaov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5732-0705>

⁸nii@pharmso.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3385-3662>

⁹toxicology_lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

Аннотация. Цель – оценить состояние системы гемостаза и печени, а также азотистого и белкового обмена на модели прямого поражения легких в эксперименте на 50 беспородных крысах-самках SD массой 200–250 г. с моделированием острого респираторного дистресс-синдрома путем однократного интратрахеального введения ацидин-пепсина с pH-1,2 в количестве 0,1 мл на животное в контрольной группе (n = 25) и группе моделирования (n = 25) и забором материала для исследования через 1, 3, 5, 7, 14-е сутки (терминальные точки). Повреждения легких оценивали с помощью световой микроскопии гистологических препаратов. Анализ в сыворотке крови для биохимических исследований проводили с забором из сердца в пробирки с цитратом натрия 3,8 %-м в соотношении 1:9 для коагулологического анализа в пробирки с активатором. Формирование острого респираторного дистресс-синдрома в эксперименте сопровождалось нарушениями в системе гемостаза и проявлялось сокращением протромбинового и активированного парциального тромбoplastинового времени, повышением концентрации фибриногена и снижением уровня антитромбина III, а также развитием полиорганной недостаточности, о чем свидетельствуют зарегистрированные отклонения биохимических и коагулологических показателей. Сочетание множества патологических процессов в рамках синдрома является наибольшей проблемой в процессе лечения, и разработка экспериментальных моделей для выявления взаимосвязи наибольшего количества значимых систем позволит создать оптимальную, воспроизводящую весь симптомокомплекс, модель для разработки новых протоколов лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, ацидин-пепсин, гемостаз, С-реактивный белок, биохимические параметры

Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Федорова Е. П., Филонова М. В., Дубская Т. Ю., Ветошкина Т. В., Сандрикина Л. А., Фомина Т. И., Неупокоева О. В., Минакова М. Ю., Чурин А. А. Изучение нарушений систем жизнеобеспечения организма в условиях экспериментального поражения легких // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 75–81. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-10>.

Original article

STUDYING DISORDERS OF THE BODY'S LIFE-SUPPORT SYSTEMS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL LUNG DAMAGE

Elena P. Fedorova¹, Mariya V. Filonova², Tatyana Yu. Dubskaya^{3✉},
Tatyana V. Vetoshkina⁴, Lyubov A. Sandrikina⁵, Tatyana I. Fomina⁶,
Oksana V. Neupokoeva⁷, Mariya Yu. Minakova⁸, Aleksey A. Churin⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

^{2, 9}National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

^{1, 5}Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

¹fedorova-elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

²maria-caurus7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>

³tatatox@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0203-3768>

⁴feto2101@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4167-1612>

⁵ermolaeva_la@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5775-0353>

⁶fomina49@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9863-9464>

⁷repaov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5732-0705>

⁸nii@pharmso.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3385-3662>

⁹toxicology_lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

Abstract. The aim is to evaluate the state of hemostasis and liver system, as well as nitrogen and protein metabolism on the model of direct lung damage in the experiment on 50 mongrel female SD rats weighing 200-250 g. In the experiment, acute respiratory distress syndrome was modeled by a single intratracheal injection of acidine-pepsin with pH-1.2 in the amount of 0.1 ml per animal in the control group (n = 25) and the modeling group (n = 25). Researchers sampled the material after 1, 3, 5, 7, and 14 days (terminal points). Lung damage was assessed by light microscopy on histological preparations. Researchers analyzed serum for biochemical studies, collecting samples from the heart in tubes containing 3.8% sodium citrate at a ratio of 1:9 for coagulation tests in tubes with activator. During the experiment, haemostasis system disturbances accompanied acute respiratory distress syndrome formation, resulting in reduced prothrombin and activated partial thromboplastin time, elevated fibrinogen concentration, and decreased antithrombin III levels. Moreover, it led to the development of multi-organ failure, as evidenced by the recorded deviations of biochemical and coagulation parameters. The combination of multiple pathological processes within a syndrome is the greatest challenge in the treatment process. The development of experimental models to identify the interrelationship of the largest number of significant systems will allow the creation of an optimal model reproducing the entire symptom complex for the development of new protocols to treat acute respiratory distress syndrome.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, acidine-pepsin, hemostasis, C-reactive protein, biochemical parameters

Code: 3.3.3 Pathophysiology.

