

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ **Том 20**

№ 5

2021

URAL MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF
Larisa I. Volk, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmoz, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolens, Ekaterinburg, RF
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия
Голухова Е.З., Москва, Россия
Стародубов В.И., Москва, Россия
Баранов А.А., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия
Jes Olesen, Копенгаген, Дания
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж,
Великобритания

EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF
Alexander A. Baranov, Moscow, RF
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF
Alexey A. Moskalev, Syktyvkar, RF
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge,
United Kingdom

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПРИ ПЛАНОВЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ СТЕНТИРОВАНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.....	4
<i>Царьков А.В., Левит А.Л.</i>	
Анестезиология и реаниматология	

ОЦЕНКА ПРЕДИКТИВНОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛЫ NTISS В ОТНОШЕНИИ ИСХОДОВ У НОВОРОЖДЁННЫХ.....	11
<i>Ковтун О.П., Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С.</i>	
Анестезиология и реаниматология	

РОЛЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ЛАКТАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО И ДИСТРИБУТИВНОГО (СЕПТИЧЕСКОГО) ШОКА.....	21
<i>Молдованов А.В., Руднов В.А., Багин В.А., Астафьева М.Н., Розанова С.М.</i>	
Анестезиология и реаниматология	

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ДОНОШЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ТРАНЗИТОРНОЕ ТАХИПНОЭ НОВОРОЖДЕННОГО» БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ.....	29
<i>Калякова Н.В., Шестак Е.В., Додров Д.С.</i>	
Педиатрия	

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ЕГО СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	35
<i>Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г., Ибрагимова Ю.Н.</i>	
Педиатрия	

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФРАКЦИОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ ПОСТАКНЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИНДЕКСА РУБЦОВ.....	43
<i>Уфимцева М.А., Симонова Н.В., Бочкарев Ю.М.</i>	
Дерматология	

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ: СИНДРОМ ЗАДНЕЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	50
<i>Корякина О.В., Ковтун О.П., Фечина Л.Г., Терещенко И.С., Воложанин Р.С.</i>	
Неврология	

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ФМБА СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): ВЫЗОВЫ, РЕШЕНИЯ.....	57
<i>Фетисов А.О., Кравченко Е.И.</i>	
Общественное здоровье и здравоохранение	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И ОСТРЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ.....	63
<i>Лепешкова Т.С., Андропова Е.В.</i>	
Аллергология и иммунология	

ОСЛОЖНЁННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ТЯЖЁЛОЕ ТЕЧЕНИЕ.....	68
<i>Андреев С.С., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кантимеров Д.Ф.</i>	
Урология	

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОДНОЙ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ LUMINAL A ПОДТИПА.....	75
<i>Шамигурина Е.О., Могиленских А.С., Гребенюк Е.В., Сазонов С.В., Демидов С.М.</i>	
Онкология	

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ.....	82
<i>Эседова А.Э., Идрисова М.А., Гаджиева А.М.</i>	
Акушерство и гинекология	

РАЗВИТИЕ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ.....	90
<i>Гордиенко Л.Д., Киселева Т.П., Гордиенко И.И., Цап Н.А.</i>	
Эндокринология	

ОСТРОЕ ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19).....	98
<i>Изможерова Н.В., Попов А.А., Цветков А.И., Шамбатов М.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Испавский В.Е.</i>	
Кардиология	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- ANESTHESIOLOGIC MANAGEMENT OF ELECTIVE ENDOVASCULAR STENTING
OF CORONARY ARTERY..... 4
Tsarkov A.V., Levit A.L.
Anesthesiology and intensive care
- ASSESSMENT OF THE PREDICTIVE VALUE OF THE NTISS SCALE FOR NEONATAL OUTCOMES 11
Kovtun O.P., Mukhametshin R.F., Davidova N.S.
Anesthesiology and intensive care
- THE ROLE OF PROCALCITONIN AND LACTATE AT SINGLE DETERMINATION
IN THE INTENSIVE CARE UNIT IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF HYPOVOLEMIC
AND DISTRIBUTIVE (SEPTIC) SHOCK..... 21
Moldovanov A.V., Rudnov V.A., Bagin V.A., Astafieva M.N., Rozanova S.M.
Anesthesiology and intensive care
- CLINICAL RATIONALE FOR THE TREATMENT TACTICS OF TERM PATIENTS DIAGNOSED
WITH TRANSIENT NEONATAL TACHYPNOEA WITHOUT PARENTERAL NUTRITION 29
Kalyakova N.V., Shestak E.V., Dodrov D.S.
Pediatrics
- PHYSICAL DEVELOPMENT AND ITS RELATIONSHIP TO THE METABOLIC ACTIVITY
OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN YOUNG CHILDREN..... 35
Vakhlova I.V., Fedotova G.V., Boronina L.G., Ibragimova Y.N.
Pediatrics
- STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF FRACTIONAL LASER ABLATION
IN PATIENTS WITH ATROPHIC POSTACNE SCARS USING THE QUANTITATIVE SCAR INDEX..... 43
Ufimtseva M.A., Simonova N.V., Bochkarev J.M.
Dermatology
- NEUROTOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN CHILDREN:
POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME 50
Koryakina O.V., Kovtun O.P., Fehina L.G., Tereshchenko I.S., Volozhanin R.S.
Neurology
- ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN FMBA INSTITUTIONS
OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT DURING THE PANDEMIC
OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): CHALLENGES AND SOLUTIONS..... 57
Fetisov A.O., Kravchenko E.I.
Public health and health care

CLINICAL CASES

- FOOD ALLERGIES AND ACUTE ALLERGIC REACTIONS: DIAGNOSTIC OPTIONS 63
Lepeshkova T.S., Andronova E.V.
Allergology and immunology
- COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN A PATIENT WITH SEVERE COVID-19 68
Andreev S.S., Isaev T.K., Trushkin R.N., Kantimerov D.F.
Urology
- CYTOLOGICAL EVALUATION OF A SINGLE CELL CULTURE OF LUMINAL
A SUBTYPE BREAST CARCINOMA CELLS..... 75
Shamshurina E.O., Mogilenskikh A.S., Grebenyuk E.V., Sazonov S.V., Demidov S.M.
Oncology

LITERATURE REVIEWS

- SIGNIFICANCE OF ENDOMETRIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE PATHOGENESIS
OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSSES..... 82
Esedova A.E., Idrisova M.A., Gadzhieva A.M.
Obstetrics and gynecology
- DEVELOPMENT OF THYROID PATHOLOGY IN MEDICAL WORKERS
WITH CHRONIC EXPOSURE TO LOW DOSES IONIZING RADIATION 90
Gordienko L.D., Kiseleva T.P., Gordienko I.I., Tsap N.A.
Endocrinology
- ACUTE MYOCARDIAL DAMAGE IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)..... 98
Izmozherova N.V., Popov A.A., Tsvetkov A.I., Shambatov M.A., Antropova I.P., Kadnikov L.I., Ispavsky V.E.
Cardiology

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ПРИ ПЛАНОВЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ СТЕНТИРОВАНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**Артем Владимирович Царьков¹, Александр Львович Левит²¹ ГБУЗ «Челябинская Областная Клиническая Больница», Челябинск, Россия² ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия¹ temiktsarkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5919-9649>² <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>**Аннотация**

Введение. Ишемическая болезнь сердца — самая распространенная причина смертности в РФ и мире. Одним из основных методов хирургического лечения является эндоваскулярное стентирование коронарных артерий. Несмотря на малоинвазивность метода, существует потребность в обеспечении седации пациента во время вмешательства. Основным видом анестезиологического пособия для данной процедуры является мониторируемая седация. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ двух наиболее часто используемых схем мониторируемой седации при плановых эндоваскулярных вмешательствах в мировой практике. **Материалы и методы.** С января по июль 2021 года проведено проспективное когортное исследование, включившее в себя 70 пациентов. Проведено сравнение группы седации с использованием феназепама (n=38) с группой аналгоседации с использованием комбинации сибазона и фентанила (n=32). Сравнение проведено по уровню седации (шкала RASS), степени выраженности ангинозных болей на этапе стентирования коронарных артерий по ЦРШ; витальных показателей пациентов (сАД, дАД, срАД, ЧСС, SpO₂). **Результаты.** Применение схемы мониторируемой седации (сибазон + фентанил) приводит к более глубокой седации по RASS и более значимому снижению частоты сердечных сокращений у пациентов на этапе стентирования коронарных артерий в сравнении с использованием только бензодиазепамина (феназепам). Несмотря на это, частота развития ангинозных болей во время вмешательства статистически значимо не различается между группами сравнения. **Обсуждение.** В настоящей работе мы сравнили два подхода к анестезиологической защите при выполнении плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий, которые наиболее часто используются в зарубежной и отечественной интервенционной практике. **Выводы.** Применение аналгоседации (сибазон + фентанил) при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий не имеет существенных преимуществ перед седацией бензодиазепинами (феназепам) при данных типах вмешательств. Становится очевидным необходимость продолжения поиска более эффективных и безопасных схем анестезиологического обеспечения при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий.

Ключевые слова: плановое эндоваскулярное стентирование коронарных артерий, мониторируемая седация, анестезиологическое обеспечение.

Для цитирования: Царьков, А. В. Анестезиологическое пособие при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий / А. В. Царьков, А. Л. Левит // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 4-10. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-4-10>.

© Царьков А.В., Левит А.Л., 2021

ANESTHESIOLOGIC MANAGEMENT OF ELECTIVE ENDOVASCULAR STENTING OF CORONARY ARTERY

Artem V. Tsarkov¹, Alexander L. Levit²¹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ temiktsarkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5919-9649>² <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Abstract

Introduction. Ischemic heart disease is the most common cause of death in the Russian Federation and in the world. One of the main methods of surgical treatment is endovascular stenting of the coronary arteries. Despite the minimally invasive method, there is a need to ensure sedation of the patient during the intervention. The main type of anesthetic aid for this procedure is monitored sedation. **The aim of the study** was to conduct a comparative analysis of the two most frequently used regimens of monitored sedation for elective endovascular interventions in world practice. **Materials and methods.** From January to July 2021, a prospective cohort study was conducted that included 70 patients. A comparison was made between the sedation group using phenazepam ($n = 38$) with the analgosedation group ($n = 32$) — a combination of sibazone and fentanyl. The comparison was made by the level of sedation (RASS scale), the severity of anginal pain at the stage of stenting of the coronary arteries according to the VAS; vital indicators of patients (sBP, dBP, avgBP, HR, SpO₂). **Results.** The use of a monitored sedation regimen (sibazone + fentanyl) leads to deeper sedation according to the RASS and a more significant decrease in heart rate in patients at the stage of coronary artery stenting compared with the use of benzodiazepine (phenazepam) alone. Despite this, the incidence of anginal pain during the intervention did not differ statistically significantly between the comparison groups. **Discussion.** In this work, we compared two approaches to anesthetic protection when performing planned endovascular stenting of coronary arteries, which are most often used in foreign and domestic interventional practice. **Conclusions.** The use of analgosedation (sibazone + fentanyl) for elective endovascular stenting of coronary arteries has no significant advantages over sedation with benzodiazepines (phenazepam) for these types of interventions. It becomes obvious that it is necessary to continue the search for more effective and safer schemes of anesthetic management during planned endovascular stenting of coronary arteries.

Keywords: elective endovascular stenting of coronary arteries, monitored sedation, anesthetic management.

For citation:

Tsarkov, A. V. Anesthesiologic management of elective endovascular stenting of coronary artery / A. V. Tsarkov, A. L. Levit // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 4-10. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-4-10>.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — самая распространенная причина смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста в мире и Российской Федерации [1–4].

Малоинвазивным хирургическим способом лечения ишемической болезни сердца является эндоваскулярное стентирование коронарных артерий — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [5–7].

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост центров, которые выполняют диагностические и лечебные эндоваскулярные вмешательства в РФ. Отмечается значительный рост количества стентирований коронарных артерий как при остром коронарном синдроме (ОКС), так и при атеросклеротическом поражении коронарных артерий у пациентов со стабильным течением ИБС [8].

В подавляющем большинстве случаев плановые коронарные стентирования проводятся под местной анестезией зоны «доступа» рентгенэндоваскулярным хирургом и достаточно хорошо переносятся пациентами. Несмотря на это, есть данные, что до 45% пациентов испытывают неприятные ощущения интраоперационно, во время

процедуры и в раннем постпроцедурном периоде у них развиваются ангинозные боли [9, 10].

Таким образом, во время эндоваскулярного стентирования коронарных артерий на первый план выходит анестезиологическое пособие по обеспечению адекватного и безопасного для пациента интрапроцедурного менеджмента.

Для достижения адекватного обезболивания и безопасного проведения ЧКВ могут применяться различные виды анестезиологического пособия, начиная с мониторируемого наблюдения и умеренной седации, заканчивая общей анестезией с применением ингаляционных анестетиков или тотальной внутривенной анестезии [11–13].

К сожалению, в данный момент не существует доказательств достаточной силы в преимуществе одного вида анестезиологического пособия над другим [11, 12].

Тем не менее, наиболее предпочтительным вариантом анестезиологического менеджмента при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий считается умеренная седация / анальгезия [14].

Отношение к седации во время ЧКВ и режимам ее проведения в разных странах и клиниках варьирует. Так, в США в 92% случаев обеспечивается умеренная седация / анальгезия во время плано-

вых стентирований коронарных артерий, тогда как в других странах только у 38% пациентов описывается интрапроцедурная седация [10, 15, 16].

Такое значимое отличие в выборе и применении различных схем для проведения умеренной седации во время плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий приводит к попыткам создания специфических рекомендаций и появлению все большего количества работ, посвященных интрапроцедурной седации при ЧКВ [10, 17, 18].

Тем не менее наиболее распространенными схемами седации во время плановых стентирований коронарных артерий являются: изолированное применение бензодиазепинов и сочетанное использование бензодиазепинов с опиоидными анальгетиками в дополнение к местной анестезии зоны «доступа» [10, 16, 19].

Цель исследования — сравнительный анализ схем анестезиологического менеджмента во время плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий с применением изолированной седации бензодиазепинами (группа седации) и с использованием комбинации бензодиазепина и опиоидного анальгетика (группа аналгоседации).

Задачи исследования:

1. Оценить уровень седации и ее безопасность в группе седации и группе аналгоседации по Ричмондской Шкале Возбуждения-Седации (RASS — Richmond Agitation-Sedation Scale).

2. Определить влияние режимов седации на гемодинамические показатели (сАД — систолическое АД, дАД — диастолическое АД, срАД — среднее АД, ЧСС — частота сердечных сокращений) в группах сравнения.

3. Сравнить группу седации с группой аналгоседации по частоте развития ангинозных болей и необходимости в дополнительном купировании ангинозных болей опиоидными анальгетиками у пациентов во время процедуры и в раннем послеоперационном периоде.

4. Определить влияние схем анестезиологической защиты на уровень повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде путем определения уровня высокоспецифичного тропонина Т.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января по июль 2021 года проведено проспективное когортное исследование. В исследование включены 70 пациентов, которым выполнено плановое эндоваскулярное стентирование коронарных артерий.

В группу седации вошло 38 пациентов, им выполняли изолированную седацию во время ЧКВ с использованием бензодиазепина — феназепама в дозе 1 мг внутривенно до начала выполнения доступа.

В группу аналгоседации были внесены 32 пациента, интрапроцедурная седация которым выполнялась комбинацией бензодиазепина и опиоидного анальгетика (сибазон + фентанил), вводимых внутривенно в дозе 2,5 мг сибазона и 50 мкг фентанила до начала выполнения доступа с дополнительным введением 50 мкг фентанила перед непосредственным стентированием коронарных артерий (до момента окклюзии коронарной артерии).

Критерии включения: плановый характер коронарного вмешательства; исходный уровень седации 0 по RASS; исходное отсутствие ангинозных

болей у пациента; исходный уровень тропонина I в пределах референсных значений ($<0,29$ нг/мл).

Критерии исключения: экстренный характер вмешательства; развитие технических осложнений эндоваскулярной реваскуляризации миокарда; шоковое / критическое состояние пациента; использование медикаментозной и механической поддержки гемодинамики пациента.

Все пациенты были ознакомлены с объемом и характером предстоящего вмешательства, планируемым видом анестезиологического пособия, возможными осложнениями. Пациентами собственноручно было подписано согласие на проведение манипуляций и анестезиологического пособия утвержденной формы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

В обеих группах в 100% случаев пациентам выполнена местная анестезия зоны «доступа» 1%-ым раствором лидокаина в объеме до 10 мл.

У всех пациентов исходный уровень кардиоспецифического тропонина Т был ниже 0,2 нг/мл плазмы крови, что соответствует «отрицательно-му» значению последнего.

Сопоставимость групп сравнения по возрасту, количеству стентов и общей длительности проводимого вмешательства представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1
Сравнение групп по возрасту и количеству установленных стентов

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	М±SD	95% ДИ	М±SD	95% ДИ	
Возраст, полных лет	64,4±7,5	62,0-66,9	64,0±7,7	61,2-66,7	0,8
Кол-во стентов, шт.	1,8±0,9	1,5-2,1	1,5±0,7	1,3-1,8	0,21

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 2
Сравнение групп по общей длительности вмешательства

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Общая длительность вмешательства, мин.	65,0	45,0-90,0	65,0	55,0-75,0	0,99

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Исходя из представленных данных (табл. 1 и 2), можно сделать вывод, что группы сопоставимы по возрасту, количеству установленных стентов во время вмешательства и по общей продолжительности процедуры.

Распределение пациентов по полу в группе седации составило 28,9% пациентов женского пола ($n=11$), 71,1% пациентов мужского пола ($n=27$). В группе аналгоседации процентное отношение по гендерному признаку получилось следующее: 18,8% пациентов женского пола ($n=6$), 81,2% пациентов мужского пола ($n=26$). Группы также сопоставимы по полу, так как $p=0,41$, согласно точному критерию Фишера.

Мониторинг витальных функций во время планового эндоваскулярного стентирования коронарных артерий проводился блоком системы мониторинга С-дуги Philips. Использовался Гарвардский стандарт безопасности пациента: неинвазивное измерение артериального давления (АД) с интервалом 3 минуты, постоянная оценка 3-канальной ЭКГ, постоянная оценка SpO₂. Пациенты в 100% случаев получали O₂ через назальные катетеры с потоком увлажненной кислородной смеси 5 л/мин. с момента подключения мониторинга и до окончания вмешательства.

Появление и определение степени ангинозных болей оценивалось по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), где 0 — отсутствие боли; 1-3 — «слабая боль»; 4-6 — «умеренная боль»; 7-10 — «сильнейшая боль, которую только можно представить» [20, 21]. При субъективной оценке ангинозной боли пациентом более 3 по ЦРШ (принятый критерий необходимости обезболивания опиоидным анальгетиком) обеспечивалось дополнительное введение опиоидного анальгетика — фентанила — с целью купирования болей за грудиной.

Все плановые эндоваскулярные стентирования коронарных артерий проводились в условиях достаточной гипокоагуляции (активированное время свертывания — АВС — более 250 секунд) на фоне внутривенного введения гепарина от 7500 до 10000 ЕД в зависимости от массы тела пациента.

Измерение всех параметров (сАД — систолическое АД, дАД — диастолическое АД, срАД — среднее АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO₂ — степень насыщения крови кислородом, степень выраженности ангинозной боли пациента по ЦРШ, степень седации пациента по RASS) интраоперационно проводилось в 5 точках: 1 — исходное измерение — первое измерение при подключении мониторинга витальных показателей; 2 — на этапе выполнения «доступа», установке интродьюсера; 3 — на этапе стентирования коронарной артерии (окклюзии артерии); 4 — по завершении всех хирургических манипуляций с коронарной артерией; 5 — перед транспортировкой пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Все пациенты в 100% случаев после плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий находились под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Сразу после поступления в ОРИТ у пациентов оценивалась ЭКГ, после 6 часов наблюдения определялся уровень кардиоспецифического тропонина Т в плазме крови.

Статистические методы анализа

Данные заносились в электронную таблицу формата Microsoft Excel 365. Для анализа данных использовали программу SPSS 26.0 for Windows (SPSS Inc.Chicago, IL, USA 2019). Все количественные показатели оценивали на нормальность их распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Параметрические данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной отклонения (SD). Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха (IQR или Q₁-Q₃). Сравнительный анализ параметрических данных между группами сравнения проводился критерием Уэлча, а непараметрических данных — с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Качественные признаки сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера в зависимости от значения минимального предполагаемого числа. Разница между изучаемыми параметрами считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ уровней седации по RASS [22] и значений насыщения крови кислородом (SpO₂) в сравниваемых группах на разных этапах вмешательства представлены в таблице 3 и 4 соответственно.

Таблица 3
Значения уровня седации (RASS) на разных этапах планового эндоваскулярного стентирования коронарных артерий

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
RASS1	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	1,0
RASS2	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	0,28
RASS3	0,0	0,0-0,0	-1,0	-1,0-0,0	<0,001*
RASS4	0,0	0,0-0,0	-1,0	-1,0-0,0	<0,001*
RASS5	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	0,06

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Исходя из данных, представленных в таблице 3, при использовании в качестве интрапроцедурной седации сочетания бензодиазепамина и опиоидного анальгетика на основном этапе эндоваскулярного вмешательства (этап стентирования и удаления инструмента из просвета коронарной артерии) достигается более глубокая седация пациента (по RASS — 1, то есть «легкая седация») по сравнению с группой, где седация по RASS — 0 (отсутствие седации); $p < 0,001$.

Таблица 4

Показатели уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) у пациентов на разных этапах стентирования коронарных артерий

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
SpO ₂ _1,%	99,2±1,4	98,7-99,6	98,8±1,6	98,2-99,4	0,39
SpO ₂ _2,%	99,5±0,9	99,2-99,8	99,3±1,1	98,9-99,7	0,45
SpO ₂ _3,%	99,7±0,7	99,5-100,0	96,1±17,6	89,8-102,4	0,02*
SpO ₂ _4,%	99,5±1,1	99,1-99,9	99,2±1,3	98,7-99,7	0,2
SpO ₂ _5,%	99,5±1,0	99,2-99,8	99,3±1,2	98,9-99,8	0,7

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Согласно данным, представленным в таблице 4, в группе аналгоседации отмечается статистически достоверное снижение сатурации крови ($SpO_2 = 96,1 \pm 17,6\%$; 95% ДИ: 89,8-102,4%) на этапе стентирования коронарной артерии по сравнению с группой седации ($SpO_2 = 99,7 \pm 0,7\%$; 95% ДИ: 99,5-100,0%); $p = 0,02$. Тем не менее значение SpO_2 на этапе стентирования в группе аналгоседации было выше референсных значений и не потребовало проведения ручной или механической вентиляции легких пациента. На остальных этапах эндоваскулярного вмешательства значения насыщения крови кислородом статистически значимо не различались.