For citation: Fedorova E. P., Filonova M. V., Dubskaya T. Yu., Vetoshkina T. V., Sandrikina L. A., Fomina T. I., Neupokoeva O. V., Minakova M. Yu., Churin A. A. Studying disorders of the body's life-support systems in conditions of experimental lung damage. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):75–81. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-10>.

ВВЕДЕНИЕ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является полиэтиологическим заболеванием, развивающимся вследствие поражения легких различного генеза. Несмотря на последние достижения в клинической практике, ОРДС остается одной из значимых проблем современной медицины и реаниматологии и обусловлен высокой частотой его развития. Так, летальность под воздействием пульмонотоксикантов достигает 50–70 %. Присоединение ОРДС к респираторным вирусным инфекциям увеличивает летальность

с 13 до 50 %, а к аспирационной пневмонии – с 10 до 80 % [1]. Большое количество этиологических факторов, сложные механизмы патогенеза, отсутствие «золотых» критериев диагностики затрудняют проведение аргументированной патогенетической терапии и заставляют продолжать поиск новых путей улучшения результатов лечения ОРДС [2, 3]. На данный момент в связи с последней пандемией COVID-19 актуальной является разработка моделей пораже-

ния легких. Одна из таких моделей прямого поражения легких описана в работах В. В. Мороз и соавт. [3, 4]. Данная модель валидирована по морфологическим признакам, но недостаточно описано развитие симптомокомплекса ОРДС с сопутствующими патологиями в системах жизнедеятельности организма.

Цель – оценить состояние системы гемостаза и печени, а также азотистого и белкового обмена на модели прямого поражения легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовано 50 беспородных крыс-самок SD массой 200–250 г, полученных в питомнике НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга (сертификат здоровья имеется). Крысы содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике института, протокол заявка от 03 ноября 2021 г. № 190102021.

В условиях общей анестезии (внутрибрюшинно: ксилазин 0,3 мл/кг «Interchemiewerken», Нидерланды; золетил 0,2 мл/кг ВИРБАК, Франция) ОРДС моделировали прямым повреждением легких путем однократного интратрахеального введения ацидин-пепсина с pH-1,2 (ОАО «Белмедпрепараты» в количестве 0,1 мл на животное – модель ОРДС). Было сформировано 2 группы: контрольная группа (n = 25) и группа моделирования ОРДС (n = 25). Исследования с забором материала проводили через 1, 3, 5, 7, 14 суток (терминальные точки) после моделирования ОРДС.

Повреждения легких оценивали с помощью световой микроскопии гистологических препаратов, приготовленных стандартными методами и окрашенных гематоксилином и эозином [5]. Показатели протромбинового времени (ПВ), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), концентрации фибриногена, активности антитромбина III (АТ-III) определяли на полуавтоматическом анализаторе HelenaC4 (Helena BioSciences Europe, Великобритания). Кровь забирали из сердца в пробирки с цитратом натрия 3,8 %-м в соотношении 1:9 для коагулологического анализа, в пробирки с активатором – для биохимических исследований. Биохимический анализ крови проводили, используя автоматический биохимический анализатор ERBA XL-100. В сыворотке крови крыс определяли активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание общего белка, мочевины, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ).

Статистический анализ проводился программой StatPlus версии 7.6.5. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (X), ошибку среднего арифметического (m). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью стандартизированных коэффициентов асимметрии и эксцесса. При несоответствии распределения нормальному закону использовали непараметрический критерий

Манна – Уитни. Уровень значимости критериев задавали равным 1 и 5 %. Авторы соблюдают все принципы публикационной этики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления поражения легких и степени вызванных нарушений наибольшую диагностическую значимость имеет исследование комплекса морфологических проявлений воспаления и отека, которые определяют исход заболевания. Отек отражает нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера и является наиболее трудно корригируемым признаком ОРДС, определяющим степень гипоксии и, в конечном итоге, выживаемость. Поэтому исследование данного признака патологии является важнейшим при патоанатомической оценке степени тяжести ОПЛ [1]. Проведенное гистологическое исследование показало, что через 24 часа после интратрахеального введения ацидин-пепсина в легких крыс наблюдалось выраженное полнокровие микроциркуляторного русла, диффузные кровоизлияния, периваскулярный и перибронхиальный отек. Отмечалось слушивание бронхиального эпителия, в просветах бронхов скапливались фрагменты погибших клеток, эритроциты, фибринозный экссудат. В области кровоизлияний выявлялись макрофаги, нагруженные гемосидерином. К 3–5-м суткам наблюдения происходило нарастание отека легких, повышение интенсивности воспалительной инфильтрации паренхимы легких. Выявлены разрывы альвеолярных перегородок, вызванные повреждением альвеолярной стенки ацидин-пепсином. В бронхах усиливалось слушивание бронхиального эпителия, в некоторых участках обнаруживались язвы в стенке бронха, обнажалась базальная мембрана. В просвете бронхов наблюдалось большое количество детрита и скопления нейтрофильных лейкоцитов. К 14–21-м суткам опыта в легких крыс происходили процессы восстановления: отмечались редкие очаговые кровоизлияния, снижалась выраженность отека легочной паренхимы. В ответ на повреждение отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфомакрофагальной инфильтрации и начинающегося пневмофиброза (рис. 1).

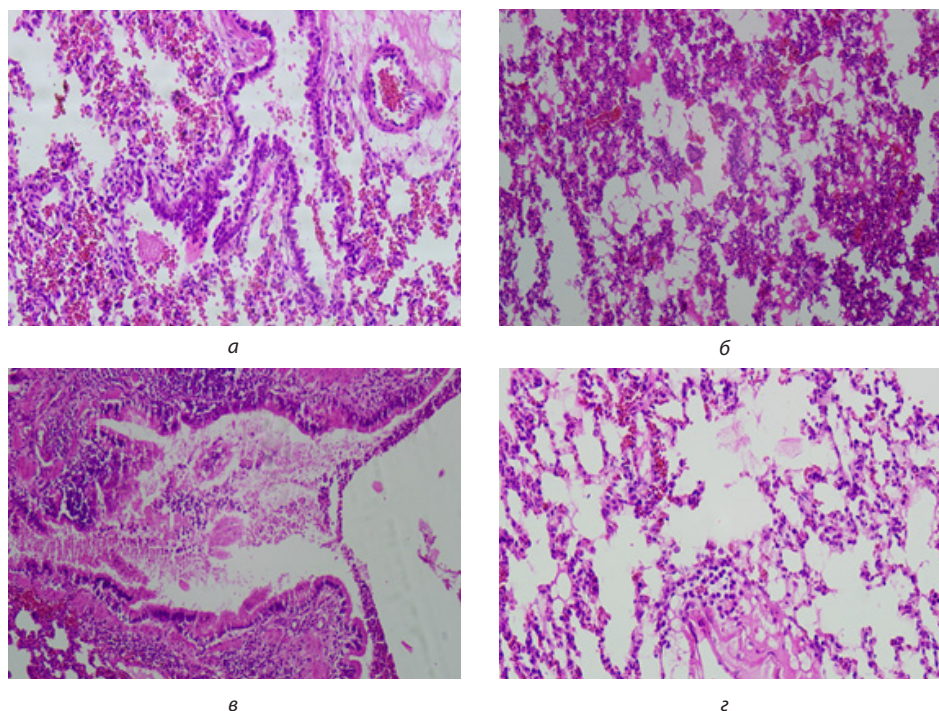


Рис. 1. Легкие крысы после введения ацидин-пепсина через: а) 1-е сутки (x300); б) 3-и сутки (x150); в) 5-е сутки (x150); г) 14-е сутки (x300)
Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Фото авторов.

Изменения в легких, подтвержденные гистологическим исследованием, сопровождалось повышением массы и коэффициента массы легких. Было выявлено увеличение данных показателей в течение всего периода исследования с максимальным повышением на 3-и сутки на 39 % массы легких

и на 40 % их коэффициента, в сравнении с контрольными величинами ($p < 0,05$), рис. 2а. На рис. 2б отмечался рост температуры тела животных, начиная со 2-х суток исследования и до окончания эксперимента, что может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции.