Значения показателей гемодинамики по всем этапам наблюдения во время плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий представлены в таблице 5.

Согласно полученным данным, достоверная разница получена в снижении ЧСС на этапе стентирования в группе аналгоседации (медиана — 67,0 уд./мин.; Q_1 - Q_3 : 62,0-76,5 уд./мин.) по сравнению с группой седации (медиана — 75,0 уд./мин.; Q_1 - Q_3 : 67,0-100,0 уд./мин.); $p=0,01$. По остальным показателям гемодинамики на всех этапах наблюдения статистически значимой разницы получено не было.

Данные по субъективной оценке пациентами ангинозных болей по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) представлены в таблице 6.

Согласно данным таблицы 6, статистически достоверной разницы в субъективной оценке ангинозной боли по ЦРШ на всех этапах исследования между группами сравнения не получено.

Таблица 5

Значение показателей гемодинамики на всех этапах наблюдения

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
сАД — Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.					
сАД1	150,5	140,0-172,0	158,5	134,5-170,5	0,87
сАД2	146,5	136,0-166,0	145,0	137,5-161,5	0,67
сАД3	144,0	132,0-155,0	140,5	129,0-151,5	0,64
сАД4	149,0	134,0-163,0	136,0	125,5-149,0	0,07
сАД5	148,0	136,0-162,0	143,5	128,5-156,0	0,47
дАД — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.					
дАД1	85,5	80,0-91,0	88,0	82,0-96,0	0,41
дАД2	83,5	79,0-89,0	84,5	77,5-94,0	0,77
дАД3	81,5	77,0-88,0	83,5	78,0-90,0	0,42
дАД4	81,5	76,0-92,0	80,5	75,0-88,5	0,74
дАД5	83,0	77,0-91,0	85,5	77,0-93,0	0,44
срАД — среднее артериальное давление, мм рт. ст.					
срАД1	106,5	101,0-120,0	111,0	102,5-119,0	0,58
срАД2	105,5	99,0-115,0	107,0	99,0-115,5	0,79
срАД3	102,5	96,0-108,0	103,5	97,0-112,5	0,58
срАД4	105,0	97,0-114,0	98,5	94,0-105,0	0,19
срАД5	105,0	99,0-113,0	103,5	96,5-112,5	0,81
ЧСС — частота сердечных сокращений, уд./мин.					
ЧСС1	65,0	61,0-75,0	70,0	60,5-77,0	0,80
ЧСС2	67,5	64,0-72,0	67,5	61,0-75,5	0,93
ЧСС3	75,0	67,0-100,0	67,0	62,0-76,5	0,01*
ЧСС4	66,5	59,0-73,0	65,5	59,0-73,5	0,92
ЧСС5	68,0	61,0-71,0	69,0	58,5-74,5	0,86

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 6

Показатели ЦРШ у пациентов на разных этапах наблюдения

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	$M \pm SD$	95% ДИ	$M \pm SD$	95% ДИ	
ЦРШ ₁	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	1,00
ЦРШ ₂	0,03±0,16	-0,03-0,08	0,19±0,61	-0,09-0,47	0,44
ЦРШ ₃	2,39±2,61	1,54-3,25	1,41±4,89	0,61-2,20	0,08
ЦРШ ₄	0,26±0,92	-0,04-0,57	0,47±1,52	-0,08-1,02	0,53
ЦРШ ₅	0,18±0,80	-0,08-0,45	0,25±0,95	-0,09-0,59	0,53

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

В таблице 7 представлены данные по общей частоте развития ангинозных болей у пациентов обеих исследуемых групп, данные по частоте необходимости дополнительного обезбоживания опиоидными анальгетиками при развитии ангинозного приступа более 3 баллов по ЦРШ.

Таблица 7
Частота развития ангинозных болей и необходимости дополнительного обезбоживания опиоидными анальгетиками

Фактор	Группа седации (n=38)		Группа аналгоседации (n=32)		p
	абс.	%	абс.	%	
Наличие ангинозных болей	22	57,9	12	37,5	0,1
Потребность в дополнительном введении опиоидного анальгетика	14	36,8	8	25,0	0,31

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, статистически достоверной разницы в уменьшении количества пациентов, у которых возникают ангинозные боли во время стентирования коронарных артерий, а также снижение частоты применения опиоидного анальгетика (фентанила) для купирования ангинозных болей по ЦРШ более 3 баллов в обеих группах не отмечено.

Сравнение исследуемых групп по уровню высокоспецифического тропонина Т в плазме крови пациента через 6 часов после планового эндоваскулярного стентирования коронарных артерий представлено в таблице 8.

Таблица 8
Уровень высокоспецифического тропонина Т через 6 часов после планового коронарного стентирования

Показатель	Группа седации		Группа аналгоседации		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Тропонин Т, нг/мл	0,86±3,37	-0,25-1,96	0,35±0,62	0,13-0,57	0,43

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Учитывая полученные данные, достоверной разницы в уровне высокоспецифического тропонина Т в плазме крови пациентов через 6 часов после планового эндоваскулярного стентирования коронарных артерий в группах сравнения не получено.

Частота выявления положительного тропонина Т (более 0,32 нг/мл) в плазме крови пациентов через 6 часов после планового стентирования коронарных артерий в группах сравнения представлена в таблице 9.

Соответственно данным таблицы 9, частота обнаружения положительного тропонина Т в плазме крови пациентов через 6 часов после планового эндоваскулярного стентирования коронарных артерий достоверно не отличается в обеих группах.

Таблица 9
Частота выявления положительного тропонина Т через 6 часов после планового стентирования коронарных артерий

Фактор	Группа седации (n=38)		Группа аналгоседации (n=32)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Положительный тропонин Т (более 0,32 нг/мл)	7	18,4	3	9,4	0,33

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы сравнили два подхода к анестезиологической защите при выполнении плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий, которые наиболее часто используются в зарубежной и отечественной интервенционной практике [10, 19, 23].

Схема аналгоседации, использованная в исследуемой группе (сибазон + фентанил), приводила к снижению частоты сердечных сокращений и обеспечивала достаточную седацию (RASS -1) во время процедуры [24]. Мы ожидали, что применение аналгоседации при плановом стентировании коронарных артерий снизит частоту развития ангинозных болей во время вмешательства [25] и последующую вероятность повышения высокоспецифического тропонина Т после процедуры. Однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение аналгоседации (сибазон + фентанил) при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий не имеет существенных преимуществ перед седацией бензодиазепинами (феназепам) при данных типах вмешательств. Также как и изолированная седация феназепамом не несет преимуществ в контексте адекватной защиты миокарда во время плановых стентирований коронарных артерий.

В отечественной практике анестезиологического обеспечения плановых стентирований коронарных артерий существуют единичные работы на тему оптимизации седации [9]. В зарубежных литературных источниках в последние несколько лет вопросы по адекватной седации/обезболиванию при плановых ЧКВ исследователи задают все чаще [10, 17–19].

Становится очевидным необходимость продолжения поиска более эффективных и безопасных схем анестезиологического обеспечения при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий.

ВЫВОДЫ

1. Применение сибазона в сочетании с фентанилом способствует умеренной седации (RASS 1) во время плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий по сравнению с контрольной группой с использованием феназепама (отсутствие седации — RASS 0).

2. Статистически достоверной разницы в показателях гемодинамики в исследуемой и контрольной группах не получено за исключением уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) на этапе стентирования коронарных артерий, которая была ниже в исследуемой группе.

3. В группе аналгоседации отмечается статистически значимое ($p=0,02$) снижение уровня насыщения крови кислородом (SpO_2) — $96,1 \pm 17,6\%$ (95% ДИ: 89,8–102,4%) по сравнению с группой седации, в которой SpO_2 составила $99,7 \pm 0,7\%$ (95% ДИ: 99,5–100,0%).

4. Применение схемы седации — сибазон + фентанил — не обеспечивает статистически значимого снижения частоты развития ангинозных

болей у пациентов во время планового эндоваскулярного стентирования коронарных артерий и не уменьшает частоту дополнительного применения опиоидного анальгетика фентанила.

5. Уровни высокоспецифического тропонина Т через 6 часов после планового стентирования коронарных артерий достоверно не отличались в группах сравнения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. / ed. Шаповал И.Н. et al. Москва: Росстат, 2019. 170 p.
2. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Vol. 25, № 11. P. 201–250. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
3. World Health Organization. Top 10 causes of death in Russian Federation for both sexes aged all ages (2019). [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death>.
4. World Health Organization. The top 10 causes of death. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
5. Chronic Ischemic Heart Disease Selection of Treatment Modality - StatPearls - NCBI Bookshelf [Electronic resource] / Dababneh E. et al. // StatPearls Publishing. -URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507703/> (accessed: 07.06.2021).
6. Santucci A., Riccini C., Cavallini C. Treatment of stable ischaemic heart disease: The old and the new // Eur. Hear. Journal, Suppl. – 2020. Vol. 22. P. E54–E59. doi: 10.1093/EURHEARTJ/SUAA060.
7. Timmis A., Wragg A. Coronary intervention for stable angina. // BMJ. 2018. P. k5351. doi:10.1136/bmj.k5351
8. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2019 год / Алякин Б.Г. и др. // Эндоваскулярная хирургия. – 2020. Vol. 7, № 2, Специальный выпуск. P. 5–230. –doi:10.24183/2409-4080-2020-7-2S-S5-S230.
9. Оценка эффективности применения оптимизированной программы анестезиологического обеспечения при операциях стентирования коронарных артерий / Ястребов В. В. и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. Vol. 12, № 1. P. 256–261.
10. Sedation and Analgesia for Cardiac Catheterisation and Coronary Intervention / Whitehead N. J. et al. // Hear. Lung Circ. – 2020. Vol. 29, № 2. P. 169–177. doi:10.1016/j.hlc.2019.08.015.
11. Anaesthesia in the cardiac catheterization laboratory / Braithwaite S. et al. // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2010. Vol. 23, № 4. P. 507–512. doi:10.1097/aco.0b013e32833bb5e4.
12. Hayman M., Forrest P., Kam P. Anesthesia for Interventional Cardiology. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2012. Vol. 26, № 1. P. 134–147. doi:10.1053/j.jvca.2011.09.004.
13. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп / Рыбка М. М. и др. / под ред. Бокерия Л. А. – Москва: НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2018. – 74 с.
14. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018. // Anesthesiology. – 2018. Vol. 128, № 3. P. 437–479. doi:10.1097/aln.0000000000002043.
15. Sedative Treatment Regimes in All Dutch Centers Carrying Out Percutaneous Coronary Interventions, a Comprehensive Nationwide Survey / Wagenaar T. C. et al. // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2010. Vol. 9, № 3. P. 195–196. doi:10.1016/j.ejcnurse.2009.12.002.
16. Sedation, Analgesia, and Anaesthesia Variability in Laboratory-Based Cardiac Procedures: An International Survey / Lavi S. et al. // Can. J. Cardiol. 2014. Vol. 30, № 6. P. 627–633. doi:10.1016/j.cjca.2014.03.034.
17. Annachhatre A. S. Response for - Letter to editor Comment on: Anesthesiologists and job satisfaction in cardiac cath lab: Do we need guidelines? // Ann. Card. Anaesth. – 2020. Vol. 23, № 3. P. 374–375. doi: 10.4103/aca.ACA_116_20.
18. Raut M., Hanjoora V. Opioids during coronary interventions in cath lab - Need reconsideration? // Indian Journal of Anaesthesia. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2020. Vol. 64, № 6. P. 527–528. doi: 10.4103/ija.IJA_403_20.
19. Song J. W., Soh S., Shim J.-K. Monitored Anesthesia Care for Cardiovascular Interventions // Korean Circ. J. 2020. Vol. 50, № 1. P. 1–11. doi:10.4070/kcj.2019.0269.
20. Pain scales enhance diagnostic accuracy of coronary artery disease-an observational study / Chun Cheng K. et al. // Biomed. Res. 2018. Vol. 29, № 6. P. 1176–1183. doi:10.4066/biomedicalresearch.29-17-750.
21. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине / Мохов Е. М. и др. // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. Vol. 18, № 2. P. 34–37.
22. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [Electronic resource]. URL: [https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/ptsafety/LEAPT Delirium/RASS Sedation Assessment Tool.pdf](https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/ptsafety/LEAPT%20Delirium/RASS%20Sedation%20Assessment%20Tool.pdf) (accessed: 14.06.2021).
23. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L. Use of Fentanyl During Percutaneous Coronary Interventions: Safety and Drawbacks // Cardiovasc. Drugs Ther. 2018. Vol. 32, № 6. P. 625–632. doi:10.1007/s10557-018-6835-5.
24. Diazepam versus Fentanyl for Premedication during Percutaneous Coronary Intervention: Results from the Myocardial Protection by Fentanyl during Coronary Intervention (PROFIT) Trial / Abdel-Wahab M. et al. // J. Interv. Cardiol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 232–238. doi:10.1111/j.1540-8183.2008.00355.x.
25. Chest pain after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina / Chang C. C. et al. // Clin. Interv. Aging. Dove Medical Press Ltd., 2016. Vol. 11. P. 1123–1128. doi: 10.2147/CIA.S103605.

Сведения об авторах

А. В. Царьков — врач анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации
А. Л. Левит — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

A. V. Tsarkov — MD
A. L. Levit — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.08.2021; одобрена после рецензирования 28.09.2021;
принята к публикации 08.11.2021.
The article was submitted 03.08.2021; approved after reviewing 28.09.2021;
accepted for publication 08.11.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 5. С. 11-20.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 5. P. 11-20

Научная статья
УДК: 614.883:616-053.3
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-5-11-20

ОЦЕНКА ПРЕДИКТИВНОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛЫ NTISS В ОТНОШЕНИИ ИСХОДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ольга Петровна Ковтун ¹, Рустам Фаридович Мухаметшин ²,
Надежда Степановна Давыдова ³

^{1,3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

² rustamFM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4030-5338>

³ davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

Аннотация

Введение. Совершенствование методов угрозомерии на этапах межгоспитальной транспортировки остается актуальной задачей неотложной неонатологии. Шкалы терапевтического типа остаются малоизученными и их предиктивная ценность и практическая применимость требуют изучения. **Целью работы** является определение предиктивной ценности шкалы NTISS на предтранспортировочном этапе в отношении исходов госпитального этапа лечения новорожденных. **Материалы и методы.** В когортное исследование включены данные 604 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра. Выполнена оценка по шкале NTISS, изучены исходы госпитального этапа лечения. Осуществлен расчет AUC ROC кривой шкалы NTISS в отношении бинарных исходов госпитального этапа. Корреляционный анализ количественных данных выполнен критерием Спирмена. **Результаты.** AUC более 0,8 наблюдается для летального исхода на госпитальном этапе (AUC=0,823 (0,758-0,888)), смерти в течение 7 суток жизни (AUC=0,827 (0,752-0,901)), позднего неонатального сепсиса (AUC=0,808 (0,737-0,879)), бронхолегочной дисплазии (AUC=0,810 (0,763-0,856)), тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (AUC=0,847 (0,804-0,889)) и окклюзионной гидроцефалии (AUC=0,830 (0,757-0,904)). Схожие результаты получены при анализе исходов среди выживших пациентов. В отношении прочих бинарных исходов шкала демонстрирует AUC менее 0,8. Выявлена слабая, но достоверная корреляционная связь между оценкой по шкале NTISS и длительностью интенсивной терапии ($r=0,431$, $p<0,0001$). Корреляционная связь оценки по NTISS и длительности ИВЛ, нСРАР составил менее 0,3. Анализ исходов среди выживших пациентов показал слабую корреляционную связь оценки по NTISS и длительности интенсивной терапии, $r=0,492$, $p<0,0001$ и длительностью госпитализации, $r=0,498$, $p<0,0001$. **Дискуссия.** Шкала NTISS продемонстрировала приемлемый уровень точности (AUC>0,8) при прогнозировании госпитальной летальности, позднего неонатального сепсиса, бронхолегочной дисплазии, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и формированию окклюзионной гидроцефалии как среди выживших пациентов, так и в общей выборке. Наблюдаемые результаты сопоставимы с информативностью прочих неонатальных шкал различных типов. **Заключение.** Предиктивная ценность NTISS в отношении исходов госпитального этапа приемлема и сопоставима с возможностями шкал физиологического типа, описанных в литературе.

Ключевые слова: транспортировка новорожденных, угрозомерические шкалы, прогностические шкалы.

Для цитирования: Ковтун, О. П. Оценка предиктивной ценности шкалы NTISS в отношении исходов у новорожденных / О. П. Ковтун, Р. Ф. Мухаметшин, Н. С. Давыдова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 11-20. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-11-20>.

@ Ковтун О.П., Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С., 2021

ASSESSMENT OF THE PREDICTIVE VALUE OF THE NTISS SCALE FOR NEONATAL OUTCOMES

Olga P. Kovtun ¹, Rustam F. Mukhametshin ², Nadezhda S. Davidova ³^{1,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia¹ <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>² rustamFM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4030-5338>³ davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

Abstract

Introduction. Improving the disease severity scoring systems at the stages of inter-hospital transportation remains an actual in neonatal intensive care. Therapeutic scales remain poorly studied and their predictive value and practical applicability. **The aim of the work** is to determine the predictive value of the NTISS scale at the stage of pre-transport preparation in relation to the treatment outcomes of newborns. **Materials and methods.** The cohort study included data from 604 visits of the resuscitation and consultation center transport team. The evaluation was performed on the NTISS scale, and the outcomes were studied. The AUC ROC curve of the NTISS scale was calculated in relation to the binary outcomes. The correlation analysis of the quantitative data was performed by Spearman's criterion. **Results.** AUC greater than 0.8 was observed for the risk of death (AUC=0,823 (0,758-0,888)), 7-day mortality (AUC=0,827 (0,752-0,901)), late onset sepsis (AUC=0,808 (0,737-0,879)), bronchopulmonary dysplasia (AUC=0,810 (0,763-0,856)), severe intraventricular hemorrhage (AUC=0,847 (0,804-0,889)) и occlusive hydrocephalus (AUC=0,830 (0,757-0,904)). Similar results were obtained analyzing the outcomes among the surviving patients. For other binary outcomes, the scale shows an AUC of less than 0.8. The analysis of outcomes among the surviving patients showed a weak correlation between the NTISS score and the duration of intensive care, $r=0.492$, $p<0.0001$, and the duration of hospitalization, $r=0.498$, $p<0.0001$. **Discussion.** The NTISS scale demonstrated an acceptable level of accuracy (AUC>0.8) in predicting hospital mortality, late neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia, severe intraventricular hemorrhage, and the formation of occlusive hydrocephalus, among both surviving patients and general sample. The observed results are comparable with the information content of other neonatal scales of various types. **Conclusion.** The predictive value of NTISS in relation to the outcomes of the hospital stage is comparable to the physiological scales described in the literature.

Keywords: newborn transfer, disease severity scoring systems, prognostic scales.

For citation: Kovtun, O. P. Assessment of the predictive value of the NTISS scale for neonatal outcomes / O. P. Kovtun, R. F. Mukhametshin, N. S. Davidova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 11-20. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-11-20>.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет специалистами неотложной неонатологии, осуществляющими межгоспитальную транспортировку новорожденных, предпринимались попытки объективизировать тяжесть состояния пациента для взвешенного принятия решения относительно его транспортировки и маршрутизации. По способу формирования шкалы могут быть условно разделены на две группы — физиологические и терапевтические. Терапевтический подход основан на том, что уровень инвазивности терапии, необходимой для поддержания витальных функций пациента, связан непосредственно с физиологической нестабильностью и также коррелирует с риском летального исхода [1]. Формализованная оценка тяжести состояния новорожденного имеет целью определить, насколько тяжелым является состояние ребенка в данный момент и насколько ребенок стабилен, являясь дополнительным инструментом оценки будущих рисков заболеваемости и смертности на основании имеющихся исходных данных [2].

В рамках решения этих задач в 1992 году Gray J.E. и соавт. опубликовали разработанную ими

угрозометрическую неонатальную шкалу эффективности лечения (NTISS, The Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System). Она была создана путем изменения системы оценки терапевтического вмешательства (TISS, Therapeutic Intervention Scoring System). Система TISS оценивает тяжесть состояния больного по количеству и сложности методов исследования и терапии, необходимых для его ведения. Эта система разделяет все диагностические и терапевтические процедуры на 4 группы, в которых каждая процедура оценивается соответственно в 1, 2, 3 и 4 балла. Суммарная оценка по шкале выражает тяжесть состояния. Из 76 оригинальных параметров TISS 42 были удалены, 28 добавлены, и признаки разделены по типам терапевтического действия для формирования NTISS. Оригинальная шкала NTISS включает в себя оценку по следующим блокам: респираторный, кардиоваскулярный, лекарственная терапия, мониторинг, метаболизм и питание, трансфузия, процедуры, сосудистый доступ. Как и TISS, NTISS присваивает баллы с 1 по 4 для различных действий в интенсивной терапии [1]. Значение NTISS было рассчитано для 1643 новорожденных, поступивших в ОРИТН с 1989 по 1990 год. Показатели NTISS варьировали от 0 до 47 при среднем значе-

нии $12,3 \pm 8,7$ (SD). Обнаружена слабая корреляция с весом при рождении ($r = -0,11$) или гестационным возрастом ($r = -0,17$), но показатели NTISS хорошо коррелировали с ожидаемыми маркерами тяжести заболевания, включая оценки риска смерти лечащими врачами ($r = 0,70$, $P < 0,001$), смертность в стационаре ($P < 0,05$). Значение оценки по NTISS на момент поступления в реанимационное отделение коррелирует с длительностью нахождения в отделении, стоимостью лечения пациента и величиной затрат госпитальных ресурсов. Сделан вывод о том, что NTISS является действительным показателем терапевтической интенсивности, который не зависит от веса при рождении и может использоваться как показатель тяжести неонатальной заболеваемости и использования ресурсов [3]. Ранние работы указывали на неоднородную предиктивную ценность этой шкалы в отношении исходов недоношенных новорожденных, показатель NTISS при поступлении коррелировал только со смертностью у новорожденных с весом менее 1500 г. Нет корреляции со смертностью у детей с массой при рождении ≥ 1500 г, с гестационным возрастом или с психомоторным развитием на первом году жизни [4]. Ougur N. и соавт. (2012) продемонстрировали высокие значения AUC для прогнозирования смерти ($AUC=0,851$) у пациентов с массой 500-1499 грамм [5]. В подавляющем большинстве работ акцент сделан на применение шкалы у недоношенных новорожденных, в то время как доношенные новорожденные составляют значительную долю обращений в консультативные центры и транспортные бригады [6].

Терапевтический подход к формированию шкалы содержит в себе несколько потенциальных проблем. Во-первых, среди специалистов может не быть единого мнения относительно терапии в той или иной ситуации, в этой связи оценка будет отражать не тяжесть пациента, а личные предпочтения конкретного врача. Во-вторых, учреждения разных уровней помощи будут обладать разными терапевтическими возможностями в отношении лечения того или иного состояния, то есть различия в оценке будут характеризовать не разную степень тяжести пациентов, а разные терапевтические возможности учреждений, что, безусловно, обесценивает шкалу данного типа. В-третьих, шкалы такого типа склонны к «устареванию» по мере появления новых методов терапии, которые не учтены в исходной модели. Напротив, ряд включенных ранее способов могли утратить свою актуальность, либо накапливаются данные относительно их неэффективности. Четвертой важной особенностью является изменение неонатальной популяции (увеличение доли детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, рост выживаемости в этой категории), произошедшее со времени создания и валидизации шкал. В такой ситуации валидность шкалы подвергается большим сомнениям и может потребовать актуализации [1, 7]. Все вышесказанное и стало основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования — определить предиктивную ценность оценки по шкале NTISS на момент предтранспортировки в отношении исходов госпитального этапа новорожденных, консультированных или эвакуированных неонатальных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 640 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра для новорожденных (РКЦН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) Екатеринбурга в период с 1 августа 2017 г. по 31 декабря 2018 г. Полный объем данных или исходы были недоступны для 36 случаев. Следовательно, выборку составляют 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированных в медицинские организации Свердловской области и находящихся на дистанционном наблюдении РКЦН ОДКБ в связи с тяжестью состояния. Критерии обращения, критерии принятия тактического решения, критерии транспортабельности и критерии медицинской сортировки регламентированы соответствующим региональным приказом (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 1687п от 04.10.2017) и внутренними нормативными актами ОДКБ. Источником данных об исходах госпитального этапа была первичная медицинская документация.

Статистические инструменты. Инструменты описательной статистики: медиана и межквартильный интервал, доля, 95% ДИ доли, ошибка доли, расчет площади под ROC кривой, расчет чувствительности, специфичности, cut-off уровень, положительная (PPV) и отрицательная предиктивная ценность (NPV). Корреляционный анализ количественных данных при ненормальном распределении выполнен критерием Спирмена. Анализ выполнен с использованием программных средств BioStas Pro 7.0.1.0. и Matlab R2017a.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значительную долю детей, получавших консультативную и эвакуационную помощь при выезде реанимационной бригады, составили доношенные и поздние недоношенные (34 0/7 — 36 6/7 недель) новорожденные: в гестационном возрасте 37 недель и более — 40% выборки, дети с массой 2500 грамм и более — 51,82% от выборки. Новорожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела составили 9,59% и 12,91% от выборки соответственно (табл. 1). Этим объясняется тот факт, что введение сурфактанта на этапе обратившейся медицинской организации выполнено в 26,49% случаев. Прочие исходные данные выборки приведены в таблице 2.

Анализ обращений по уровням медицинских организаций (МО), медицинской сортировки и реанимационной бригады о транспортировке указывает на то, что основным источником обращений были организации 2 уровня (70,36%), доля обращений из учреждений 1 уровня составила 18,71%. Наименьший объем обращений и выездов отмечен в учреждениях 3 уровня (10,93%). По результатам осмотра и оценки состояния транспортной бригада приняла решение о транспортировке пациентов в 82,28% случаев, в 7,62% случаев пациенты были признаны нетранспортабельными, в 10,01% случаев пациент оставлен в исходной медицинской организации, поскольку не требовал повышения уровня медицинской помощи. В 89,52% случаев эвакуация осуществлялась в учреждение 3 уровня, перевод в ОРИТН выполнялся в 84,27% случаев. Эвакуация выполнена с первой попытки в 92,23% случаев (табл. 3).

Таблица 1

Распределение новорожденных по массам и гестационным возрастам

Масса и гестационный возраст	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Менее 750 гр	4,30 [2,83–6,25]	0,83
750-999 гр	5,30 [3,65–7,40]	0,91
1000-1499 гр	12,91 [10,34–15,85]	1,36
1500-2499 гр	25,66 [22,22–29,34]	1,78
2500-3499 гр	34,27 [30,49–38,21]	1,93
Более 3500 гр	17,55 [14,60–20,82]	1,55
22-24 нед	2,32 [1,27–3,86]	0,61
25-28 нед	11,59 [9,15–14,42]	1,30
29-32 нед	13,08 [10,49–16,03]	1,37
33-36 нед	32,95 [29,21–36,86]	1,91
37 недель и более	40,07 [36,13–44,10]	1,99

Примечание: данные приведены в форме доли с доверительным интервалом и ошибки доли.

Таблица 2

Данные анамнеза

Показатели	Медиана [IQR]
Возраст обращения, сут.	1 [0–2]
Возраст выезда, сут.	1 [1–3]
Возраст эвакуации, сут.	1 [1–3]
Масса при рождении, гр.	2515 [1600–3275]
Гестационный возраст, нед.	36 [32–38]
Оценка по Апгар на 1 минуте, баллов	6 [4–7]
Оценка по Апгар на 5 минуте, баллов	7 [6–8]

Примечание: данные приведены в форме медианы и межквартильного интервала.

На момент осмотра реаниматолога транспортной бригады 50,83% пациентов находились на традиционной ИВЛ и 10,43% требовали проведения неинвазивной поддержки (nCPAP), 29,47% не требовали респираторной поддержки. В 7,12% случаев пациенты получали дополнительный кислород свободным потоком. Инфузионная терапия проводилась в 88,41% случаев, из которых 9,11% получали микроструйно дофамин, 2,48% — адреналин (табл. 4).

Оценка по шкале NTISS на момент осмотра реаниматолога транспортной бригады составила (медиана [IQR]) 15 [11–18] баллов. Шкала применялась в авторской версии, без модификаций. Распределение пациентов и исходы в наблюдаемой выборке в зависимости от оценки по шкале являются предметом отдельного исследования.

Анализируя исходы госпитального этапа исследуемой группы, следует отметить, что в описываемой выборке летальность (за весь период госпитализации) составила 6,74%, 7-суточная летальность — 3,9%. В 79,26% случаев интенсивная терапия завершена выпиской пациента домой. Кроме того, 14,01% пациентов были переведены для завершения выхаживания в организации 2 и 3 уровней. Помимо исходов в общей выборке, рассчитаны исходы среди выживших пациентов, что представляет существенно больший интерес в отношении предиктивной ценности шкалы (табл. 5).

Медиана длительности интенсивной терапии составила 6 суток, ИВЛ — 3 суток, неинвазивной вентиляции — 2 суток, госпитализации — 19 суток. Количественные исходы госпитального этапа в общей выборке и среди выживших приведены в таблице 6.

Таблица 3

Тактические решения и маршрутизация транспортной бригады

Маршрутизация и тактические решения	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Нетранспортабелен	7,62 [5,63–10,03]	1,08
Оставлен на месте с улучшением	10,10 [7,81–12,78]	1,23
Транспортирован	82,28 [79,00–85,25]	1,55
Переведен в МО 2б	10,48 [7,93–13,52]	1,38
Переведен в МО 3	89,52 [86,48–92,07]	1,38
Переведен в ОРИТН	84,27 [80,77–87,37]	1,63
Переведен в ОПН	15,73 [12,63–19,23]	1,63
Эвакуация с первой попытки	92,34 [89,63–94,52]	1,19
Эвакуация со второй попытки	6,85 [4,79–9,45]	1,13
Эвакуация более чем со второй попытки	0,81 [0,22–2,05]	0,40

Примечание: МО — медицинская организация; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; ОПН — отделение патологии новорожденных. Данные приведены в форме доли с доверительным интервалом и ошибки доли.

Таблица 4

Объем интенсивной терапии при осмотре пациента транспортной бригадой

Объем интенсивной терапии	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Без респираторной поддержки	29,47 [25,86 — 33,28]	1,86
Дополнительный кислород	7,12 [5,20 — 9,47]	1,05
nCPAP	10,43 [8,11 — 13,15]	1,24
ИВЛ	50,83 [46,76 — 54,89]	2,03
ВЧИВЛ	2,15 [1,15 — 3,65]	0,59
Инфузия	88,41 [85,58 — 90,85]	1,30
Дофамин	9,11 [6,93 — 11,69]	1,17
Адреналин	2,48 [1,40 — 4,06]	0,63
добутамин	0,50 [0,10 — 1,44]	0,29
PGE (простагландины Е)	3,81 [2,43 — 5,66]	0,78
Седация	5,96 [4,21 — 8,16]	0,96
Миоплегия	0,50 [0,10 — 1,44]	0,29

Примечание: nCPAP — nasal continuous positive airway pressure (спонтанное дыхание на фоне постоянного положительного давления в носовых ходах); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ВЧИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких; PGE — простагландины Е. Данные приведены в форме доли с доверительным интервалом и ошибки доли.

Таблица 5

Исходы госпитального этапа и осложнения периода новорожденности

Исходы госпитального этапа	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Смерть	6,74 [4,81–9,13]	1,06
Смерть до 7 суток	3,90 [2,46–5,85]	0,82
Выписан домой	79,26 [75,67–82,53]	1,71
Перевод в МО2-3	14,01 [11,25–17,15]	1,46
Поздний неонатальный сепсис (ПНС)	5,32 [3,62–7,51]	0,95
Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	11,52 [9,01–14,45]	1,34
Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 1-2	4,08 [2,60–6,06]	0,83
Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3-4	6,03 [4,21–8,32]	1,00
Окклюзионная гидроцефалия (ОГ)	1,77 [0,85–3,24]	0,56
Синдром утечки воздуха (СУВ)	2,31 [1,23–3,91]	0,63
ПНС среди выживших	3,61 [2,19–5,59]	0,81
БЛД среди выживших	10,84 [8,31–13,81]	1,36
ВЖК 1-2, среди выживших	4,37 [2,79–6,49]	0,89
ВЖК 3-4, среди выживших	3,61 [2,19–5,59]	0,81
ОГ, среди выживших	1,90 [0,92–3,47]	0,60
СУВ, среди выживших	1,52 [0,66–2,97]	0,53

Примечание: МО — медицинская организация; ПНС — поздний неонатальный сепсис; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; ОГ — Окклюзионная гидроцефалия; СУВ — синдром утечки воздуха. Данные приведены в форме доли с доверительным интервалом и ошибки доли.

Таблица 6

Количественные исходы госпитального этапа

Продолжительность интенсивной терапии	Численность выборки	Медиана [IQR]
Длительность интенсивной терапии, сут.	500	6 [3–10]
Длительность ИВЛ, сут.	345	3 [1–6]
Длительность nCPAP, сут.	221	2 [1–3]
Длительность госпитализации, сут.	564	19 [11–32]
Длительность интенсивной терапии среди выживших, сут.	462	6 [3–10]
Длительность ИВЛ среди выживших, сут.	307	3 [1–6]
Длительность nCPAP среди выживших, сут.	211	2 [1–3]
Длительность госпитализации среди выживших, сут.	526	20 [13–33]

Примечание: nCPAP — nasal continuous positive airway pressure (спонтанное дыхание на фоне постоянного положительного давления в носовых ходах); ИВЛ — искусственная вентиляция легких. Данные приведены в форме медианы и межквартильного интервала.

С целью оценки предиктивной ценности шкалы NTISS выполнено построение ROC кривых в отношении бинарных исходов для общей выборки, а затем для группы выживших новорожденных. Также выполнено построение ROC кривых в отношении бинарных исходов в зависимости от массы при рождении и гестационного возраста. При значении более 0,8 тест считается полезным для практической деятельности [8]. Шкала NTISS обладает достаточно высокой прогностической способностью в отношении ряда клинически важных исходов: смерть на госпитальном этапе (AUC=0,823 (0,758-0,888)), смерть в течение семи суток жизни (AUC=0,827 (0,752-0,901)), поздний неонатальный сепсис (AUC=0,808 (0,737-0,879)), БЛД (AUC=0,810 (0,763-0,856)), тяжелые ВЖК (AUC=0,847 (0,804-0,889)) и окклюзионная гидроцефалия (AUC=0,830 (0,757-0,904)). В отношении прочих исходов AUC составляет менее 0,8, что не является клинически приемлемым результатом (табл. 7). Масса при рождении и гестационный возраст обладают недостоверно меньшей предиктивной ценностью в отношении леталь-

ного исхода за время госпитализации (AUC=0,757 (0,659-0,856) и AUC=0,723 (0,613-0,832) для массы и гестационного возраста соответственно) и летального исхода в течение первых семи дней жизни (AUC=0,699 (0,563-0,834) и AUC=0,663 (0,513-0,813) для массы и гестационного возраста соответственно). Прогностическая ценность массы и гестационного возраста в отношении прочих исходов выглядит более убедительно, чем возможности шкалы NTISS: БЛД (AUC=0,952 (0,928-0,976) и AUC=0,943 (0,917-0,969) для массы и гестационного возраста соответственно), тяжелых ВЖК (AUC=0,954 (0,932-0,975) и AUC=0,952 (0,933-0,971) для массы и гестационного возраста соответственно) и окклюзионной гидроцефалии (AUC=0,918 (0,885-0,952) и AUC=0,915 (0,875-0,956) для массы и гестационного возраста соответственно). Важным ограничением в применении шкалы NTISS может быть существенное преобладание отрицательной прогностической ценности над положительной предиктивной ценностью по всем анализируемым исходам.

Таблица 7

Значение площади под ROC кривой шкалы NTISS для исходов в общей выборке

Исходы	AUC	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
Смерть	0,823 (0,758-0,888)	>17	0,763	0,768	0,192	0,978
Смерть до 7 суток	0,827 (0,752-0,901)	>17	0,818	0,755	0,119	0,990
ПНС	0,808 (0,737-0,879)	>17	0,700	0,757	0,139	0,978
БЛД	0,810 (0,763-0,856)	>15	0,923	0,599	0,231	0,984
ВЖК 1-2	0,647 (0,537-0,756)	>16	0,609	0,658	0,070	0,975
ВЖК 3-4	0,847 (0,804-0,889)	>16	0,912	0,683	0,156	0,992
ОГ	0,830 (0,757-0,904)	>16	1,000	0,659	0,050	1,000
СУВ	0,731 (0,617-0,865)	>12	1,000	0,367	0,036	1,000

Примечание: ПНС — поздний неонатальный сепсис; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; ОГ — Окклюзионная гидроцефалия; СУВ — синдром утечки воздуха.

В таблице 7 приведены значения площади под ROC кривой (AUC), значения Cut-off для оцениваемого параметра, чувствительность, специфичность, положительная предиктивная ценность (PPV), отрицательная предиктивная ценность (NPV).

Огромный интерес в практическом плане представляет предиктивная возможность в отношении описываемых исходов среди выживших пациентов. Шкала NTISS демонстрирует хорошую предиктивную ценность в отношении развития позднего неонатального сепсиса (AUC=0,838 (0,757-0,919)), БЛД (AUC=0,813 (0,764-0,862)), тяжелых ВЖК (AUC=0,848 (0,800-0,896)) и окклюзионной гидроцефалии (AUC=0,857 (0,789-0,925)) среди выживших пациентов (табл. 8). Однако масса при рождении и гестационный возраст остаются достоверно более точными в прогнозировании клинически значимых исходов среди выживших пациентов и имеют преимущество над исследуемой шкалой: БЛД (AUC=0,967 (0,934-0,991) и AUC=0,957 (0,930-0,983) для массы при рождении и гестационного возраста соответственно), тяжелых ВЖК (AUC=0,946 (0,916-0,977)

и AUC=0,941 (0,915-0,966) для массы при рождении и гестационного возраста соответственно), формирования окклюзионной гидроцефалии (AUC=0,945 (0,917-0,973) и AUC=0,939 (0,904-0,973) для массы при рождении и гестационного возраста соответственно).

Значительным ограничивающим фактором является существенное преобладание отрицательной предиктивной ценности над положительной предиктивной ценностью шкалы NTISS в отношении всех исходов. Лишь в отношении развития БЛД как масса при рождении, так и гестационный возраст, обладают приемлемой положительной и отрицательной предиктивной ценностью, в отношении остальных исходов отрицательная предиктивная ценность значительно превалирует над положительной. Другими словами, применение оценки по NTISS, массы при рождении и гестационного возраста в качестве прогностических инструментов на этапах межгоспитальной транспортировки представляется затруднительным.

Значение площади под ROC-кривой шкалы NTISS для исходов среди выживших

Показатели	AUC	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
ПНС	0,838 (0,757-0,919)	>17	0,737	0,787	0,115	0,988
БЛД	0,813 (0,764-0,862)	>15	0,912	0,629	0,230	0,983
ВЖК 1-2	0,674 (0,563-0,784)	>16	0,607	0,689	0,082	0,975
ВЖК 3-4	0,848 (0,800-0,896)	>16	0,947	0,700	0,106	0,997
ОГ	0,857 (0,789-0,925)	>16	1,000	0,689	0,059	1,000
СУВ	0,681 (0,540-0,824)	>12	1,000	0,388	0,025	1,000

Примечание: ПНС — поздний неонатальный сепсис; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; ОГ — Окклюзионная гидроцефалия; СУВ — синдром утечки воздуха.

В таблице 8 приведены значения площади под ROC кривой (AUC), значения Cut-off для оцениваемого параметра, чувствительность, специфичность, положительная предиктивная ценность (PPV), отрицательная предиктивная ценность (NPV).

При анализе количественных исходов в общей выборке выявлена слабая, но достоверная корреляционная связь между оценкой по шкале NTISS и длительностью интенсивной терапии ($r=0,431$, $p<0,0001$). Корреляционная связь оценки по NTISS и длительности ИВЛ, нСРАР и госпитализации, будучи достоверной, оказалась еще более слабой, коэффициент корреляции составил менее 0,3 для длительности ИВЛ и нСРАР и 0,364 — для длительности госпитализации. Анализ исходов среди выживших пациентов показал более сильную корреляционную связь оценки по NTISS и длительности интенсивной терапии ($r=0,492$, $p<0,0001$) и длительностью госпитализации ($r=0,498$, $p<0,0001$). Остальные количественные исходы среди выживших характеризуются слабой корреляционной связью с оценкой по NTISS на этапе осмотра пациента в обратившейся МО (табл. 9).

Таблица 9

Корреляция оценки и количественных исходов

Количественные показатели исходов	Коэффициент корреляции	p
Длительность интенсивной терапии	0,431	<0,0001
Длительность ИВЛ	0,264	<0,0001
Длительность нСРАР	0,266	<0,0001
Длительность госпитализации	0,364	<0,0001
Длительность интенсивной терапии среди выживших	0,492	<0,0001
Длительность ИВЛ среди выживших	0,249	<0,0001
Длительность нСРАР среди выживших	0,286	<0,0001
Длительность госпитализации среди выживших	0,498	<0,0001

Примечание: нСРАР — nasal continuous positive airway pressure (спонтанное дыхание на фоне постоянного положительного давления в носовых ходах); ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

В таблице 9 приведен коэффициент корреляции Спирмена и достоверность корреляционной связи.

ДИСКУССИЯ

В целом в литературе имеется немалое количество работ, оценивающих предиктивные свойства тех или иных угрозомерических инструментов [2, 9]. Однако работы, оценивающие прогностические возможности шкал без рестрикции по массе или гестационному возрасту, немногочисленны. Jalemba Aluvaala и соавт. при анализе 10 статей, выбранных из 3249 работ, описывающих возможность применения неонатальных шкал терапевтического типа, указали медиану AUC 0,84 (диапазон 0,75–0,96, три исследования) для прогнозирования летального исхода, ранний неблагоприятный исход и поздний неблагоприятный исход прогнозировался с AUC 0,78 и 0,59 соответственно [10]. Приведенные авторами данные хорошо согласуются с нашими результатами как по прогнозированию заболеваемости, так и по прогнозированию летального исхода. Chien и соавт. (2002) показали предиктивную ценность шкалы SNAP-II и оригинальной SNAP в отношении ВЖК и БЛД с AUC $0,73\pm0,02$ и $0,78\pm0,01$ соответственно [11]. Приведенные авторами результаты хорошо коррелируют с полученными в нашей работе данными. Прогностические показатели для комбинированного исхода заболеваемости и смертности были представлены в работе Eriksson и соавт. Авторы продемонстрировали AUC 0,78 (SE 0,03) для прогнозирования ранних неблагоприятных исходов недоношенных менее 1500 грамм, которые не подвергались межгоспитальной транспортировке (смертность от всех причин или кислородная зависимость, внутрижелудочковое кровоизлияние / перивентрикулярная лейкомаляция или ретинопатия недоношенных) [12]. Shah и соавт. сообщили о величине AUC 0,86 для комбинированного исхода среди недоношенных до 32 недели гестации (смертность от всех причин, ≥ 3 -й степени IVH, PVL, стадия ≥ 3 ROP, кислородная зависимость или стадия $\geq$ некротизирующего энтероколита) [13]. Mathur NB и соавт. при изучении свойств шкалы TOPS и SNAP II при осуществлении межгоспитальной транспортировки новорожденных выявили, что величина AUC в прогнозировании летального исхода для шкал TOPS и SNAP II составила 0,89 и 0,88 соответственно. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предиктивная ценность шкалы TOPS составила 81,6%, 77,39%, 65,3% и 89% соответственно; для шкалы SNAP II — 78,3%, 86,1%, 74,6% и 88,4% соответственно [14]. Полученные результаты близки к указанным в публикации, однако в нашем случае отрицательная предиктивная ценность существенно превалирует над положительной предиктивной ценностью, что указывает на теоретическое пре-