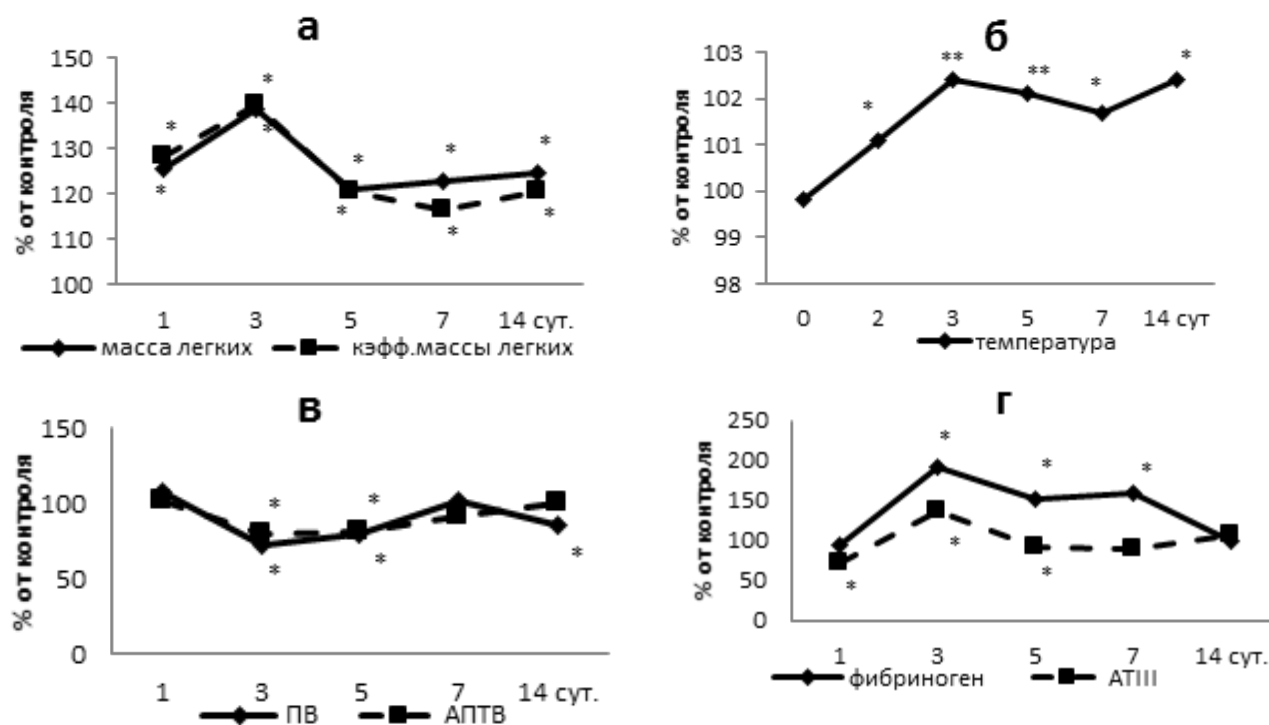


Рис. 2. Влияние раствора ацидин-пепсина на динамику:

- а) массы легкого и коэффициента массы легкого; б) температуры тела;
в) протромбинового времени и активированного парциального тромбопластинового времени;
г) концентрации фибриногена и уровня АТIII

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении экспериментальных групп с группой контроля. Составлено авторами.