имущество шкал TOPS и SNAP II. Однако обе упомянутые шкалы требуют наличия не только клинических, но и лабораторных данных и относятся к физиологическому типу шкал. Sumer Sutcuoglu и соавт. сообщили о результатах применения шкал SNAP-PE-II, MINT и TREMS при поступлении в отделение после транспортировки 306 новорожденных со средним СГ 33.1 ± 5 недель и массой 2031.2 ± 1018 грамм. AUC для прогнозирования летального исхода при использовании шкал MINT составила 0,92, для шкал SNAP-PE-II и TREMS — 0,84. Чувствительность, специфичность, положительная предиктивная ценность и отрицательная предиктивная ценность составила 96%, 54%, 31% и 98% — для MINT, 87%, 70%, 39%, 96% — для SNAP-PE-II и 82%, 71%, 38%, 94% — для TREMS [15]. Шкалы также схожи по возможности прогнозирования летального исхода со шкалой NTISS, однако полученный нами уровень положительной предиктивной ценности оказывается неприемлемо низким. Pei-Ling Wu и соавт. оценили возможность применения шкалы NTISS в группе новорожденных с массой при рождении менее 1500 грамм в возрасте 24, 48 и 72 часа. Смерть к седьмым суткам жизни прогнозировалась с AUC = 0,913 в 24 часа, 0,955 в 48 часов, и 0,958 в 72 часа жизни. Авторы указывают, что оценка более 28 баллов в возрасте 48 часов обладает большей предиктивной ценностью (с чувствительностью и специфичностью 81,2 и 100,0 соответственно), чем оценка, выполненная в 24 часа жизни. Наилучшей предикторной ценностью шкала обладает при комбинации с гестационным возрастом 48 часов (AUC 0,99). AUC для прогнозирования смерти к седьмым суткам по CRIB II у этой же выборки пациентов составила 0,944 с чувствительностью 86,0% и специфичностью 93,3% [16]. Приведенное в работе значение AUC для NTISS при прогнозировании риска смерти выше, чем полученные нами значения, однако в нашей работе оценка выполнялась в МО с низким уровнем помощи, что потенциально могло способствовать занижению оценки в связи с низкими возможностями МО 1 и 2 уровней. С другой стороны, еще одной возможной причиной различий является тот факт, что нами изучалась цельная выборка без рестрикции по массе или гестационному возрасту, между тем в работе Pei-Ling Wu речь идет о недоношенных новорожденных. В работе Hüseyin Selim Asker и соавт., изучавших предиктивную ценность шкал в группе 1668 недоношенных новорожденных из 5 центров (поступали в ОПИТН в течение 12 часов жизни), AUC для прогнозирования летального исхода при помощи шкалы SNAP-PE-II составил 0,716 с чувствительностью 67% и специфичностью 63% [17], что хуже полученного в нашей работе результата. Mitra Radfar и соавт. при анализе данных выборки 191 новорожденного продемонстрировали AUC = 0,992; 95% CI: 0,98–1 для прогнозирования выживания по шкале SNAP II и AUC = 0,994; 95% CI: 0,984–1 по шкале SNAPPE II. Авторы указали, что прогностическая ценность шкал оказалась выше предиктивной ценности оценки по Апгар на 5 минуте (AUC = 0,711; 95% CI: 0,568–0,855) [18]. K.P. Mansoor и соавт. оценивали прогностическую ценность шкалы Modified Sick Neonatal Score (MSNS) в отношении летального исхода у новорожденных. Величина AUC составила 0,913 (95% CI: 0,879–0,946) с чувствительностью и специфичностью 80% и 88,8% соответственно [19]. Демонстрируемые в работе

результаты несколько лучше в прогнозировании летального исхода, но нет данных относительного прочих исходов. По данным Dipak Mukta и соавт., оценка по шкале SNAPPE II (оценка тяжести на стационарном этапе без транспортировки) весьма точно прогнозирует госпитальную летальность (AUC): 0,917 (95% CI, 0,854–0,980) с 66,7% положительной и 96,5% отрицательной предиктивной ценностью, что лучше результата исследуемой шкалы. Как и изучаемая шкала, SNAPPE II не прогнозирует длительность интенсивной терапии [20]. Данные, полученные авторами, в целом близки к нашим результатам, однако мы наблюдаем существенно более низкую положительную предиктивную ценность NTISS, что, вероятно, связано с типом самой шкалы. Как и авторы работы, мы не смогли обнаружить клинически значимую взаимосвязь между оценкой по шкале и возможностью прогнозировать длительность интенсивной терапии. Colin J. Crilly и соавт. в обзоре 2020 года указывают на возможность прогнозирования неврологических исходов у новорожденных при помощи оценочных шкал, однако в подавляющем большинстве работ изучается возможная ценность шкал физиологического типа — CRIB, SNAP, SNAPPE первого и второго поколения. Практически во всех случаях речь в исследованиях идет о недоношенных новорожденных и оцениваются долгосрочные неврологические исходы, изучение которых не входило в перечень наших задач [21]. Авторы сравнили предиктивную ценность шкал (CRIB, CRIB II, SNAP, SNAP II, SNAP-PE, and SNAP-PE II) с массой тела (BW) и гестационным возрастом (GA) для прогнозирования госпитальной смертности в категории новорожденных с низкой массой тела при рождении (ОНМТ) у младенцев (<1500 г) и недоношенных новорожденных (<32 недель гестационного возраста). PubMed, EMBASE и Scopus были источниками данных для исследований, опубликованных до января 2019 года. По результатам кумулятивного анализа 24 исследований, шкала CRIB обладала наилучшим значением площади под ROC кривой (AUC 0,88 (0,86–0,90)) и превосходила по точности гестационный возраст (AUC 0,76 (0,72–0,80)) [22]. Полученные авторами результаты хорошо сопоставимы с нашими данными как по точности прогнозирования летального исхода, так и по соотношению с прогностической ценностью гестационного возраста.

Сравнительно высокая предиктивная ценность шкалы NTISS (AUC>0,8) в отношении клинически значимой заболеваемости (сепсис, БЛД, тяжелые ВЖК) как в общей выборке, так и среди выживших пациентов, вероятно, объясняется природой этой шкалы. Будучи шкалой терапевтического типа, NTISS формируется объемом выполненной и проводимой интенсивной терапии. При этом хорошо известна роль интенсивности и инвазивности терапии в формировании многих патологических состояний в неотложной неонатологии, в частности, позднего неонатального сепсиса [23, 24] и БЛД [25]. При этом шкала оказывается «отвязанной» от массы при рождении или гестационного возраста, что, с одной стороны, акцентирует внимание в формировании оценки именно на интенсивности терапии, с другой стороны — делает предиктивную модель все же менее точной, чем изолированная оценка на основании массы при рождении или гестационного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучаемая шкала NTISS при использовании в выборке новорожденных детей, оцениваемых на предмет определения показаний и ограничений для выполнения межгоспитальной транспортировки, показала клинически приемлемый уровень точности ($AUC > 0,8$) при прогнозировании госпитальной летальности, 7-дневной летальности, развитию позднего неонатального сепсиса, БЛД, тяжелых ВЖК и формированию окклюзионной гидроцефалии. Прогностическая ценность в отношении госпитальной и 7-дневной смерти оказались сопоставимы с точностью прогноза на основании массы при рождении и гестационного возраста. Прогностическая ценность шкалы в отношении заболеваемости, в том числе среди выживших пациентов, уступает по точности

прогнозу на основании массы при рождении или гестационного возраста. Длительность интенсивной терапии, длительность ИВЛ и nCPAP, а также продолжительность госпитализации находятся в достоверной, но слабой корреляционной связи с оценкой по NTISS как в общей выборке, так и среди выживших пациентов. Важным ограничением при возможном применении шкалы является ее высокая отрицательная прогностическая ценность при очень низкой положительной прогностической ценности. Дальнейшие исследования возможностей данной шкалы должны включать подробный анализ действий транспортной бригады в отношении пациентов и исходов при различных оценках по шкале NTISS для анализа перспектив ее применения на этапах межгоспитальной транспортировки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Александрович Ю. С. Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. Изд-во «Сотис». — 2007. — 140 с. ISBN 5-85503-028-8 [Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Evaluation and prognostic scales in critical care medicine. Sankt-Peterburg: Sotis. 2007; 140p (In Russ.)]
2. Morse S., Groer M., Shelton M.M., Maguire D., Ashmeade T. A Systematic Review: The Utility of the Revised Version of the Score for Neonatal Acute Physiology among Critically Ill Neonates. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015;29(4):315-344. doi:10.1097/JPN.0000000000000135.
3. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C., Workman-Daniels K., Goldmann D.A. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics.* 1992;90(4):561-7.
4. Goedhuis I.H., Fetter W.P., van der Werf M., Bos A.P. How sick is the neonatal intensive care patient? Limited prognostic significance of the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System for mortality and for psychomotor development in the first year of life. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1995;139(22):1137-41.
5. Oygur N., Ongun H., Saka O. Risk prediction using a neonatal therapeutic intervention scoring system in VLBW and ELBW preterm infants. *Pediatr Int.* 2012;54(4):496-500. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03576.x.
6. Trevisanuto D., Cavallin F., Loddo C., Brombin L., Lolli E., Doglioni N., Baraldi E.; Servizio Trasporto Emergenza Neonatale STEN Group. Trends in neonatal emergency transport in the last two decades. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):635-641. doi: 10.1007/s00431-020-03908-w.
7. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: Review of various neonatal illness scoring systems. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2018;31(10):1373-1380. doi: 10.1080/14767058.2017.1315665
8. Van Erkel A.R., Pattynama P.M.T. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology. *Eur J Radiol.* 1998;27:88-94. doi: 10.1016/S0720-048X(97)00157-5.
9. Dorling J.S., Field D.J., Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F11-F16. doi: 10.1136/adc.2003.048488.
10. Aluvaala J., Collins G.S., Maina M., Berkley J.A. and English M. A systematic review of neonatal treatment intensity scores and their potential application in low-resource setting hospitals for predicting mortality, morbidity and estimating resource use. *Systematic Reviews.* 2017; 6:248. doi: 10.1186/s13643-017-0649-6
11. Chien L.Y., Whyte R., Thiessen P., Walker R., Brabyn D., Lee S.K. Snap-II predicts severe intraventricular hemorrhage and chronic lung disease in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2002; 22(1):26-30. doi: 10.1038/sj.jp.7210585.
12. Eriksson M., Bodin L., Finnström O., Schollin J. Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatrica.* 2007;91(10), 1093-1100. doi:10.1111/j.1651-2227.2002.tb00105.x
13. Shah P.S., Mirea L., Ng E., Solimano A., Lee S.K. Association of unit size, resource utilization and occupancy with outcomes of preterm infants. *J Perinatol.* 2015;35(7):522-9. doi: 10.1038/jp.2015.4.
14. Mathur N.B., Arora D. Role of TOPS (a simplified assessment of neonatal acute physiology) in predicting mortality in transported neonates. *Acta Paediatr.* 2007; 96(2):172-175. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00006.x.
15. Sutcuoglu S., Celik T., Alkan S., Ilhan O., and Ozer E.A. Comparison of Neonatal Transport Scoring Systems and Transport-Related Mortality Score for Predicting Neonatal Mortality Risk. *Pediatr Emer Care.* 2015;31: 113-116. doi: 10.1097/PEC.0000000000000350.
16. Wu P.L., Lee W.T., Lee P.L., Chen H.L. Predictive Power of Serial Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System Scores for Short-term Mortality in Very-low-birth-weight Infants. *Pediatrics and Neonatology.* 2015;56:108e113 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.06.005> 1875-9572
17. Asker H.S., Satar M., Yildızdaş H.Y., Mutlu B., Özyurt B.M., İpek M.Ş., Sivaslı E., Taviloğlu Ş., Çelik Y., Özcan K., Burgut R. and Ünal İ. Evaluation of Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II and Clinical Risk Index for Babies with additional parameters. *Pediatrics International.* 2016;58(10), 984-987. doi: 10.1111/ped.12973
18. Radfar M., Hashemieh M., Fallahi M., Masihi R. Utilization of SNAP II and SNAPPE II Scores for Predicting the Mortality Rate Among a Cohort of Iranian Newborns. *Arch Iran Med.* 2018;21(4):153-157
19. Mansoor K.P., Ravikiran S.R., Kulkarni V., Baliga K., Rao S., Bhat K.G., Baliga B. S., and Kamath N. Modified Sick Neonatal Score (MSNS): A Novel Neonatal Disease Severity Scoring System for Resource-Limited Settings. *Critical Care Research and Practice.* 2019, 9;2019:9059073. <https://doi.org/10.1155/2019/9059073>
20. Muktan D., Singh R.R., Bhatta N.K. and Shah D. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE— II score in a neonatal intensive care unit *BMC Pediatrics.* 2019;19:279 <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660-y>
21. Crilly C.J., Haneuse S., Litt J. S. Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? *Pediatric Research.* 2020; 89(3): p.426-445 doi:10.1038/s41390-020-0968-5
22. McLeod J.S., Menon A., Matusko N., Weiner G.M., Gadepalli S.K., Barks J., Mychaliska G.B., Perrone E.E. Comparing mortality risk models in VLBW and preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2020; 40: 695-703 <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0650-0>

23. Verstraete E. H., Mahieu L., De Coen K., Vogelaers D., Blot S. Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *European Journal of Pediatrics*, 2016;175(7), 943–952. doi:10.1007/s00431-016-2726-6
24. Verstraete E.H., De Coen, K., Vogelaers, D., Blot, S. Risk Factors for Health Care–Associated Sepsis in Critically Ill Neonates Stratified by Birth Weight. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015;34(11): 1180–1186. doi:10.1097/inf.0000000000000851
25. Wilmott R.W., Deterding R., Li A., Ratjen F., Sly P., Zar H.J., Bush A. [edited by]. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 9 edition. Philadelphia: Elsevier; 2019. 1202 p.

Сведения об авторах

О.П. Ковтун — доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Р. Ф. Мухаметшин — кандидат медицинских наук
Н. С. Давыдова — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

O. P. Kovtun — Doctor of Science (Medicine), Professor,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
R. F. Mukhametshin — MD
N. S. Davidova — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.08.2021; одобрена после рецензирования 18.10.2021;
принята к публикации 08.11.2021.
The article was submitted 03.08.2021; approved after reviewing 18.10.2021;
accepted for publication 08.11.2021.

РОЛЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ЛАКТАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО И ДИСТРИБУТИВНОГО (СЕПТИЧЕСКОГО) ШОКАА.В. Молдованов ¹, В.А. Руднов ², В.А. Багин ³, М.Н. Астафьева ⁴, С.М. Розанова ⁵¹⁻⁴ МАУЗ Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург, Россия⁵ Городской центр лабораторной диагностики, Екатеринбург, Россия¹ moldovanovandrey@mail.ru² vrudnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0830-786X>³ baginvla@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3320-9831>⁴ mariaastafyeva@gmail.com⁵ dclld.mic@mail.ru**Аннотация**

Введение. Наибольшие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики гиповолемического с дистрибутивным (септическим) шоком. **Цель исследования** — критический анализ информационной ценности содержания лактата и прокальцитонина (ПКТ) в плазме крови у пациентов с септическим и гиповолемическим шоком. **Материалы и методы.** Диагноз «сепсис» и «септический шок» в исследовании как гипотония, устойчивая к инфузионной терапии и требующая введения катехоламинов для поддержания АДср выше 65 мм рт. ст. В нашем исследовании может быть проанализировано 143 индивидуальных регистрационных карты, из них 34 с септическим шоком, 44 — с гиповолемическим шоком и 65 — с сепсисом. **Результаты.** При определении содержания ПКТ в плазме крови у пациентов с септическим и гиповолемическим шоком установлена статистически значимая разница: уровень ПКТ при шоке инфекционной природы — Ме 33,3 (95% ДИ 7,9; 58,0) нг/мл был выше гиповолемического — Ме 0,9 (95% ДИ 0,43; 6,45) нг/мл в среднем более, чем в 30 раз; $p < 0,001$. В отличие от ПКТ содержание в плазме крови лактата не несло собой дифференциально-диагностической ценности. Однократно измеренный при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии уровень ПКТ не обладает информационной значимостью и не указывает на вероятный исход болезни, осложненный развитием септического или геморрагического шока. Вместе с невысокой предиктивной способностью природы шока, лактат оказался высокоинформативным в отношении исхода заболевания, осложнившегося развитием шокового синдрома. **Обсуждение.** В проведенном анализе присутствовало наблюдение, когда уровень ПКТ при гиповолемии заметно превышал нормальный, максимально составляя 6,4 нг/мл. По-видимому, имела место комбинация факторов, сопровождающихся активацией триггера, влияющего на его либрацию или наличие эндотоксинемии при гиповолемическом шоке у данных пациентов. **Заключение.** Содержание в крови прокальцитонина при шоке инфекционной природы было выше гиповолемического в среднем более, чем в 30 раз. Информационная ценность прокальцитонина в плане прогноза течения болезни при септическом и гиповолемическом шоке отсутствует. При отсутствии диагностического потенциала в определении природы шока лактат информативен в отношении исхода. Отмечена возможность повышения содержания лактата в крови при тяжелом геморрагическом шоке с почечным повреждением.

Ключевые слова: прокальцитонин, лактат, септический и гиповолемический шок.

Для цитирования: Роль прокальцитонина и лактата при однократном определении в отделении реанимации в диагностике и прогнозе гиповолемического и дистрибутивного (септического) шока / А. В. Молдованов, В. А. Руднов, В. А. Багин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 21-28. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-21-28>.

@ Молдованов А.В., Руднов В.А., Багин В.А., Астафьева М.Н., Розанова С.М., 2021

THE ROLE OF PROCALCITONIN AND LACTATE AT SINGLE DETERMINATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF HYPOVOLEMIC AND DISTRIBUTIVE (SEPTIC) SHOCK

A.V. Moldovanov ¹, V.A. Rudnov ², V.A. Bagin ³, M.N. Astafieva ⁴, S.M. Rozanova ⁵

¹⁻⁴ City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg, Russia

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁵ Clinical Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia

¹ moldovanovandrey@mail.ru

² vrudnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0830-786X>

³ baginvla@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3320-9831>

⁴ mariaastafyeva@gmail.com

⁵ dcld.mic@mail.ru

Abstract

Introduction. The greatest difficulties arise in the differential diagnosis of hypovolemic or distributive (septic) shock. **The aim of this study** was to critically analyze the information value of the blood plasma content of lactate and procalcitonin (PCT) in patients with septic and hypovolemic shock. **Materials and methods.** The diagnosis of «Sepsis» and «Septic shock» in the study was established according to the criteria of «Sepsis-3». 143 IRCs were filled, 34 of them with septic shock, 44 IRCs with hypovolemic, 65 IRCs with sepsis and organ dysfunction (OD). **Results.** When determining the content of PCT in the blood plasma in patients with septic and hypovolemic shock, we found a statistically significant difference. The level of PKT in infectious shock — 33.3 (95% CI 7.9 — 58.0) ng / ml was higher than hypovolemic-0.9 (95% CI 0.43 — 6.45) ng/ml on average more than 30 times. In contrast to PCT, the content of lactate in the blood plasma did not carry a differential diagnostic value. Once measured at admission to the ICU, the level of PCT has no informational significance and does not indicate a likely outcome of the disease, complicated by the development of septic and hemorrhagic shock. Together with the low predictive ability of the nature of shock, lactate was highly informative in relation to the outcome of the disease, complicated by the development of shock syndrome. **Discussion.** In our analysis, it is obvious that there were observations when the PCT level during hypovolemia was noticeably higher than normal, reaching a maximum of 6.4 ng / ml. Apparently, there was a combination of factors with an obvious activation of a trigger that affects its liberation or the presence of endotoxemia in hypovolemic shock in these specific patients. The informational value of PCT is not absolute and, according to meta-analyses, is about 80%. **Conclusion.** The blood content of procalcitonin in shock of an infectious nature was more than 30 times higher than the hypovolemic level on average. The informational value of procalcitonin in terms of predicting the course of the disease in septic and hypovolemic shock is absent. In the absence of predicting the nature of the shock, lactate is informative about the outcome of the shock. The possibility of increasing the blood lactate content in severe hemorrhagic shock with renal damage was noted.

Keywords: procalcitonin, lactate, septic and hypovolemic shock.

For citation:

The role of procalcitonin and lactate at single determination in the intensive care unit in the diagnosis and prognosis of hypovolemic and distributive (septic) shock / A. V. Moldovanov, V. A. Rudnov, V. A. Bagin [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 21-28. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-21-28>.

ВВЕДЕНИЕ

Современная классификация шока (L. Hinshaw и В. Сох, 1972), в основе которой лежит первичное звено повреждения, насчитывает четыре вида шока: гиповолемический, дистрибутивный, кардиогенный, обструктивный [1]. Ряд авторов выступает за включение в основную классификацию эндокринного шока, который развивается как при избытке, так и дефиците некоторых гормонов (например, тиреоидных) [1, 2]. При дистрибутивном (распределительном) варианте шока, прежде всего, падает сосудистый тонус и развиваются расстройства периферического кровообращения, характерные для любой формы шока. В свою очередь дистрибутивный шок вызывается причинами, в основе которых лежит неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов из лейкоцитов, эндотелия или соматических клеток, а также по-

теря нейрогенной регуляции сосудистого тонуса. Таковыми в первую очередь являются инфекция, аллергия или полный перерыв спинного мозга чаще в грудном или шейном отделах [1, 2]. В этих условиях наибольшие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики гиповолемического или дистрибутивного (септического) шока. Поскольку известно, что сепсис сопровождается различной степенью гиповолемии, которая вносит вклад в развитие дистрибутивного шока [2]. Данное обстоятельство связано, прежде всего, со снижением сосудистого тонуса и потерей части объема циркулирующей крови (ОЦК) в результате развития синдрома «капиллярной утечки». Однако в случае септического шока (СШ) резкое снижение сосудистого тонуса превалирует над «капиллярной утечкой». Оба варианта этого тяжелого патологического синдрома достаточно часто сопутствуют друг другу, но по-

мимо генеза развития шока на начальном этапе различаются по объему необходимого волемиического возмещения, потребности в антибиотикотерапии и глобальному прогнозу исхода основного заболевания, осложнившегося развитием шока [3, 4, 5]. Диагностическая ценность прокальцитонина (ПКТ) не абсолютна: чувствительность и специфичность данного биомаркера составляет при развитии сепсиса около 80% [6]. Вероятно, по этой причине эксперты Surviving Sepsis Campaign предлагают использовать ПКТ для отрицания сепсиса или в последнее время — для определения длительности антибиотикотерапии [7, 8].

В современных рекомендациях по дефинициям сепсиса содержание лактата в плазме крови служило обязательным компонентом симптомокомплекса септического шока (СШ) [9, 10, 11]. Однако не все авторы позитивно относятся к его определению, указывая на причины, не связанные с сепсисом, способствующие изменениям его содержания [7, 11, 12]. В связи с этим данное исследование посвящено пациентам с септическим и гиповолемическим шоком.

Цель работы — критический анализ информационной ценности содержания в плазме крови лактата и прокальцитонина в момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии у пациентов с септическим и гиповолемическим шоком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено одноцентровое проспективное / ретроспективное исследование на базе ГКБ № 40 в период с 2017 по 2019 год.

Исследование соответствовало этическим стандартам, изложенным в Хельсинской декларации, утверждено на локальном этическом комитете в ГКБ № 40 (протокол № 40 от 21.09.2017).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 лет, осложнения основного заболевания по клиническим данным соответствовали септическому или гиповолемическому шоку, пациенты подлежали неотложной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) из приемного, профильного отделений или из операционной в период госпитализации в стационаре, независимо от нозологии и характера выполненного хирургического вмеша-

тельства. Пациенты, которые поступали в ОРИТ из операционной, были включены в исследование, если оценка их состояния проводилась на дооперационном этапе. Диагноз «сепсис» и «септический шок» в исследовании устанавливался согласно критериям «Сепсис-3» [9, 13, 14]. Согласно данному рекомендательному документу, септический шок рассматривается как клиническая форма сепсиса, характеризующаяся развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности с содержанием лактата более или равным 2 ммоль/л и требующей введения катехоламинов.

Критерии исключения: пациенты с тяжелой механической или термической травмой, с генерализованной онкологической патологией, поступившие в стационар в состоянии клинической смерти.