Развитие ОРДС сопровождалось нарушениями в других системах жизнедеятельности организма. В результате повреждения легких повышалась прокоагулянтная активность плазменных факторов свертывания, что провоцировало тромбообразование. Об этом свидетельствует выявленное снижение ПВ и АПТВ на 3-и сутки на 28 и 20 % соответственно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), данные показатели оставались ниже контрольных величин на 5 и 14-е сутки (рис. 3а). Выявленные изменения сопровождались повышением концентрации фибриногена с 3-х по 5-е сутки. Высокое содержание фибриногена приводит к еще большему повреждению легких за счет отложения в просвете альвеолярных ходов, альвеол, легочных бронхов продукта его распада фибрина [6]. Повышенная активность плазменных факторов свертывания, как было показано нами ранее, сопровождалась изменениями в системе естественных антикоагулянтов. Так, отмечалось снижение уровня АТIII на 1-е сутки на 30 %, с последующим возрастанием на 3-и сутки на 37 % (максимальное снижение ПВ и АПТВ, повышение концентрации фибриногена) и повторным уменьшением уровня АТIII на 5-е сутки 10 % в сравнении с соответствующими значениями в контрольной группе ($p < 0,05$, рис. 2г).

Биохимические показатели крови отражают как степень адаптации организма к различным воздей-

ствиям, так и дисбаланс адаптационных возможностей организма [7]. При развитии ОРДС наибольшую информативность для мониторинга состояния и оценки эффекта терапии обладают фибриноген, СРБ, триглицериды, ЛДГ. Такие показатели, как активность АСТ и АЛТ отражают работу печени, которая отвечает за синтез факторов свертывания крови, метаболизм ксенобиотиков и токсичных веществ, выделяемых при развитии патологических состояний организма [8, 9]. Выявлено увеличение активности АСТ и АЛТ через 24 часа от начала исследования с последующим максимальным подъемом данного показателя на 3-и сутки на 28 и 15 % соответственно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) (рис. 3а). При этом содержание АЛТ было выше контрольных значений на 7-е сутки на 8 %. Для мониторингирования уровня тканевой гипоксии с целью оценки эффективности транспорта кислорода при критических состояниях (тяжелой пневмонии, ОРДС, сепсисе, шоке различной этиологии и пр.) достаточно информативным параметром является уровень активности ЛДГ [10]. Этот показатель был повышен в течение всего исследования, максимальная концентрация достигалась на 5-е сутки и превышала контрольные величины на 75 % ($p < 0,05$, рис. 3б).