Концентрацию лактата из венозной крови определяли с помощью энзимопатическим амперометрическим методом с биосенсорным электродом на керамической основе на аппарате ABL (Radiometer, Дания). ПКТ в плазме крови определяли при помощи системы иммуноферментного анализа «mini VIDAS». За нормальное значение ПКТ взята величина $\leq 0,5$ нг/мл; лактата — менее 2 ммоль/л.

На этапе лечения в ОРИТ в информационно-регистрационную карту (ИРК) вносилась следующая информация: основной диагноз, сопутствующая патология, наличие инфекции, локализация инфекционного очага, характер инфекции (внебольничная или госпитальная), использование таких методов интенсивной терапии, как искусственная вентиляция легких продолжительностью более суток, заместительная почечная терапия, сорбция липополисахарида, введение для поддержания артериального давления катехоламинов. Тяжесть почечной дисфункции оценивалась по шкале KDIGO [15]. На последнем этапе помимо характеристики ключевых параметров пациента в ИРК вносилась информация об исходе госпитализации в ОРИТ и в стационаре. Всего было заполнено 143 ИРК, из них 34 — с септическим шоком, 44 — с гиповолемическим, 65 — с сепсисом и органной дисфункцией (ОД), тяжесть которой по шкале SOFA была равной или превышала два балла. Причины шока приведены в таблице 1.

Таблица 1

Причины септического и гиповолемического шока

Септический шок, локализация очага	Количество пациентов		Гиповолемический шок, причина	Количество пациентов	
	абс.	%		абс.	%
Брюшная полость	21	62	Алиментарное истощение	10	23
Легкие	5	15	Острый панкреатит (рвота, диарея)	7	16
Инфекция мочевыводящих путей	4	12	Кровопотеря из эрозий, язв желудка	5	11
Сосудистое русло (ангиогенный сепсис)	3	9	Ожоговая травма	22	50
Матка	1	3			
Итого	34	100		44	100

Среди группы с гиповолемическим шоком (ГШ) требуют комментария больные с панкреонекрозом, осложнившегося шоком, который может быть двоякой природы. У больных, включенных в исследование, причиной которого служил панкреонекроз, по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования поджелудочной железы, явной инфекционной причины, требующей выполнения хирургической санации очага, не было, а клинические проявления указывали на большие потери жидкости. В 10 случаях главным поводом для формирования гиповолемического шока явилась быстрая потеря жидкости из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также невозможность ее приема естественным путем. Все пациенты поступили в стационар для исключения «абдоминальной катастрофы». Причина, требующая хирургического вмешательства, была исключена. Все эти пациенты на этапе ОРИТ отвечали регрессом клиники гиповолемического шока на восполнение электролитными растворами.

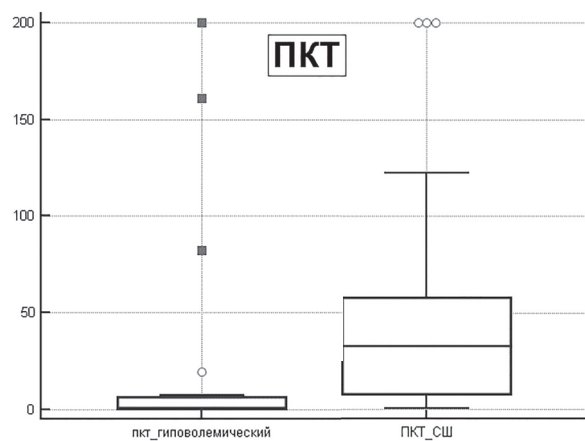
Для статистической обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel-2013, EZR v.3.2.2 и MedCalc v.14.8.1 (Trial version). Для оценки нормальности распределения количественных данных использовался тест Шапиро-Уилка. Количественные данные с непараметрическим типом распределения отображены в виде медианы Ме и 95% — доверительных интервалов ДИ. При сравнительной оценке количественных показателей нескольких выборок пациентов применялся ранговый анализ вариаций по тесту Крускала-Уоллиса с критерием Данна, при сравнении двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные представлены в виде n (%). Для оценки прогностической значимости изучаемых параметров, шкал и прогностических моделей использовался ROC-анализ: определялись чувствительность, специфичность, а также площадь под ROC-кривой, оценивалась достоверность различий между сравниваемыми группами. Для оценки достоверности различий между качественными признаками использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный двусторонний критерий Фишера. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении содержания ПКТ в плазме крови у пациентов с септическим и гиповолемическим шоком нами установлена статистически значимая разница. Уровень ПКТ при шоке инфекционной природы — Ме 33,3 (95% ДИ 7,9; 58,0) нг/мл был выше гиповолемического — Ме 0,9 (95% ДИ 0,43; 6,45) нг/мл в среднем более, чем в 30 раз ($p < 0,05$) (рис. 1).

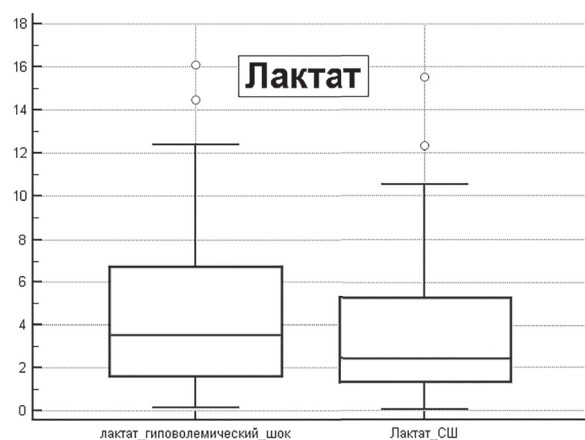
Содержание лактата в плазме в отличие от прокальцитонина не несло собой дифференциально-диагностической ценности. Концентрация лактата статистически значимо не отличалась при септическом и гиповолемическом шоке Ме 3,0 (ДИ 1,7; 5,5) и Ме 3,5 (ДИ 1,6; 6,7); $p=0,15$ в момент поступления в ОРИТ (рис. 2).

Статистически значимая разница появляется по уровню лактата в крови при сопоставлении его содержания при гиповолемическом шоке и сепсисе без шока — 3,5 (95% ДИ 1,6; 6,7) ммоль/л и 2,1 (95% ДИ 1,4 ; 3,1) ммоль/л; $p=0,01$.



Ме 0,9 нг/мл (95% ДИ 0,43 ; 6,45) Ме 33,3 нг/мл (95% ДИ 7,9 ; 58,0)

Рис. 1. Содержание прокальцитонина в крови при септическом и гиповолемическом шоке при поступлении в ОРИТ



Ме 3,0 ммоль/мл (95% ДИ 1,7 ; 5,5) Ме 3,5 ммоль/мл (95% ДИ 1,6 ; 6,7)

Рис. 2. Содержание лактата в плазме крови у пациентов с септическим и гиповолемическим шоком при поступлении в ОРИТ

Подчеркнем, что содержание в крови лактата в исследовании не обладало статистически значимым различием в дифференциальной диагностике между септическим и гиповолемическим шоком.

Прогноз исхода критического состояния, связанного с развитием септического и гиповолемического шока

Роль содержания прокальцитонина в крови

При анализе прогностической ценности ПКТ по ROC-анализу, ориентируясь на диагностически значимое содержание в плазме крови Ме 34,0 нг/мл, мы не смогли получить статистически значимой величины, которая бы указывала на риск смерти или выздоровления в условиях ОРИТ. Так, у выживших пациентов колебания ПКТ составляли в 95% ДИ: 15,4; 69,2 нг/мл. Аналогичным образом концентрация ПКТ варьировала и у умерших пациентов, у которых течение сепсиса осложнилось развитием СШ в диапазоне 95% ДИ: 7,6; 52,5 нг/мл в течение болезни и при повторных измерениях.

При ГШ у умерших и выживших пациентов содержание в плазме ПКТ был почти одинаковым — Ме 0,64 нг/мл (95% ДИ 0,42; 6,4) и 0,66 нг/мл (95% ДИ 0,33; 2,08) (рис. 3).

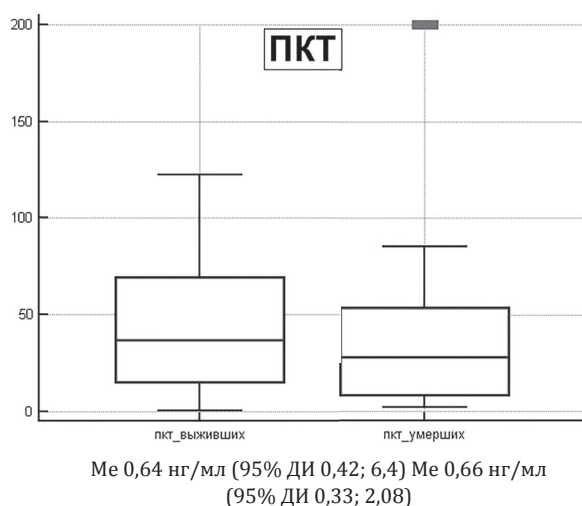


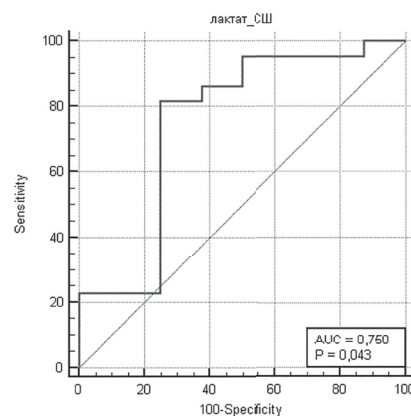
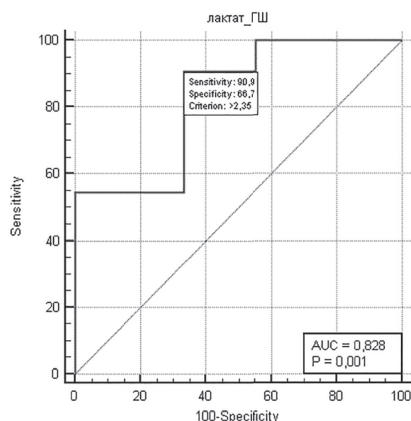
Рис. 3. Содержание прокальцитонина у больных с гиповолемическим шоком среди умерших и выживших пациентов

Таким образом, однократно измеренный при поступлении в ОРИТ уровень ПКТ не обладает информационной значимостью и не указывает на вероятный исход болезни, осложненный развитием септического или гиповолемического шока.

Роль лактата в прогнозе исхода шокового синдрома

Вместе с невысокой предиктивной способностью природы шока, лактат оказался высокоинформативным в отношении исхода заболевания, осложнившегося развитием шокового синдрома. Содержание молочной кислоты при поступлении в ОРИТ демонстрирует хорошие показатели площади под ROC-кривой — 0,75 и 0,83. Характерно, что при СШ и точке отсечения 1,62 ммоль/л предсказывает риск летального исхода с чувствительностью 78,3% и специфичностью 75% (рис. 4). Установленная точка отсечения указывает на индивидуальные особенности течения болезни. Наряду с индивидуальной реактивностью при течении болезни пациенты, перенесшие СШ, могут умереть в короткий срок от тромбозмембранных осложнений, прогрессирования печеночной недостаточности и других хронических сопутствующих заболеваний.

У пациентов же с гиповолемическим шоком риск летального исхода как характеристика клинического наблюдения появляется при содержании в крови лактата более 2,53 ммоль/л. В этом случае показатель площади под ROC-кривой был равен 0,83; чувствительность — 84,7% и специфичность — 70% (рис. 4).



Гиповолемический шок Септический шок

Рис. 4. Прогноз при септическом и геморрагическом шоке по содержанию в крови лактата при поступлении в ОРИТ

Результаты субпопуляционного анализа, полученные у 22 пациентов с ГШ (ожоговым шоком), свидетельствуют, что точка отсечения лактата не может быть универсальной. Она определяется его клинической формой, временем поступления в стационар, проведением/не проведением инфузионной терапии на догоспитальном этапе, ее объемом, качеством, ответом на инфузию, а в данном случае еще и площадью, и глубиной ожоговой травмы. У пациентов с тяжелой термической травмой содержание лактата без инфекционных осложнений в двух наблюдениях превышало значение в 6,4 ммоль/л.

Таким образом, показано, что уровень лактата в плазме крови при поступлении в ОРИТ пациентов с гиповолемическим шоком, определяемым в первые сутки, является предиктором летального исхода.

Влияние почечной дисфункции на концентрацию биомаркеров в крови

Известно, что частота острой почечной дисфункции (ОПД) при септическом шоке весьма распространена и, по данным литературы, варьирует от 55 до 73% [16, 17, 18, 19]. В этих условиях было оправданным понять влияние тяжести ОПД на экскрецию биомаркеров, величину их содержания в крови. Было выполнено сопоставление с использованием современной классификации и критериев ОПД — KDIGO [15]. Было установлено, что при СШ ни уровень в крови ПКТ, ни уровень лактата не изменялись значимым образом при сравнении ОПД двух групп KDIGO (0-1) и KDIGO (2-3). Так, ПКТ при KDIGO (0-1) составил 33,1 нг/мл (95% ДИ 5,2; 78, 2), а при KDIGO (2-3) — 31,4 нг/мл (95% ДИ 10,5; 50,5) ($p=0,82$). Содержание лактата также не менялось: 2,7 (95% ДИ 1,6; 7,9) ммоль/л и 2,1 (95% ДИ 1,3; 4,3) ммоль/л.

При гиповолемическом шоке различий в концентрации ПКТ в зависимости от ОПД не прослеживалось. Между тем, по уровню лактата есть тенденция к увеличению содержания в крови по мере нарастания степени тяжести острой почечной дисфункции. На фоне ГШ и KDIGO (0-1) концентрация лактата в крови была практически нормальной — Ме 1,95 ммоль/л (95% ДИ 1,1; 4,2) ммоль/л, но с ростом почечного повреждения обнаруживалась отчетливую тенденцию к увеличению до Ме 5,3 ммоль/л (95% ДИ 2,8; 11,3) ($p=0,07$) (табл. 2, рис. 5).

Таблица 2
Концентрация биомаркеров в зависимости от степени
ОПД по KDIGO при различных шоках

Показатель, концентрация Ме (95% ДИ)		ОПД по KDIGO		p (Ман- на- Уитни)
		0-1	1-2	
ПКТ, нг/мл	Септический шок	33,1 (5,2; 78, 2)	31,4 (10,5; 50,5)	0,82≤
	Гиповолемический шок	1,2 (0,6; 4,5)	0,7 (0,8; 6,45)	0,7≤
Лактат, ммоль/л	Септический шок	2,7 (1,6; 7,9)	2,1 (1,3; 4,3)	0,8≤
	Гиповолемический шок	1,95 (1,3; 4,3)	5,3 (2,8; 11,3)	0,07≤

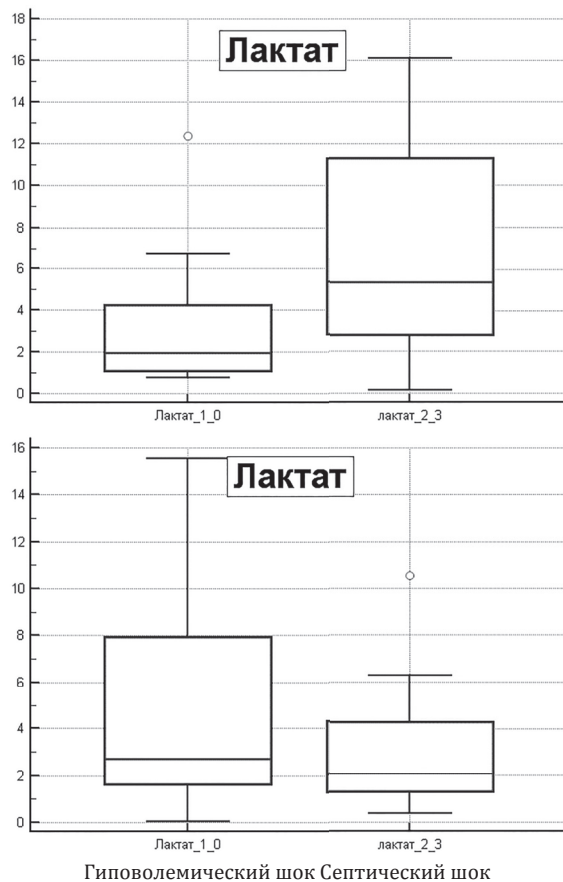


Рис. 5. Содержание лактата в крови при почечной дисфункции в связи гиповолемическим и септическим шоком при поступлении в ОРИТ

Отмеченное обстоятельство указывает на возможность повышения содержания лактата в крови при тяжелом ГШ с почечным повреждением, выражающимся в снижении азотовыделительной функции почек и увеличением креатинина в крови более, чем в два раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ценность прокальцитонина в дифференциальной диагностике не абсолютна и составляет, по данным мета-анализа, около 80% [20].

Определение информационной ценности ПКТ и лактата проводили в 2-х аспектах: диагностика природы шока и прогноз выживания в период поступления в отделение реанимации.

Минимальное значение ПКТ при СШ составляло 7,9 нг/мл. Однако очевидно, что имели место

наблюдения, когда уровень ПКТ при гиповолемии заметно превышал нормальный, максимально составляя 6,4 нг/мл. По-видимому, имела место комбинация факторов с очевидной активацией триггера, влияющего на его либрацию или наличие эндотоксинемии при гиповолемическом шоке у данных конкретных пациентов. Гиповолемия может быть компонентом расстройств гемодинамики, в том числе при сепсисе.

Хотя наложение реально измеренных значений прокальцитонина при СШ и ГШ не отмечалось, вероятно, следует ориентироваться на его значение, превышающее 6,4 нг/мл. Наиболее низкий уровень ПКТ, указывающий на наличие сепсиса, был предложен S.Harbarth и женеvской рабочей группой в 2001 году, он составлял 1,1 нг/мл при высокой чувствительности в 97% и приемлемой специфичности — 78% [19]. Между тем, значения содержания в крови ПКТ, как и в большинстве исследований, касались не только септического шока, но и пациентов с различными по тяжести клиническими формами инфекции. Более того, в разработке женеvской группы среди лиц с СШ преобладали больные с локализацией инфекционного очага в легких и инфекцией кровотока. Содержание прокальцитонина в плазме крови у 31 пациента с СШ составило 21,3 (95% ДИ 1,2 — 654) нг/мл.

Наше исследование помимо декларированной цели отличалось значительно большей частотой абдоминального сепсиса в варианте СШ, включая нозокомиальную форму. Представляется, что локализация инфекционного очага, обстоятельства его появления, реактивность пациентов, время забора крови и особенности организации работы ЛПУ играют важную роль в определении точки отсечения (cut – off) ПКТ. Поэтому она различна в разных исследованиях у разных авторов. Оснований для подобного заключения немало, приведем лишь два из области кардиохирургии. Д.А. Попов и соавт. [18], используя пул современных биомаркеров, попытались прогнозировать развитие инфекционных осложнений в кардиохирургии. Ими установлены более низкие средние значения, чем у S. Harbarth уровня ПКТ в крови — 3,3нг/мл при чувствительности в 82% и специфичности 79% по сравнению с нормой как предиктора инфекционных осложнений [21]. Более высокие значения ПКТ (более 10 нг/мл) в предсказании послеоперационных инфекций в первый день после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением получили О.Г. Малкова и соавт. [17]. В связи с небольшим количеством наблюдений авторы не проводили субпопуляционного анализа, между тем они отмечают, что не смогли связать сыvороточный уровень прокальцитонина в 1-е сутки после операции с искусственным кровообращением с инфекцией и бактериемией. Известно, что на значения ПКТ влияет само оперативное вмешательство, его характер, зона операции и ее длительность [11, 3, 18].

Биомаркеры в дифференциальной диагностике септического и гиповолемического шока

Роль лактата в дифференциальной диагностике гиповолемического и септического шока. Эти результаты собственного наблюдения при сепсисе, который, как правило, ассоциировался с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), показывают, что данный тип пациентов крайне разнороз-

ден и, очевидно, не нуждается в больших объемах жидкости в отличие от гиповолемического шока. Сепсис многолик, а пул пациентов разнороден, поэтому у отдельных больных повышение содержания лактата в крови может быть связано с увеличением гликолиза, острой печеночно-почечной недостаточностью, митохондриальной дисфункцией, легочным повреждением и алкалозом [12, 14, 15]. Это следует понимать при интерпретации итогов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате критического анализа результатов собственного исследования еще раз показана информационная ценность содержания в плазме крови лактата и прокальцитонина у пациентов с септическим шоком. Установлено, что уровень прокальцитонина при шоке инфекционной природы был выше гиповолемического в среднем бо-

лее, чем в 30 раз. Диагностическое значение имеет уровень ПКТ выше 6,4 нг/мл. Содержание ПКТ в крови определяется его клинической нозологической формой, временем поступления в стационар, проведением / отсутствием инфузионной терапии на догоспитальном этапе, ее объемом, качеством, ответом на инфузию. Информационная ценность однократно измеренного прокальцитонина при поступлении в ОРИТ в плане прогноза течения болезни при септическом и гиповолемическом шоке отсутствует. Вместе с невысокой предиктивной способностью определения природы шока лактат оказался высокоинформативен в отношении исхода заболевания, осложнившегося развитием гиповолемического шока. Отмечена отчетливая тенденция к повышению содержания лактата в крови при тяжелом гиповолемическом шоке с почечным повреждением.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Левит А. Л., Лейдерман И. Н., Крашенинников С. В. Шок. Классификация, диагностика и лечение. В кн.: Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – т. I. с. 229–236.
2. Vincent J-L, De Baker D. Circulatory shock // *N Engl J Med.* – 2013; 369:1726–1733, doi: 10.1056/NEJMra1208943.
3. Hernandez G, Teboul J-L. Fourth Surviving Sepsis Campaign's hemodynamic recommendation: a step forward or a return chaos? // *Crit Care.* – 2017; 21:133, doi: 10.1186/s13054-017-1708-z.
4. Acute kidney injury in severe sepsis and septic shock in patients with and without diabetes mellitus: a multicenter study / Venot M, Weis L, Clec'h C. et al. // *PLoS One.* 2015;10: e0127411, doi: 10.1371/journal.pone.0127411.1.
5. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multicenter derivation and validation study / Saeed K, Wilson D. C., Bloos F, et al. // *Crit Care.* – 2019; 23:40//doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
6. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and Meta-analysis / Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F. et al. // *Lancet Inf Dis.* – 2013; vol.13 (5):426 – 435, doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
7. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management severe sepsis and septic shock / Dellinger R., Levy M., Rhodes A. et al. // *Crit Care Medicine* 2012; 41: 296 – 327, doi: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
8. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock / Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. // *Intensive Care Med.* – 2017 Mar;43(3):304-377, doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
9. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. // *Journal of the American Medical Association.* 2016; 315(8):801-10; doi:10.1001/jama.2016.0287.
10. Использование шкалы qSOFA в диагностике сепсиса. Результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС / Астафьева М. Н., Руднов В. А., Кулабухов В. В. и др. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 14-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22 / qSOFA Score for diagnostics of sepsis. Results of the Russian multi-center trial of RISES / Astafieva M. N., Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. et al. // *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018. – Vol. 15, no. 4, P. 14-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22.
11. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery / Meisner M., Tschaikowsky K., Hutzler A. et al. // *Crit Care.* – 1998, 2(1S): P040, doi: 10.1007/s001340050644.
12. Bakker J., Nijsten M., Jensen T. Clinical use lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2013;3: 12, doi: 10.1186/2110-5820-3-12.
13. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) / Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L., et al. // *JAMA.* – 2016;315(8):775–87//DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
14. Assessment clinical criteria for sepsis for the Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis – 3) / Seymour Ch., Liu V., Ivashyna T. et al. // *JAMA* 2016, 315(8):762 – 764.
15. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature / Sponholz C., Sakt Y., Reinhart K., Brunkhorst F. // *Crit Care* 2006, 10: R145, doi: 10.1186/cc5067.
16. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis / Harbarth S. ; Geneva Sepsis Network // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001; 164:396 – 402, –doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052.16.
17. Non-pulmonary infections but not specific pathogens are associated with increased risk of AKI in septic shock / Sood M., Mandelzweig K., Rigatto C. et al. // *Intensive Care Med.* – 2014; 40:1080–8, doi: 10.1007/s00134-014-3361-1.
17. Малкова О. Г., Петрищев Ю. И., Левит А. Л. Прокальцитонин, бактериемия и инфекционные осложнения после кардиохирургических операций. *Вестник уральской медицинской академической науки.* – 2017. – Том 14, № 1. – С. 12–18, – doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-12–18 / O. G. Malkova, Y. I. Petrishev, A. L. Levit. Procalcitonin, bacteriemia and infectious complications after cardiac-surgical operations // *Journal of Ural Medical Academic Science.* – 2017. – Vol. 14, no. 1, pp. 12–18. – doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-12–18 [In Russ.].
18. Мониторинг уровня SCD 14–ST (ПРЕСЕПСИНА) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных / Попов Д. А., Плюш М. Г., Овсенко, С. Т. и др. // *Анестезиология и реаниматология.* – 2013; 3: 30–35.14, № 1, с. 12–18, doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1– 12–18 / Scd14-st (PRESEPSIN) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period / Popov D. A., Plyush M. G., Ovseenko S. T. et al. // *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* – 2013, no. 3, P. 30-35. (In Russ.), doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1– 12–18.

19. For the KDIGO AKI Guideline Work Group: Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) / Kellum J. Lameire N. et al. // Critical Care 2013, 17:204, doi: 10.1186/cc11454.
20. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock / Kellum J. A., Chawla L. S., Keener C. et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2016; 193: 281–7, doi: 10.1164/rccm.201505-0995OC

Сведения об авторах

Андрей Владимирович Молдованов — ассистент кафедры
Владимир Александрович Руднов — доктор
медицинских наук, профессор
Владимир Анатольевич Багин — кандидат
медицинских наук, доцент
Мария Николаевна Астафьева — врач анестезиолог-
реаниматолог
Розанова Софья Марковна — кандидат биологических
наук

Information about the authors

Andrey V. Moldovanov – department assistant
Vladimir A. Rudnov – Doctor of Science (Medicine),
Professor
Vladimir A. Bagin – MD, Associate Professor.
Maria N. Astafieva – anesthesiologist-intensivist
Sofia M. Rozanova – Ph.D. in biology

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 29.09.2021; одобрена после рецензирования 03.11.2021;
принята к публикации 08.11.2021.
The article was submitted 29.09.2021; approved after reviewing 03.11.2021;
accepted for publication 08.11.2021.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ДОНОШЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ТРАНЗИТОРНОЕ ТАХИПНОЭ НОВОРОЖДЕННОГО» БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Наталья Владимировна Калякова¹, Евгений Вячеславович Шестак²,
Дмитрий Сергеевич Додров³

¹⁻³ ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия

¹ nata.kalyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0399-9484>

² shestakev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

³ dodrov78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>

Аннотация

Введение. Транзиторное тахипноэ новорожденных — это паренхиматозное заболевание легких, характеризующееся задержкой резорбции фетальной легочной жидкости, проявляется респираторным дистрессом в первые часы после рождения. Одним из важных моментов в лечении ТТН кроме респираторной терапии является обеспечение нутритивной поддержки с помощью энтерального, а при необходимости — частичного или полного парентерального питания. Принимая во внимание данные литературы по парентеральному питанию новорожденных, с целью уточнения с позиций доказательности с декабря 2020 года в ОРИТН ГБУЗ СО ЕКПЦ внедряется дифференцированный подход к инфузионной терапии и установке венозного доступа для доношенных новорожденных. Детям, поступающим с диагнозом «транзиторное тахипноэ новорожденного» начинается раннее энтеральное вскармливание в первый час жизни по возможности грудным молоком под контролем уровня гликемии. Парентеральное питание как метод дополнительной доставки нутриентов на этапе ОРИТН этим детям не применялся.

Цель — провести анализ эффективности и безопасности менее инвазивной тактики лечения доношенных пациентов с диагнозом ТТН в условиях отделения реанимации без установки венозного доступа и проведения парентерального питания. **Материалы и методы.** В ходе настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 241 пациента ОРИТН с января 2020 года по март 2021 года. Из них 83 ребенка соответствовали критериям включения в наблюдение: новорожденные с гестационным возрастом 370–416 недель, клиническим диагнозом «транзиторное тахипноэ новорожденного», дыхательная недостаточность которых первично оценена в 4 балла по шкале Downes. В соответствии с целью исследования из группы наблюдения были сформированы основная (n=39) и контрольная (n=44) группы. **Результаты и обсуждение.** При сравнении основной группы и группы контроля не обнаружено достоверно значимых различий по частоте встречаемости признаков антенатального и интранатального периодов. Несмотря на одинаковый исходный уровень тяжести дыхательных нарушений при поступлении новорожденных в отделение реанимации, продолжительность терапии методом СРАР, продолжительность госпитализации в ОРИТН и общая продолжительность нахождения пациентов в стационаре до выписки были значимо ниже в основной группе (соответственно $p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$ и $p \leq 0,05$). Обнаружено, что у детей с установленным венозным доступом и проведенным курсом парентерального питания вероятность дальнейшей госпитализации в ОПН увеличивалась в 6,5 раза. **Заключение.** Исследование показало, что у доношенных пациентов с диагнозом ТТН без установленного венозного доступа отмечается более короткое время проведения респираторной терапии СРАР в ОРИТН, меньшая длительность нахождения в ОРИТН и общая продолжительность госпитализации, более низкая потребность в дополнительном лечении в условиях ОПН. В ходе исследования выявлено, что раннее начало энтерального питания при условии стабильного состояния ребенка позволяет избежать установки венозного доступа и назначения парентерального питания на этапе ОРИТН.

Ключевые слова: доношенный новорожденный, парентеральное питание, венозный доступ, отделение реанимации новорожденных, транзиторное тахипноэ новорожденных.

Для цитирования: Калякова, Н. В. Клиническое обоснование тактики лечения доношенных пациентов с диагнозом «транзиторное тахипноэ новорожденного» без проведения парентерального питания / Н. В. Калякова, Е. В. Шестак, Д. С. Додров // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 29-34. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-29-34>.

@ Калякова Н.В., Шестак Е.В., Додров Д.С., 2021

CLINICAL RATIONALE FOR THE TREATMENT TACTICS OF TERM PATIENTS DIAGNOSED WITH TRANSIENT NEONATAL TACHYPNOEA WITHOUT PARENTERAL NUTRITION

Natalya V. Kalyakova ¹, Evgenii V. Shestak ², Dmitry S. Dodrov ³

¹⁻³ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia

¹ nata.kalyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0399-9484>

² shestakev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

³ dodrov78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>

Abstract

Introduction. To analyze the efficacy and safety of treatment tactics for term patients diagnosed with TTN in an ICU without venous access and parenteral nutrition. **Materials and methods.** The study gives a retrospective analysis of the medical records of 241 ICU patients from January 2020 to March 2021. 83 children meet general criteria for inclusion in the study. **Results and Discussion.** While comparing the study group and the control group, no significant difference was detected in the incidence of risk factors during pregnancy and childbirth, such as gestational diabetes, ARVI during pregnancy, chorioamnionitis, preeclampsia, and the frequency of a prolonged anhydrous period, the frequency of induced labor, delivery by caesarean section, fetal distress and the use of vacuum extraction. Despite the same initial level of severity of respiratory disorders, when the child was admitted to the ICU, the duration of CPAP therapy was significantly higher in the control group: 7.5 (5.5-12) versus 5 (4-6) hours $p = 5 \times 10^{-5}$. The average length of hospital stay in the ICU and the total length of hospital stay was significantly higher in the control group ($p = 4 \times 10^{-11}$ and $p = 0.006$, respectively), as well as the need for treatment in the Neonatal Pathology unit conditions ($p = 0.001$). **Conclusion.** Analyzing the tactics of treating term patients diagnosed with TTN, the study proved that children without venous access require less time for respiratory therapy with CPAP in the NICU, the total duration of hospitalization in the NICU is significantly lower, as well as the need for additional treatment in the Neonatal Pathology unit. The study revealed that the early onset of enteral nutrition and the rapid expansion of the feeding portion, provided with child's stable health condition, enable to avoid the installation of venous access and the prescription of parenteral nutrition at the ICU stage.

Keywords: term infant, parenteral nutrition, venous access, neonatal intensive care unit, transient neonatal tachypnea.

For citation:

Kalyakova, N. V. Clinical rationale for the treatment tactics of term patients diagnosed with transient neonatal tachypnoea without parenteral nutrition / N. V. Kalyakova, E. V. Shestak, D. S. Dodrov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 29-34. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-29-34>.

ВВЕДЕНИЕ

Транзиторное тахипноэ новорожденных (далее — ТТН, МКБ-10 P22.1) — это паренхиматозное заболевание легких, характеризующееся задержкой резорбции фетальной легочной жидкости, проявляется респираторным дистрессом в первые часы после рождения [1]. В стандартный план лечения при поступлении ребенка с предварительным диагнозом ТТН входит проведение респираторной терапии методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (далее — СРАР), что позволяет в короткие сроки купировать дыхательную недостаточность [2-6]. Одним из важных моментов в лечении является обеспечение нутритивной поддержки с помощью частичного, а при необходимости полного парентерального питания [7, 8]. В 2021 году Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликовало рекомендации по питанию новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Согласно этому документу парентеральное питание доно-

шенных новорожденных следует начинать в первые 48-72 часа после поступления в отделение для предотвращения дефицита основных нутриентов при условии невозможности начать адекватное энтеральное питание в ранние сроки [9].

В одном из крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований изучалось преимущество позднего парентерального питания над ранним в педиатрических отделениях интенсивной терапии (РЕРaNIC) [10]. Наблюдение показало, что отказ от парентерального питания в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТН приводит к меньшему количеству инфекций у новорожденных, снижению продолжительности госпитализации в отделения интенсивной терапии и стационаре в целом. Однако в некоторых исследованиях есть указания на то, что отказ от парентерального питания увеличивает риск гипогликемии [11, 12], что требует тщательного контроля уровня глюкозы крови [13, 14]. Выбор способа доставки питательных веществ предполагает детальный анализ нутритивного статуса и тяжести состояния новорожденного [15].

Кроме того, установка любого венозного доступа помимо лечебной цели несет в себе риски инфекционных (флебит, катетер-ассоциированный сепсис) [16, 17] и тромботических осложнений [18, 19], неадекватного подбора дозы жидкости и электролитов, возможности экстравазации катетера [20-23]; является фактором риска ятрогенной травмы, связанным с уровнем клинического опыта медицинских сестер [24], сопровождается болевым синдромом [25, 26] для новорожденного и требует адекватной анальгезии [27, 28].

Принимая во внимание опыт, представленный в литературе, по использованию парентерального питания у новорожденных детей в отделениях интенсивной терапии, с декабря 2020 года в ОРИТН ГБУЗ СО ЕКПЦ внедряется дифференцированный подход к инфузионной терапии и установке венозного доступа для доношенных новорожденных. Детям, поступающим с диагнозом «транзитное тахипноэ новорожденного» начинается раннее энтеральное вскармливание в первый час жизни, по возможности грудным молоком с последующим расширением, под контролем уровня гликемии при отсутствии при этом парентерального питания как метода дополнительной доставки нутриентов, и связанной с ним установки венозного доступа.

Цель исследования — анализ эффективности и безопасности менее инвазивной тактики лечения доношенных пациентов с диагнозом ТТН в условиях отделения реанимации без установки венозного доступа и проведения парентерального питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе обсервационного аналитического исследования был проведен анализ историй болезни 241 пациента ОРИТН, проходивших лечение с января 2020 г. по март 2021 г. При формировании выборки исследования были исключены пациенты с асфиксией при рождении, диагностированной внутриутробной инфекцией, пороками развития и те дети, матери которых отказались от госпитализации на любом этапе лечения. В группу наблюдения были включены 83 ребенка, которые соответствовали следующим критериям включения: новорожденные с гестационным возрастом 370–416 недель [29], клиническим диагнозом «транзитное тахипноэ новорожденного», дыхательная недостаточность которых первично оценена в 4 балла по шкале Downes [1]. В соответствии с целью исследования из группы наблюдения были сформированы основная ($n=39$) и контрольная ($n=44$) группы. Сравнительное исследование между группами проводилось по типу «случай-контроль». Критериями включения в основную группу являлись отсутствие венозного доступа и парентерального питания на этапе ОРИТН; критериями включения в контрольную группу — установка венозного доступа и парентеральное питание на этапе ОРИТН.

Законные представители всех новорожденных, включенных в исследование, подписали стандартное информированное добровольное согласие на обследование и лечение ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Отдельное информированное согласие родителей не требовалось, так как методы лечения и обследования не выходили за рамки стандартного оказания помощи.

Критерии эффективности тактики ведения новорожденных обеих групп включали сроки начала энтерального питания грудным молоком или адаптированной молочной смесью; продолжительность госпитализации в ОРИТН; потребность дополнительного лечения в условиях ОПН; общая продолжительность госпитализации.

Критерии безопасности исследования включали клинические данные (ясное сознание, стабильная гемодинамика — артериальное давление в пределах возрастной нормы, отсутствие признаков энтеральной недостаточности — срыгивания, застойное желудочное содержимое), физиологическую убыль массы тела (до 10% от массы тела при рождении на 3 сутки жизни), стабильный уровень гликемии (уровень глюкозы крови не менее 2,6 ммоль/л).

Статистический анализ включал методы описательной статистики: расчет среднего значения (N), стандартного отклонения (SD), медианы (Me) с расчетом 25 и 75 перцентилей. После проверки нормальности распределения выборок для сравнения независимых количественных совокупностей применялся U -критерий Манна-Уитни. Оценку значимости качественных различий проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера (F). Критический уровень значимости соответствовал $p \leq 0,05$. Оценку связи проводили с использованием ассоциативных показателей атрибутивного риска (AR ,%) отношения шансов (OR) с расчетом доверительных интервалов (95% ДИ).

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (разработчик StatSoft.Inc).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате сравнительного анализа между основной и контрольной группами по показателям антенатального и интранатального периодов достоверных различий выявлено не было (табл. 1).

Масса тела при рождении детей основной группы составила $3447 \pm 557,2$ г, группы контроля — $3424,3 \pm 619,6$ г, что показывает сопоставимость выбранных групп ($p \geq 0,05$).

Особенности респираторной поддержки в родовом зале между группами не различались: искусственная вентиляция легких с помощью лицевой маски ($p=0,8$), СРАР терапия ($p=0,3$). Интубация пациентам в обеих группах не проводилась (табл. 2).

При поступлении пациентов в ОРИТН в 100% случаев им проводилась респираторная поддержка методом СРАР. Продолжительность СРАР была значимо ниже в основной группе, $p \leq 0,001$ (табл. 3).

Таблица 1

Показатели антенатального и интранатального периодов в группах наблюдения

Признак	Основная группа (n=39)		Группа контроля (n=44)		χ^2 Пирсона, $p \leq 0,05$
	абс.	%	абс.	%	
ОРВИ во время беременности у матерей	11	28,2	8	18,2	0,279
Гестационный сахарный диабет	14	35,9	15	34,1	0,864
Преэклампсия	5	12,8	8	18,2	0,503
Хориоамнионит	1	2,6	6	13,6	0,071
Длительный безводный период	8	20,5	3	6,8	0,067
Дистресс плода	10	25,6	10	22,7	0,757
Дистоция плечиков	1	2,6	1	2,3	0,932
Индукцированные роды	14	35,9	18	40,9	0,640
Кесарево сечение	23	59,0	23	52,3	0,540
Вакуум-экстракция плода	3	7,7	3	6,8	0,879

Таблица 2

Особенности респираторной терапии в родовом зале

Признак	Основная группа (n=39)		Группа контроля (n=44)		χ^2 Пирсона, $p \leq 0,05$
	абс.	%	абс.	%	
ИВЛ маской в родовом зале	5	12,8	5	11,4	0,839
СРАР в родовом зале	36	92,3	38	86,4	0,385

Таблица 3

Сравнение особенностей респираторной терапии в ОРИТН, длительности госпитализации в ОРИТН, ОПН и общей продолжительности госпитализации

Признак	Основная группа (n=39) Me (25%-75%)	Группа контроля (n=44) Me (25%-75%)	Критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,05$
Продолжительность СРАР в ОРИТН (часы)	5 (4-6)	7,5 (5,5-12)	$p \leq 0,001$
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (часы)	7 (6-8)	14,7 (9-23)	$p \leq 0,001$
Общая продолжительность госпитализации (сутки)	5 (5-10)	9 (6-11,5)	$p \leq 0,05$

В основной группе все дети получали зондовое питание с помощью грудного молока или адаптированной молочной смеси с первого часа жизни ($0,87 \pm 0,2$ часа). Режим кормлений составлял каждые 3 часа, начиная с 20-30 мл/кг сутки. Учитывая ясное сознание, стабильную гемодинамику, отсутствие признаков энтеральной недостаточности, венозный доступ не устанавливался и парентеральное питание не назначалось. В группе контроля всем детям был установлен венозный доступ и назначено парентеральное питание в соответствии с клиническими рекомендациями по парентеральному питанию новорожденных. Энтеральное питание проводилось по 20-30 мл/кг с первых 2-3 часов жизни ($2,16 \pm 0,5$ часа) каждые 3 часа. В 100% случаев у новорожденных отсутствовала энтеральная недостаточность. Таким образом, время начала энтерального питания осуществлялось значительно раньше в основной группе ($0,87 \pm 0,2$ часа против $2,16 \pm 0,5$ часа соответственно; $p \leq 0,05$).

Гипогликемия (менее 2,6 ммоль/л) в основной группе была выявлена у 2 (5,1%) новорожденных. После коррекции 10% глюкозой и контроля через 1 час наблюдалась нормогликемия. Через 6 часов после рождения и далее у всех 39 (100%) новорожденных наблюдался нормальный уровень глюкозы в крови. В группе контроля гипогликемия была выявлена у 5 (12,8%) человек. После коррек-

ции 10% глюкозой и контроля через 1 час уровень глюкозы был в пределах референсных значений. Через 6 часов после рождения и далее также у всех новорожденных наблюдалась нормогликемия. Количество детей с гипогликемией в обеих группах было сопоставимым (5,1% и 12,8%, $p \geq 0,05$).

Убыль массы тела к концу третьих суток у новорожденных основной и контрольной групп не различалась и соответствовала допустимому уровню физиологической потери массы тела: соответственно $6,1 \pm 2,4\%$ и $7,3 \pm 2,5\%$, $p \geq 0,05$.

Средняя продолжительность госпитализации в ОРИТН и общая продолжительность нахождения пациентов в стационаре до выписки оказалась значительно выше в группе контроля ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,05$ соответственно) (табл. 3).

После этапа наблюдения в ОРИТН 23 (59%) новорожденных основной группы были переведены в неонатальное отделение и выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5 сутки жизни; 16 (41%) детей были переведены в отделение патологии новорожденных (ОПН) для дальнейшего лечения. В группе контроля только 8 (18,2%) детей на 4-5 сутки были выписаны домой, а 36 (81,8%) пациентам потребовалось дополнительное лечение в условиях ОПН. Таким образом, было установлено, что атрибутивный риск перевода на дальнейший этап лечения в ОПН увеличивался

на 41% (AP,%=40,8%, $p \leq 0,001$) у новорожденных, которым устанавливали венозный доступ и проводили парентеральное питание на этапе ОРИТН. Вероятность дальнейшей госпитализации таких детей в ОПН повышалась в 6,5 раза в сравнении с детьми, не имевшими венозного доступа и парентерального питания на этапе ОРИТН (ОШ=6,469 [2,387-17,531]) (табл. 4).

Таблица 4

Связь между наличием венозного доступа и проведением парентерального питания на этапе ОРИТН с дальнейшей госпитализацией в ОПН

Группа	Госпитализация в ОПН		AP, %	χ^2 Пирсона, р	Критерий (F), р	ОШ ДИ 95%
	абс.	%				
Основная группа, n=39	16	41,0	40,8	$\leq 0,001$	=0,000 $p \leq 0,05$	6,469 95% ДИ [2,387-17,531]
Контр. группа, n=44	36	81,8				

ДИСКУССИЯ

В ходе исследования проанализированы наиболее часто встречающиеся особенности антенатального (ГСД, ОРВИ во время беременности, хориоамнионит, преэклампсия) и интранатального периодов (длительный безводный период, индуцированные роды, операция кесарева сечения, применение вакуум-экстракции плода, дистресс плода), отсутствие различий по перечисленным признакам показывает, что основная группа и группа контроля были однородны по структуре пациентов. Безусловно, наличие ГСД в анамнезе матери требует тщательного контроля уровня гликемии у новорожденного, особенно при отсутствии парентерального питания, что рекомендуется российскими протоколами и опытом зарубежных стран [30].

Группы были сопоставимы по массе тела при рождении и объему оказания реанимационной помощи в родовом зале. Анализ тактики лечения пациентов в ОРИТН показал, что доношенным детям с диагнозом ТТН без венозного доступа требуется меньше времени проведения респираторной терапии СРАР в ОРИТН для купирования дыхательной

недостаточности. Возможно, это связано с тем, что дополнительная инфузионная терапия на фоне перестройки кровообращения у новорожденного приводит к излишней нагрузке на малый круг кровообращения и более длительной задержке фетальной жидкости в легких.