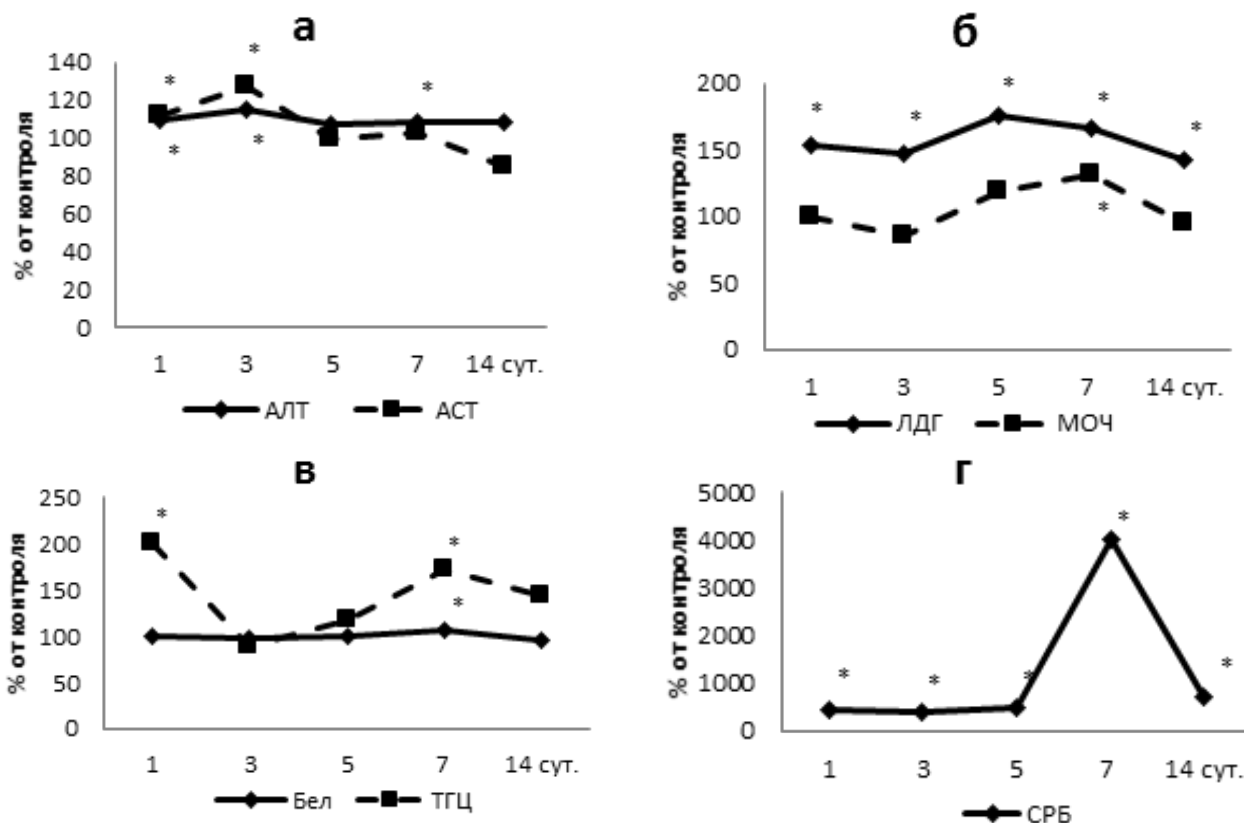


Рис. 3. Влияние раствора ацидин-пепсина на динамику биохимических показателей: а) аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы; б) лактатдегидрогеназы, концентрации мочевины; в) концентрации белка, триглицеридов; г) С-реактивного белка

Примечание: составлено авторами.

ОРДС часто сопровождается нарастанием полиорганной недостаточности. В проведенном эксперименте на 7-е сутки помимо увеличения активности ЛДГ было отмечено повышенное содержание мочевины, белка и триглицеридов (рис. 3б, в), что свиде-

тельствовало о нарушении азотистого и липидного обменов и дисфункции метаболизма в целом.

С-реактивный белок является основным лабораторным маркером активности воспалительного процесса в легких. Данный белок активирует систему компле-

мента, блокирует продукцию медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран, участвует в регуляции функции иммунокомпетентных клеток [11]. Повышение его уровня коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии [10]. Отмечено повышение значений СРБ в течение всего периода исследования с максимальным содержанием на 7-е сутки, что также подтверждает наличие воспалительного процесса на фоне ОРДС (рис. 3г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ацидин-пепсина позволило провести моделирование не только состояния ОРДС как самостоятельного явления, но и воспроизвести комбинацию нарушений функций организма и реактивных изменений на системном уровне. В результате проведенного моделирования выявлены воспаление и отек легких, подтвержденные повышением их массы, коэффициента массы, а также изменениями биохимических (СРБ) и гистологических показателей. Формирование ОРДС в эксперименте сопровождалось нарушениями в системе гемостаза, а также

развитием полиорганной недостаточности, о чем, в частности, свидетельствуют отклонения биохимических и коагулологических показателей, зарегистрированные в ходе исследования.

Не вызывает сомнения тот факт, что наибольшей проблемой в процессе лечения ОРДС является сочетание множества патологических процессов в рамках синдрома. На данный момент не существует оптимальной экспериментальной модели, которая воспроизводила бы весь симптомокомплекс, характерный для ОРДС у человека. Вместе с тем, разработка экспериментальных моделей, в которых бы выявлялась взаимосвязь наибольшего практического количества значимых систем, позволит достигнуть существенного прогресса в совершенствовании и разработке новых протоколов лечения ОРДС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Куликов О. А., Заборовский А. В., Юнина Д. В. и др. Липосомальная форма дексаметазона в коррекции экспериментального острого повреждения легких // Человек и его здоровье. 2021. Т. 24, № 3. С. 39–49.
2. Пугач В. А., Тюнин М. А., Ильинский Н. С. и др. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // Биомедицина. 2021. Т. 17, № 3. С. 84–89.
3. Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М. ОРДС – патогенез и терапевтические мишени // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4. С. 45–52.
4. Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 3. С. 5–13.
5. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Л. : Медицина. Ленинградское отделение, 1969. 423 с.
6. Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Брилли Г. Е. и др. Лекция 7. Дыхательная недостаточность, развивающаяся при нарушении диффузионной способности легких. Патология альвеолярного дыхания // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 2. С. 46–48.
7. Demchenko G., Koibasova L., Kozhaniyazova U. et al. Physiological and biochemical indicators of the organism after normobaric hypoxic training in combination with a protein product supplementation // *BIO Web of Conferences*. 2024. Vol. 100, no. 63. P. 01012. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410001012>.
8. Зобнин Ю. В. Токсическое повреждение печени у детей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. Т. 151, № 4. С. 37–53.
9. Гавриленко Д. И., Гавриленко Т. Е. Особенности интерпретации некоторых печеночных тестов : практическое пособие для врачей. Гомель : РНПЦ РМиЭЧ, 2017. 26 с.
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические реко-

REFERENCES

1. Kulikov O. A., Zaborovsky A. V., Yunina D. V. et al. Liposomal form of dexamethasone in the correction of experimental acute lung injury. *Humans and their health*. 2021;24(3):39–49. (In Russ.).
2. Pugach V. A., Tyunin M. A., Ilinskiy N. S. et al. Experimental model of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of lipopolysaccharide from *Salmonella enterica*. *Journal Biomed*. 2021;17(3):84–89. (In Russ.).
3. Moroz V. V., Vlasenko A. V., Golubev A. M. Pathogenesis and target therapy of ARDS. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2014;(4):45–52. (In Russ.).
4. Moroz V. V., Vlasenko A. V., Golubev A. M. et al. The pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome induced by direct and indirect etiological factors. *General Reanimatology*. 2011;7(3):5–13. (In Russ.).
5. Merkulov G. A. *Kurs patogistologicheskoy tekhniki*. Leningrad: Meditsina. Leningradskoye otdeleniye; 1969. 423 p. (In Russ.).
6. Chesnokova N. P., Morrison V. V., Brill G. E. et al. Lektsiya 7. Dykhatelnaya nedostatochnost, razvivayushchayasya pri narushenii diffuzionnoy sposobnosti legkikh. *patologiya alveolyarnogo dykhaniya. Scientific review. Medical Sciences*. 2017;(2):46–48.
7. Demchenko G., Kobaisova L., Kozhaniyazova U. et al. Physiological and biochemical indicators of the organism after normobaric hypoxic training in combination with a protein product supplementation. *BIO Web of Conferences*. 2024;100(63):01012. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410001012>.
8. Zobnin Yu. V. Toxic injury of the liver in children. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2017;151(4):37–53. (In Russ.).
9. Gavrilenko D. I., Gavrilenko T. E. Osobennosti interpretatsii nekotorykh pechenochnykh testov: prakticheskoe posobie dlya vrachey. Gomel: RNPTS RMI ECH; 2017. 26 p. (In Russ.).
10. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Ver. 18 (26.10.2023). URL: <https://goo.su/nvT2b5b> (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).

- мендации. Версия 18 (26.10.2023). URL: <https://goo.su/nvT2b5b> (дата обращения: 01.11.2024).
11. Алексеева Е. И., Тепаев Р. Ф., Шилькрот И. Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма») // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 1. С. 51–66.
11. Alekseeva E. I., Tepaev R.F., Shilkrot I. Y. et al. COVID-19-induced "Cytokine storm" – Unique form of macrophage activation syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):51–66. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. П. Федорова – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.
М. В. Филонова – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник.
Т. Ю. Дубская – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
Т. В. Ветошкина – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.
Л. А. Сандрикина – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.
Т. И. Фомина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
О. В. Неупокоева – кандидат биологических наук, научный сотрудник.
М. Ю. Минакова – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.
А. А. Чурин – доктор медицинских наук, профессор.

ABOUT THE AUTHORS

E. P. Fedorova – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.
M. V. Filonova – Candidate of Sciences (Biology), Junior Researcher.
T. Yu. Dubskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher.
T. V. Vetoshkina – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher.
L. A. Sandrikina – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.
T. I. Fomina – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher.
O. V. Neupokoeva – Candidate of Sciences (Biology), Researcher.
M. Yu. Minakova – Doctor of Sciences (Medicine), Senior Researcher.
A. A. Churin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.



УНИВЕРСИТЕТ