Согласно уже существующим исследованиям, раннее начало энтерального питания, расширение объема кормления при условии стабильного состояния ребенка позволяют избежать установки венозного доступа и назначения парентерального питания [9]. В ходе проведенного исследования отмечено, что пациенты основной группы, которым не устанавливался венозный доступ, получили энтеральное питание существенно раньше, чем в группе контроля, однако расширение объема кормления проводилось в одинаковом количестве. Группы наблюдения были сопоставимы по количеству детей с гипогликемией и убыли массы тела к третьим суткам жизни.

У доношенных пациентов с диагнозом ТТН без венозного доступа отмечались значимо более низкие длительность нахождения в ОРИТН и общая продолжительность госпитализации до выписки, что показано в ходе настоящего исследования и соответствует результатам крупных рандомизированных исследований иностранных коллег [31]. Выявлено, что вероятность необходимости госпитализировать детей в ОПН с целью продолжения лечения увеличивается в 6,5 раза, если пациентам на этапе ОРИТН проводилось парентеральное питание и установление венозного доступа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали клиническую обоснованность и эффективность выбора тактики ведения новорожденных с диагнозом ТТН без установки венозного доступа и назначения раннего парентерального питания. Суммируя данные зарубежных исследований и результаты проведенного настоящего анализа, в клинике ГБУЗ СО «ЕКПЦ» на этапе ОРИТН начало осуществляться введение в практику описанной тактики лечения пациентов.

Ограничениями данного исследования является малая выборка и небольшой период наблюдения за пациентами, выписанными из ОРИТН. Требуются дальнейшие исследования относительно долгосрочных исходов новорожденных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Володин Н. Н. Неонатология Национальное руководство. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. «ГЭОТАР-Медиа». – 2019. – С. 202-203.
2. Мостовой А. В., Карпова А. Л. Применение СРАР-терапии в неонатологии: от простого к сложному // Детские болезни сердца и сосудов. – 2015. – № 4.
3. Non-invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn (Review) / Moresco L., Romantsik O., Calevo M. G., Bruschettini M. // Am J Dis Child. – 1966. – 111 (4). – 380-385. – doi:10.1001/archpedi.1966.02090070078010.
4. Osman A. M., El-Farrash R. A., Mohammed E. H. Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial // J. Matern. Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 597-603.
5. Impact of Prophylactic Continuous Positive Airway Pressure on Transient Tachypnea of the Newborn and Neonatal Intensive Care Admission in Newborns Delivered by Elective Cesarean Section / Celebi M. Y. et al. // Am. J. Perinatol. – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 99-106.
6. Continuous Positive Airway Pressure and the Burden of Care for Transient Tachypnea of the Neonate: Retrospective Cohort Study / Gizzi C. et al. // Am. J. Perinatol. 2015. Vol. 32, № 10. P. 939-943.
7. Парентеральное питание новорожденных. Клинические рекомендации РАММП. – 2015. – URL: https://www.raspm.ru/files/rec_draft_4.pdf (дата обращения: 25.01.2021).
8. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit / Nahed O. El Hassan, Jeffrey R. Kaiser // NeoReviews. — 2011. – Vol. 12. – P. 67-70.
9. Nutritional Management of the Critically ill Neonate / Moltu S. J. et al. // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2021. Vol. Publish Ah.
10. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children / Fizez T. et al. // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374, № 12. P. 1111-1122.

11. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: a preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial / van Puffelen E. et al. // *Lancet Child Adolesc. Heal.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 2, № 7. P. 505–515.
12. Achieving enteral nutrition during the acute phase in critically ill children: Associations with patient characteristics and clinical outcome / Eveleens R. D. et al. // *Clin. Nutr.* Elsevier Ltd, 2021. Vol. 40, № 4. P. 1911–1919.
13. Aziz K., Dancy P., Society C. P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose // *Paediatr. Child Health (Oxford)*. – 2004. – Vol. 9, № 10. P. 1–7.
14. Glucose Profiles in Healthy Term Infants in the First 5 Days: The Glucose in Well Babies (GLOW) Study / Harris D.L. et al. // *J. Pediatr.* Elsevier Inc. – 2020. – Vol. 223. – P. 34–41.e4.
15. Balaguer M., Jordan I. Time of parenteral nutrition in paediatric critical care patients, prior nutritional status probably makes the difference? // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 1869–1871.
16. Assessment of phlebitis, infiltration and extravasation events in neonates submitted to intravenous therapy / Gomes A. C. R. et al. // *Esc. Anna Nery*. – 2011. – Vol. 15, № 3. P. 472–479.
17. Candida thrombophlebitis in children: A systematic review of the literature / Colomba C. et al. // *Ital. J. Pediatr. Italian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 1–8.
18. Levit O. L., Shabanova V., Bizzarro M. J. Umbilical catheter-associated complications in a level IV neonatal intensive care unit // *J. Perinatol.* Springer US. – 2020. – Vol. 40, № 4. – P. 573–580.
19. Paes B., and the Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Outcomes following neonatal portal vein thrombosis: A descriptive, single-center study and review of anticoagulant therapy / Bhatt M. D., Patel V., Butt M. L., Chan A. K. C. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2018. – e27572.
20. Wilkins C. E., Emmerson A. J. B. Extravasation injuries on regional neonatal units // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2004. – Vol. 89, № 3. – P. 274–276.
21. Treating extravasation injuries in infants and young children: a scoping review and survey of UK NHS practice / Corbett M. et al. // *BMC Pediatr. BMC Pediatrics*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1–7.
22. Neonatal extravasation injury: Prevention and management in Australia and New Zealand—a survey of current practice / Restieaux M. et al. // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13, № 1.
23. Hemidiaphragmatic paralysis in preterm neonates: A rare complication of peripherally inserted central catheter extravasation / Tosello B. et al. // *J. Pediatr. Surg.* Elsevier Inc. – 2011. – Vol. 46, № 7. – P. e17–e21.
24. Yuningsih R., Rustina Y., Efendi D. The related factors of phlebitis among low birth weight infants in perinatology ward // *Pediatr. Rep.* – 2020. – Vol. 12. – P. 12–15.
25. McPherson C., Ortinu C. M., Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn // *J. Perinatol.* Springer US. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 383–395.
26. Procedural Analgesia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Quality Improvement Initiative / Reddy S., Nesargi S. V., Stevens S., et al. // *Am J Perinatol.* – 2021. – doi: 10.1055/s-0041-1726121.
27. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures (Review) / Stevens B. et al. // *Cochrane Libr.* – 2016. – № 7. – P. 1–335.
28. A survey of procedural pain assessment and non-pharmacologic analgesic interventions in neonates in Spanish public maternity units / Castillo Barrio B. et al. // *J. Perinatol.* Springer US. – 2020. – Vol. 40, № 12. – P. 1764–1769.
29. Spong C. Y. Defining «term» pregnancy: Recommendations from the defining «term» pregnancy workgroup // *JAMA — J Am Med Assoc.* – 2013. – 309 (23). – P. 2445–6.
30. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. Клинические рекомендации РАСМП 2015. – URL: <https://www.raspm.ru/files/gipoglikemia.pdf> (дата обращения: 25.01.2021).
31. Outcomes of Delaying Parenteral Nutrition for 1 Week vs Initiation Within 24 Hours Among Undernourished Children in Pediatric Intensive Care: A Subanalysis of the PEPaNIC Randomized Clinical Trial / van Puffelen E. et al. // *JAMA Netw. open.* – 2018. – Vol. 1, № 5. – P. e182668.

Сведения об авторах

Н. В. Калякова — врач неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 Е. В. Шестак — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 Д. С. Додров — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Information about the authors

N. V. Kalyakova – neonatologist, Department of Neonatal Intensive Care
 E. V. Shestak – anesthesiologist, Department of Neonatal Intensive Care
 D. S. Dodrov – Head of Department of Neonatal Intensive Care

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 29.06.2021; одобрена после рецензирования 11.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 29.06.2021; approved after reviewing 11.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ЕГО СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ирина Вениаминовна Вахлова ¹, Галина Викторовна Федотова ²,
Любовь Григорьевна Боронина ³, Юлия Николаевна Ибрагимова ⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

² Tichcovagala@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

³ <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>

Аннотация

Введение. Метаболическая активность микробиоты кишечника является важным показателем функционирования пищеварительного тракта, одной из главных функций которого является усвоение питательных веществ. **Цель исследования** — анализ содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и оценить их связь с показателями физического развития у детей 3 года жизни. **Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование у 89 детей 3 года жизни. В 1 группу наблюдения вошли дети I и II групп здоровья, во 2 группу — дети, перенесшие оперативное лечение на кишечнике в первые месяцы жизни, в 3 группу — дети с atopическим дерматитом. Оценка физического развития (ФР) проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2017 г.), спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале определялся методом газожидкостной хроматографии. **Результаты.** Установлены особенности темпов ФР у здоровых детей, детей с перенесенной резекцией кишечника в анамнезе и детей с atopией во взаимосвязи с показателями метаболической активности микробиоты кишечника. Приведены перцентильное распределение значений КЖК в кале и их сравнительная оценка в группах наблюдения. **Обсуждение.** Содержание КЖК в кале имеет различия в зависимости от состояния здоровья детей 3 года жизни. Разный уровень КЖК обнаруживает тесную связь с показателями ФР. **Выводы.** Выявлено снижение темпов роста (длина тела SD: от -1 до -2) при низких значениях (<25%) суммы кислот, при нарастании пропионата (>25%) в кале. Снижение питания (масса тела SD: от -1 до -2) ассоциировалось с низкими значениями суммы изокислот и АИ (-) (<25%); к 3 годам жизни риск пониженного питания снижался в 4 раза при высоких значениях (>75%) суммы кислот в кале (OR=4,33[1,09-17,71]). Разнонаправленность содержания КЖК в кале у детей раннего возраста и их влияние на показатели ФР подчеркивает многогранность функций кишечной микробиоты, оказывающей локальное и системное воздействие на организм человека.

Ключевые слова: дети раннего возраста, физическое развитие, метаболическая активность кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Физическое развитие и его связь с метаболической активностью микробиоты кишечника у детей раннего возраста / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Ю. Н. Ибрагимова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 35-42. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-35-42>.

@ Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г., Ибрагимова Ю.Н., 2021

PHYSICAL DEVELOPMENT AND ITS RELATIONSHIP TO THE METABOLIC ACTIVITY OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN YOUNG CHILDREN

Irina V. Vakhlova ¹, Galina V. Fedotova ², Lyubov G. Boronina ³, Yulia N. Ibragimova ⁴

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹ <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

² Tichcovagala@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

³ <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>

Abstract

Introduction. The metabolic activity of the intestinal microbiota is an important indicator of the functioning of the digestive tract, one of the main functions of which is the absorption of nutrients. **The aim of the study** was to analyze the content of short chain fatty acids in feces and assess their relationship with the indicators of physical development in children 3 years of age. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted in 89 children 3rd year of life. The 1st observation group included children of the I and II health groups, the children of the 2nd group underwent surgical treatment on the intestine in the first months of life, the children of the 3rd group are with atopic dermatitis. FD assessment was carried out in accordance with WHO recommendations (2017) the spectrum of FGC in feces was determined by gas-liquid chromatography. **Results.** It was determined the features of the rates of FD in healthy children, children with a history of intestinal resection and children with atopy in relation to the indicators of metabolic activity of the intestinal microbiota. The percentile distribution of the values of FGC in feces and their comparative assessment in the observation groups are given. **Discussion.** The content of FGM in feces has differences depending on the health status of children of the 3rd year of life. Different level of FGC shows a close relationship with the indicators of FD. **Conclusions.** A decrease in growth rates (body length SD: from -1 to -2) was revealed at low values (<25%) of the amount of acids, with an increase in propionate (25%) in feces. Reduced nutrition (body weight SD: from -1 to -2) it was associated with low values of the sum of isoacids and AI(-) (<25%); by 3rd year of life, the risk of low nutrition decreased in 4 times with high values (75%) of the sum of acids in feces (OR=4.33[1.09-17.71]). The multidirectionality of the content of fecal matter in young children and their influence on the indicators of FD emphasizes the versatility of the functions of the intestinal microbiota, which has a local and systemic effect on the human body.

Keywords: young children, physical development, metabolic activity of the intestine, short chain fatty acids.

For citation:

Physical development and its relationship to the metabolic activity of the intestinal microbiota in young children / I. V. Vakhlova, G. V. Fedotova, L. G. Boronina, Y. N. Ibragimova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 35-42. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-35-42>.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота — это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории, используется учеными с середины прошлого века [1]. Кишечная микробиота — самостоятельный метаболически активный орган, и ее функциональную роль сложно переоценить. Бактерии кишечника участвуют в процессах ферментативного расщепления питательных веществ с образованием большого числа метаболитов, участвуют в синтезе витаминов, регулируют развитие и дифференцировку иммунокомпетентных клеток кишечника [2]. Кишечная микрофлора участвует в процессах ассимиляции, усвоения пищевых нутриентов, тем самым участвуя во всех метаболических процессах и обеспечивая оптимальные темпы роста в детском возрасте. Традиционным методом исследования кишечной микробиоты является культуральный [3]. На сегодняшний день активно используется

метод оценки состояния кишечной микробиоты, в основе которого лежит изучение метаболитов микроорганизмов — короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). КЖК вырабатываются микрофлорой дистальных отделов кишечника путем ферментации неперевариваемых углеводов, пищевых волокон и других плохоперевариваемых полисахаридов [4, 5]. В просвете кишечника преобладающими КЖК являются ацетат, пропионат, бутират. Бутират (масляная кислота) используется эпителием толстой кишки в качестве источника энергии. Пропионат (пропионовая кислота) участвует в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, регуляции детоксикационной функции печени. Значительное количество ацетата (уксусной кислоты) попадает в кровоток и достигает периферических тканей [6]. КЖК с неразветвленной цепью являются продуктом метаболизма углеводов сахаролитической микрофлоры, КЖК с разветвленной цепью — продукты расщепления аминокислот, белков, нуклеотидов [7]. На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество ин-

формации о нормативных значениях содержания КЖК в кале у детей раннего возраста, что делает данную тему более актуальной. Имеются работы по изучению клинического значения КЖК в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи [8], при функциональных нарушениях ЖКТ у детей [9, 10]. В последние годы актуальными становятся вопросы по тактике ведения пациентов, перенесших резекцию части кишечника в младенческом возрасте по поводу пороков развития желудочно-кишечного тракта, некротического энтероколита [11]. По мнению Ra S. C. и коллег (2020 г.), одним из последствий перенесенной резекции части кишечника у детей является нарушение микробиоты с дефицитом *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, повышенной распространенностью *Escherichia*, *Shigella* и *Pseudomonas*, а также низкий уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале в сравнении со здоровыми детьми [12]. Это может способствовать нарушениям функционирования системы органов пищеварения, ассимиляции питательных веществ, оптимальных процессов роста и развития ребенка в целом [13, 14].

В последние годы проводятся исследования, направленные на изучение роли кишечной микрофлоры в развитии заболеваний кожи у детей, в первую очередь атопического дерматита. Полученные данные указывают на тесную функциональную взаимосвязь между микробиотой желудочно-кишечного тракта и процессами, физиологическими и патологическими, протекающими в коже, что позволило говорить о существовании функциональной оси «кишечник — кожа» [15]. Рост заболеваемости аллергическими болезнями продолжает увеличиваться: за последние 30 лет она удваивалась каждый очередной десятилетний период [16-18]. Привлекает внимание увеличение частоты аллергических болезней у детей [19-21]. Одним из наиболее ранних и частых клинических проявлений аллергии у детей является атопический дерматит (АД) [22-24]. Установлено, что действие генетических дефектов иммунного ответа и неблагоприятного воздействия окружающей среды определяет темпы развития АД, особенно у детей раннего возраста [21, 25-27]. Также на формирование атопии влияет нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием [28, 29].

Цель исследования — анализировать содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале и оценить их связь с показателями физического развития у детей 3 года жизни.

Задачи:

1. Оценка физического развития детей групп наблюдения.
2. Исследовать спектр КЖК в кале методом ГЖХ у детей групп наблюдения.
3. Провести анализ связей между показателями физического развития и метаболической активностью микробиоты кишечника у детей групп наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование у 89 детей третьего года жизни. В процессе наблюдения дети были разделены на три группы. В первую группу (1) наблюдения вошли дети, относящиеся к I, II группам здоровья (n=25), во вторую (2) — дети, перенесшие оперативное лечение

на кишечнике в первые месяцы жизни (n=46), в 3 группу — дети с аллергическими заболеваниями кожи (n=18). Критерии включения в I группу: возраст от 2 до 3 лет, отсутствие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, отсутствие антибактериальной терапии (АБТ) и пробиотических препаратов за 3 месяца до начала исследования. Критерии включения во II группу: хирургическая резекция части кишечника на первом году жизни, возраст от 2 до 3 лет, отсутствие АБТ не менее чем за 1 месяц до начала забора материала на исследование КЖК, согласие родителей пациента на участие в исследовании. Критерии включения в III группу: возраст 2-3 года, диагноз «атопический дерматит» (эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией: значительная гиперемия кожи, выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкератоз, складчатый характер поражений кожи).

Клиническая оценка здоровья детей проводилась на основании анализа первичной медицинской документации (форма 112/у). Оценку физического развития проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (<https://www.who.int/childgrowth/standards/ru>). Оценивали индексы: длина тела / возраст и масса тела / возраст. При интерпретации результатов руководствовались методическими рекомендациями «Оценка физического развития детей и подростков» [30].

Работа с медицинской документацией, пациентами и их законными представителями, забор биологического материала для исследования обсуждены и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 20.12.2019) [31]. Исследование КЖК в кале проводили методом газожидкостной хроматографии по методике, предложенной М.Д. Ардатской и соавт. [32]. Определяли в фекалиях продукты микробного метаболизма (маркеры): C2 — уксусную кислоту; C3 — пропионовую кислоту; iC4 — изомасляную кислоту; C4 — масляную кислоту; iC5 — изовалериановую кислоту; C5 — валериановую кислоту; iC6 — изокапроновую кислоту; C6 — капроновую кислоту. Рассчитывали сумму кислот, сумму изокилот (EiCn) и анаэробный индекс (АИ). Идентификацию пиков на полученных хроматограммах проводили с использованием программного обеспечения «Хромос» (ЗАО «Химаналитсервис», Россия) [33].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc, США). Использовали методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение M, стандартное отклонение SD, минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана Me [25%–75%]). Проводилось перцентильное распределение значений КЖК (3%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 97%). Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, непараметрических переменных — Манна-Уитни; для качественных данных — критерия χ^2 Пирсона, точного двустороннего критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценка связи проводилась с использованием показателей ассоциации: рассчитывались атрибутивный риск (AR, %), показатель отношения шансов (OR) с расчетом 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной оценке физического развития детей выявлено, что дети с низкорослостью SD: < -2 встречались лишь в группе прооперированных детей (4,3%). По количеству детей с ростом ниже среднего SD: от -1 до -2 группы не имели различий. Следует отметить, что средний рост SD: от -1 до +1 имели практически одинаковое количество детей всех групп наблюдения. Наименьшее количество детей, перенесших резекцию кишечника на 1 году жизни, к 3 годам имели рост выше среднего SD: от +1 до +2 (2,2%) в сравнении с детьми 1 группы ($p \leq 0,030$). При оценке физического развития по показателю массы тела выявлено, что дети с недостаточностью питания SD: < -2 встречались лишь

в группе прооперированных детей (6,5%). Детей с пониженным питанием SD: от -1 до -2 значимо больше было в группе детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении как со здоровыми детьми, так и с детьми с атопическим дерматитом ($p \leq 0,046$; $p \leq 0,049$). Среднюю массу SD: от -1 до +1 имело большинство детей во всех группах. Детей с повышенным питанием SD: от +1 до +2 достоверно больше было в 1 группе ($p \leq 0,017$). Таким образом, дети, перенесшие резекцию кишечника на 1 году, к 3 годам не имели различий по средним показателям роста и массы тела со здоровыми детьми; дети с аллергией также имели соответствующие возрасту показатели физического развития и достоверно не отличались от детей 1 группы (табл. 1).

Таблица 1

Физическое развитие у наблюдаемых детей 3 лет жизни

Физическое развитие	Группы наблюдения, n=86						p (χ²) ≤
	1 группа, n=25		2 группа, n=46		3 группа, n=18		
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Рост, см							
Низкорослость SD: < -2	-	-	2	4,3	-	-	1,2=0,291; 2,3=0,369
Ниже среднего SD: от -1до -2	3	12	12	26,1	2	11,1	1,2=0,161; 1,3=0,902; 2,3=0,308
Средний SD: от -1до +1	18	72	31	67,4	15	83,3	1,2=0,689; 1,3=0,386; 2,3=0,203
Выше среднего SD: от +1до +2	4	16	1	2,2	1	5,6	1,2= 0,030 ; 1,3=0,824; 2,3=0,746
Масса тела, кг							
Недостаточность питания SD: < -2	-	-	3	6,5	-	-	1,2=0,192; 2,3=0,268
Пониженное питание SD: от -1до -2	2	8	13	28,3	1	5,6	1,2= 0,046 ; 1,3=0,757; 2,3=0,049
Средняя SD: от -1до +1	20	80	30	62,2	15	83,3	1,2=0,193; 1,3=0,782; 2,3=0,154
Повышенное питание SD: от +1до +2	3	12	-	-	2	11,1	1,2= 0,017 ; 1,3=0,929; 2,3=0,746

Таблица 2

Сравнительное содержание КЖК в кале у наблюдаемых детей

КЖК	Me [25%–75%]			
	I группа, n=25	II группа, n=46	III группа, n=18	p
C ₂ , мг/г	0,643 0,549–0,711	0,660 0,601–0,733	0,625 0,606–0,708	$1,2 \leq 0,091$; $1,3 \leq 0,292$ $2,3 \leq 0,676$
C ₃ , мг/г	0,192 0,162–0,242	0,173 0,099–0,243	0,179 0,113–0,199	$1,2 \leq 0,105$; $1,3 \leq 0,086$ $2,3 \leq 0,541$
C ₄ , мг/г	0,148 0,111–0,182	0,155 0,103–0,202	0,184 0,153–0,217	$1,2 \leq 0,469$; $1,3 \leq 0,632$ $2,3 \leq 0,187$
EiCn, мг/г	0,039 0,018–0,061	0,035 0,011–0,062	0,044 0,041–0,062	$1,2 \leq 0,683$; $1,3 \leq 0,225$ $2,3 \leq 0,078$
Сумма кислот, мг/г	10,434 7,407–14,169	19,089 12,713–37,43	12,470 8,269–16,91	$1,2 \leq 0,002$; $1,3 \leq 0,255$ $2,3 \leq 0,005$
АИ (–)	0,575 0,406–0,819	0,514 0,364–0,665	0,597 0,411–0,647	$1,2 \leq 0,071$; $1,3 \leq 0,931$ $2,3 \leq 0,902$

Таблица 3

Перцентильное распределение значений КЖК в кале у здоровых детей

КЖК, мг/г	3%	10%	25%	Me	75%	90%	97%
C ₂	0,149	0,482	0,549	0,643	0,711	0,746	0,898
C ₃	0,022	0,106	0,162	0,192	0,242	0,307	0,509
C ₄	0,028	0,072	0,111	0,148	0,182	0,356	0,363
EiCn	0,001	0,004	0,018	0,039	0,061	0,080	0,128
Сумма кислот	2,407	4,307	7,407	10,434	14,169	30,390	41,867
АИ (–)	0,113	0,338	0,406	0,575	0,819	1,074	5,706

При оценке состояния здоровья детей было показано, что дети с резекцией кишечника достоверно чаще имели в сравнении со здоровыми детьми функциональные нарушения кишечника (73,9% и 0, $p \leq 0,001$), перинатальное поражение ЦНС (45,7% и 16%, $p \leq 0,013$), инфекции верхних и нижних дыхательных путей (60,9% и 28%, $p \leq 0,009$). У детей с атопическим дерматитом чаще отмечались ФНК (66,6% и 0, $p \leq 0,001$) и аллергические заболевания (100% и 28%, $p \leq 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

Исследование метаболической активности кишечной микробиоты установило отсутствие существенных различий между группами наблюдения. В то же время у детей, перенесших резекцию кишечника, статистически значимо была выше сумма кислот в кале как в сравнении со здоровыми детьми, так и с детьми с атопическим дерматитом; была отмечена тенденция к более низким значениям АИ в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом отмечалась тенденция к более низкому содержанию СЗ в кале в сравнении со здоровыми детьми (табл. 2).

Был проведен анализ уровней КЖК у здоровых детей в соответствии с перцентильным распределением (табл. 3). Значения КЖК, укладывающиеся в 25–75% перцентильный ряд, принимались за нормальный уровень КЖК в кале; значения менее 25% — за низкий уровень КЖК в кале; значения выше 75% — за высокий уровень КЖК в кале.

Был проведен анализ количественных значений КЖК в зависимости от их принадлежности к перцентильному ряду. Установлено количество пациентов с нормальными и маргинальными уровнями КЖК в кале. Среди детей, перенесших резекцию кишечника, было выявлено меньшее количество детей с нормальными [25–75%] зна-

чениями С4 в кале (28,3%, $p \leq 0,048$) и суммы кислот (19,6%, $p \leq 0,002$), тенденция к увеличению количества детей с низкими значениями СЗ (менее 25%) (45,7%, $p \leq 0,073$), достоверно большее количество детей с высокой (выше 75%) суммой кислот (69,6%, $p \leq 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

В группе атопического дерматита выявлено преобладание детей с нормальным содержанием С2 (77,8% и 48%, $p \leq 0,049$), тенденция к большему количеству детей с нормальным содержанием АИ (77,7% и 52%, $p \leq 0,085$), значимое снижение детей с высокими значениями АИ (24% и 0%, $p \leq 0,026$), тенденция к преобладанию детей с повышенным (выше 75%) содержанием С4 (50% и 24%, $p \leq 0,078$) в сравнении со здоровыми детьми (табл. 4).

При оценке связи между показателями физического развития детей с атопическим дерматитом и содержанием КЖК в кале было установлено, что показатели суммы изокилот в кале и значения АИ менее 25% повышали атрибутивный риск формирования пониженного питания соответственно на 33% ($AR_{\%} = 33,3\%$, $p \leq 0,022$) и 25% ($AR_{\%} = 25\%$, $p \leq 0,05$) в сравнении с детьми с нормальными значениями массы тела. При оценке связи между показателями физического развития и уровнем КЖК в кале у детей, перенесших оперативное лечение, было выявлено, что вероятность отставания в физическом развитии по показателю роста (ниже среднего) снижалась в 6 раз ($OR = 6,33 [1,20-33,38]$) при значениях пропионовой кислоты в кале менее 25%; повышалась в 16 раз ($OR = 16,5 [1,61-168,48]$) при снижении суммы кислот в кале менее 25%. Кроме того, выявлено, что среди прооперированных детей риск пониженного питания снижается в 4 раза при высоких значениях суммы кислот в кале ($>75\%$) (табл. 5).

Таблица 4

Показатели метаболической активности микробиоты кишечника в группах наблюдения

КЖК мг/г	I группа, n=25		II группа, n=46		III группа, n=18		p (χ²) ≤
	n	%	n	%	n	%	
Значения в интервале 25%–75%							
C₂	12	48	26	56,5	14	77,8	1,2≤0,492; 1,3≤0,049; 2,3≤ 0,115
C₃	13	52	15	32,6	7	38,9	1,2≤0,111; 1,3≤0,396; 2,3≤0,635
C₄	13	52	13	28,3	7	38,9	1,2≤0,048; 1,3≤0,396; 2,3≤ 0,410
EiCn	13	52	24	52,2	12	66,7	1,2≤0,989; 1,3≤0,337; 2,3≤ 0,294
Сумма кислот	14	56	9	9,6	8	4,4	1,2≤0,002; 1,3≤0,455; 2,3≤ 0,043
АИ (–)	13	52	26	6,6	14	77,7	1,2≤0,715; 1,3≤0,085; 2,3≤0,115
Значения в интервале менее 25%							
C₂	6	24	6	13	0	0	1,2≤0,240; 1,3≤0,026; 2,3≤ 0,108
C₃	6	24	21	45,7	5	27,8	1,2≤0,073; 1,3≤0,780; 2,3≤ 0,191
C₄	6	24	17	36,9	2	11	1,2≤0,266; 1,3≤0,284; 2,3≤0,042
EiCn	6	24	11	23,9	3	16,7	1,2≤0,994; 1,3≤0,560; 2,3≤ 0,273
Сумма кислот	5	20	5	10,9	4	22,2	1,2≤0,291; 1,3≤0,860; 2,3≤0,241
АИ (–)	6	24	14	30,4	4	22,2	1,2≤0,565; 1,3≤0,892; 2,3≤ 0,512
Значения в интервале более 75%							
C2	7	28	14	30,4	4	22,2	1,2≤0,830; 1,3≤0,669; 2,3≤ 0,512
C3	6	24	10	21,7	6	33,3	1,2≤0,828; 1,3≤0,501; 2,3≤ 0,336
C4	6	24	16	34,8	9	50	1,2≤0,349; 1,3≤0,078; 2,3≤ 0,262
EiCn	6	24	11	23,9	3	16	1,2≤0,994; 1,3≤0,560; 2,3≤ 0,529
Сумма кислот	6	24	32	69,6	6	33,3	1,2≤0,001; 1,3≤0,501; 2,3≤0,001
АИ (–)	6	24	6	13	0	0	1,2≤0,240; 1,3≤0,026; 2,3≤ 0,108

Связь между показателями физического развития и уровнями КЖК в кале у детей

Признак	n	%	p(χ2), ≤	AR,%	ОШ 95% ДИ
Пониженное питание и уровень КЖК в кале у детей с АД					
EiCn (сумма изокислот)					
EiCn < 25‰, n=3	1	33	0,022	33,3	-
EiCn 25‰–75‰, n=15	0	0			
АИ (-)					
АИ < 25 ‰, n=4	1	25	0,055	25	-
АИ 25‰–75‰ и >, n=14	0	0			
Рост ниже среднего и уровень КЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника					
СЗ					
СЗ < 25 ‰, n=21	2	9,5	0,020	30,5	6,33 1,20-33,38
СЗ 25‰–75‰ и >, n=25	10	40			
Сумма кислот					
Сумма кислот < 25 ‰, n=5	4	80	0,004	60,5	16,50 1,61-168,48
Сумма кислот 25‰–75‰ и >75 ‰, n=41	8	19,5			
Пониженное питание и уровень КЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника					
Сумма кислот					
Сумма кислот >75 ‰, n=32	6	18,7	0,031	31,3	4,33 1,09-17,71
Сумма кислот 25‰–75‰ и < 25‰, n=14	7	50			

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время огромный интерес вызывает изучение КЖК в кале как продуктов жизнедеятельности микрофлоры, которые могут служить отражением ее состояния. Доказано их локальное и системное участие в обеспечении разнообразных функций макроорганизма, что может быть положено в основу диагностики различных патологических состояний [5].

По данным проведенного исследования у детей с резекцией кишечника отмечалось достоверное преобладание суммы кислот в кале как в сравнении с детьми I, II групп здоровья, так и с детьми с атопическим дерматитом. Большинство детей (69,6%), перенесших оперативное лечение, имели высокие значения суммы кислот (выше 75‰) как в сравнении с детьми I, II групп здоровья, так и с детьми с атопическим дерматитом. Возможно, данный факт свидетельствует о видовом разнообразии и активации метаболической активности микробиоты кишечника на фоне курсовых приемов пробиотических препаратов, целью назначения которых являлась стабилизация кишечной микробиоты и профилактики дисбиотических нарушений [34]. Необходимо помнить, что синтез КЖК является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающим стабильность состава кишечной микрофлоры [35] и, соответственно, препятствующим активации патогенной и условно-патогенной микрофлоры. В исследовании продемонстрирована связь между суммой кислот в кале и показателями ФР. Так, отмечено снижение темпов роста у детей при снижении суммы кислот в кале ниже значений 25‰. И, напротив, при увеличении значений суммы кислот выше 75‰ — снижение шансов развития пониженного питания. Следовательно, на показатели физического развития (рост, масса тела) влияет сумма кислот в кале. Следовательно, сум-

му кислот в кале можно расценивать как маркер состояния микробиоценоза, при котором максимально адекватно происходят процессы ассимиляции питательных веществ.

По мнению ряда исследователей, бутират (масляная кислота, С4) обладает противовоспалительным действием, стимулирует обновление клеток слизистой кишечника, рост и пролиферацию энтероцитов, снабжает колоноциты энергией [5, 35, 36]. С этой точки зрения статистически значимое преобладание детей, перенесших резекцию кишки, с низкими показателями С4 в кале (ниже 25‰), может являться отражением сохраняющегося воспалительного процесса в кишечнике после оперативного вмешательства. У детей с аллергодерматозами выявленную тенденцию к повышению количества детей с высокими значениями С4 (выше 75‰) можно расценить как активацию анаэробной флоры и наличие воспаления, возможно, имеющего связь с обострением кожного процесса.

Известно, что пропионовая кислота (С3) является маркером анаэробной флоры, влияет на микроциркуляцию слизистой кишечника, поддерживает в ней метаболические процессы, блокирует прикрепление к колоноцитам условно-патогенной флоры [7]. В данном исследовании отмечена тенденция к более низким значениям уровня С3 у детей с аллергодерматозами в сравнении со здоровыми детьми, что может свидетельствовать об активации УПФ и возможной связи этого с проявлениями атопии. С другой стороны, у детей с резекцией кишки была выявлена тесная связь низких значений С3 (<25‰) с показателями роста, соответствовавшими нормальным (SD: от -1 до +1) и повышенным (SD: от +1 до +2). Учитывая, что процесс роста в раннем возрасте является интегральной величиной, негативный вклад обнаруженной связи между пропионатом и показателями

темпов роста требует дальнейшего исследования и обсуждения.

Уксусная кислота (ацетат, C2), являющаяся маркером облигатной флоры, имела сопоставимые значения у здоровых детей, у прооперированных детей и детей с atopическим дерматитом, что свидетельствует о достаточном содержании в кишечной микробиоте облигатной микрофлоры [31]. Значение анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал среды [5] и являющегося интегральным показателем соотношения анаэробно-аэробных процессов, имел тенденцию к более низким значениям у прооперированных детей, в сравнении со здоровыми детьми, что косвенно означало преобладание активности аэробной флоры у данной категории пациентов.

Дети с atopическим дерматитом чаще имели пониженное питание на фоне снижения значений АИ, что также может свидетельствовать об активации аэробной флоры и нарушении стабильного равновесия между анаэробно-аэробным симбиозом в кишечнике, и, как следствие, нарушении всасывания питательных веществ, приводящего к снижению темпов роста ребенка (по показателю массы тела).

Изокислоты, продукты микробного переваривания аминокислот являются маркерами протеолитической флоры [37]. В группе детей с atopическим дерматитом было выявлено статистически значимое преобладание детей пониженного питания с низкими значениями суммы изокислот в кале, что является отражением снижения активности протеолитической флоры, приводящее к нарушению усвоения питательных веществ за счет снижения метаболизма белка [38].

ВЫВОДЫ

1. К 3 году жизни дети, перенесшие оперативное лечение на кишечнике, в среднем имели сопоставимые показатели физического развития со здоровыми детьми, но доля детей с пониженным питанием среди прооперированных была значимо выше. Физическое развитие детей с atopическим дерматитом не отличалось от развития детей I и

II групп здоровья. Данный факт свидетельствует об адекватном поступлении, расщеплении и всасывании питательных веществ в кишечнике и, как следствие, нормальном нутритивном статусе детей с atopическим дерматитом.

2. Метаболическая активность микробиоты кишечника не имела существенных различий между группами здоровых детей, детей с резекцией кишечника в анамнезе и детей с atopическим дерматитом. В то же время у детей, перенесших оперативное вмешательство на кишечнике на 1 году жизни, к возрасту 3-х лет в кале определялись высокие содержание суммы кислот, тенденция к снижению пропионата и вместе с этим к снижению АИ(-), преобладанию количества детей с маргинальными значениями (низкими и высокими) бутирата. Спектр КЖК в кале у детей с аллергией характеризовался высокими значениями бутирата, что свидетельствовало, возможно, об активации анаэробной флоры и воспалительном процессе в кишечнике.

3. Отставание в физическом развитии по показателю роста (длина тела SD: от -1 до -2) детей в возрасте 3 лет ассоциировалось с низкими значениями в кале суммы кислот (<25%), значениями выше >25% пропионовой кислоты; отставание в массе тела (SD: от -1 до -2) — с низкими значениями суммы изокислот и АИ (-); у детей, перенесших на 1 году резекцию кишечника, к 3 годам жизни риск пониженного питания снижался в 4 раза при высоких значениях (>75%) суммы кислот в кале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнонаправленность содержания КЖК в кале у детей раннего возраста и их влияние на показатели ФР подчеркивает многогранность функций кишечной микробиоты. Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микробиоты, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как взаимосвязанная экосистема и метаболический орган, обеспечивающий необходимое количество и профиль важнейших низкомолекулярных метаболитов, основными из которых являются КЖК [39].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Попова Е. Н., Гордеев И. Г. Современные представления о микробиоте человека. – М., 2019.
2. Гаус О. В., Беляков Д. Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // РМЖ. – 2021; 4:10-16.
3. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. Диагностика состояния микрофлоры кишечника и дифференцированная коррекция ее нарушений // Метод. Пособие для врачей. – М. – 2005.
4. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала : Пособие для врачей. – М. – 2004. – 35 с
5. Ардатская М. Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 45 с.
6. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms / Lin H. V., Frassetto A., Kowalik E. J., et al. // Gut Microbes. – 2013;4(5):416–421.
7. Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минушкин О. Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ № 2220755 от 10.01.2004.
8. Захарова И. Н., Сугян Н. Г. Антибиотиассоциированные диареи у детей и их профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009;54(5):44–52.
9. Сугян Н. Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с.
10. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего *Bifidobacterium BB-12*, *Lactobacillus acidophilus LA-5* и фруктоолигосахарид / Захарова И. Н., Ардатская М. Д., Свицицкая В. И. и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011;90(3):118–124.
11. Использование лечебных смесей для искусственного вскармливания с включением среднецепочечных триглицеридов в питание детей первых месяцев жизни с пострезекционным синдромом / Чубарова А. И., Степанова Н. В., Голоденко Н. В. и др. // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 5–13.
12. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study / Rao S. C., Esvaran M., Patole S. K. et al. // Pediatr Res. – 2020;88(6):878–886. doi: 10.1038/s41390—020-0824-7.

13. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M. et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010; 107(26):11971–11975. – doi: 10.1073/pnas.1002601107.
14. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth / Fouhy F., Watkins C., Hill C. J. et al. // *Nature Communications.* – 2019; 10(1):1517. – doi: 10.1038/s41467-019-09252-4.
15. Кишечная микробиота при atopическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии / Тихомиров А. А., Наринская Н. М., Бельмер С. В., Ардатская М. Д. // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2019; 12:31–34.
16. Pyun B. Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2015; 7(2): 101–5.
17. Wong G. W. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens. *Chem // Immunol. Allergy.* – 2015; 101: 30–7.
18. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* – 2014; 69(1): 3–16.
19. Nutter S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* – 2015; 66 (1): 8–16.
20. Garg N., Silverberg J. I. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* – 2015; 33(3): 281–8.
21. Miles E. A., Calder P. C. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015; 45(1): 63–74.
22. Смирнова, Г. И. Новое в патогенезе и лечении atopического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* – 2013. – № 6. – С. 53–7.
23. Смирнова, Г. И. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей // *Российский педиатрический журнал.* – 2014. – № 2. – С. 49–56.
24. Grice E. A. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2014; 33(2): 98–103.
25. Mechanisms of allergic disease — environmental and genetic determinants for the development of allergy / Campbell D. E., Boyle R. J., Thornton C. A., Prescott S. L. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015; 45(5): 844–58.
26. Chen Y. E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013; 69(1): 143–55.
27. Смирнова, Г. И. Управление течением болезни: atopический дерматит у детей // *Российский педиатрический журнал.* – 2014. – № 17 (6). – С. 45–53.
28. The role of intestinal microbiota and the immune system / Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M. et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013; 17: 323–33.
29. Li M., Wang M., Donovan S. M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(1): 74–86.
30. Петеркова В. А., Нагаева Е. В., Ширяева Т. Ю. Оценка физического развития детей и подростков : Методические рекомендации. – М., 2017.
31. Вахлова И. В., Федотова Г. В., Боронина Л. Г. «Характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста» // *Вестник уральского государственного медицинского университета.* – 2019, Вып. 3-4. – С. 32–36.
32. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2006; 2:4–18.
33. Патент на изобретение РФ № 2145511 от 09.04.1999 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C7 методом газожидкостной хроматографии» / Иконников Н. С., Ардатская М. Д., Бабин В. Н. и др.
34. Захарова И. Н., Ардатская М. Д., Сугян Н. Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования // *Вопросы современной педиатрии.* – 2016; – № 15 (1). – С. 68–73. – doi: 10.15690/vsp.v15i1.1501.
35. Бельмер С. В., Хавкин А. И. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. – С.44–45.
36. Structural variation in the gut microbiome associates with host health / Zeevi D., Korem T., Segal E. et al. // *Nature.* 2019; 38.
37. Алёшкин В. А., Селькова Е. П., Затевалов А. М. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2015. – 36 с.
38. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой / Зольникова О. Ю., Поцхверашвили Н. Д., Кокина Н. И. и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 53–59. – <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59>.
39. Ардатская М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета // *РМЖ.* – 2020. – № 12. – С. 24–29.

Сведения об авторах

И.В. Вахлова — доктор медицинских наук, профессор
Г.В. Федотова — ассистент кафедры
Л.Г. Боронина — доктор медицинских наук
Ю.Н. Ибрагимова — ассистент кафедры

Information about the authors

I. V. Vakhlova — Doctor of Science (Medicine), Professor
G. V. Fedotova — Department assistant
L. G. Boronina — Doctor of Science (Medicine)
Y. N. Ibragimova — Department assistant

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 01.11.2021; одобрена после рецензирования 02.11.2021;
принята к публикации 08.11.2021.
The article was submitted 01.11.2021; approved after reviewing 02.11.2021;
accepted for publication 08.11.2021.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФРАКЦИОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ ПОСТАКНЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИНДЕКСА РУБЦОВ

Марина Анатольевна Уфимцева ¹, Наталья Вячеславовна Симонова ²,
Юрий Михайлович Бочкарев ³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹ mail-m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

² nsimonova1@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-3330-2609>

³ bochkarev.ju.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>

Аннотация

Введение. Атрофические рубцы широко распространены у пациентов, перенесших акне. Независимо от количества и размера они являются стойкими дефектами и снижают качество жизни пациентов. При многообразии методов лечения эффективная коррекция рубцов остается сложной задачей. Лазерные технологии продолжают развиваться и считаются перспективными для лечения рубцов. **Цель исследования** — изучение эффективности метода фракционной лазерной абляции у пациентов с атрофическими рубцами постакне с применением количественного индекса рубцов постакне. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 60 пациентов с атрофическими рубцами постакне (АРП) II–IV степени тяжести, 35 женщин и 25 мужчин. Пациентам проводили фракционную абляцию рубцов эрбиевым лазером (2940 нм). Для оценки рубцов до и после лечения использовался индекс выраженности рубцов постакне по количественной шкале оценки по G.J. Goodman et al. (2006). Для оценки удовлетворенности врача и пациента результатами процедур использовались международные шкалы Patient's Satisfaction Score, Physician's Satisfaction Score и Definitive Graduated Score. **Результаты.** Количественный индекс выраженности рубцов постакне до лечения варьировал от 4,0 до 16,0 баллов и в среднем составил 10,9±3,56 балла; медиана — 12,0 баллов (8,0±13,0 баллов). После процедур фракционной лазерной абляции отмечены улучшение показателей количественных индексов ($p<0,05$), положительная динамика оценки врачом и пациентами результатов процедур, не отмечено гендерных отличий. **Обсуждение.** Количественные индексы выраженности рубцов отражают тяжесть состояния пораженных участков кожи пациентов с постакне. Проведенное исследование подтверждает эффективность фракционной абляции эрбиевым лазером у пациентов с АРП, что подтверждается снижением количественных индексов выраженности рубцов. Динамический рост показателей PSS, PhSS, DGS свидетельствует о высокой удовлетворенности врача, пациента результатами лечения и соотносится с регрессом клинических проявлений у данных пациентов. **Заключение.** Несмотря на ограничения и трудоемкость подсчета количественных индексов рубцов постакне данный подход позволил установить и объективизировать клиническую эффективность лечения пациентов с АРП методом фракционной абляции.

Ключевые слова: количественная шкала рубцов постакне; лечение рубцов; фракционный лазер; эрбиевый лазер.

Для цитирования: Уфимцева, М. А. Изучение эффективности фракционной лазерной абляции у пациентов с атрофическими рубцами постакне с применением количественного индекса рубцов / М. А. Уфимцева, Н. В. Симонова, Ю. М. Бочкарев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 43-49. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-43-49>.

@ Уфимцева М.А., Симонова Н.В., Бочкарев Ю.М., 2021

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF FRACTIONAL LASER ABLATION IN PATIENTS WITH ATROPHIC POSTACNE SCARS USING THE QUANTITATIVE SCAR INDEX

Marina A. Ufimtseva¹, Natalya V. Simonova², Yuriy M. Bochkarev³

¹⁻³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ mail-m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

² nsimonova1@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-3330-2609>

³ bochkarev.ju.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>

Abstract

Introduction. Atrophic scars are common in acne patients. Regardless of their number and size, they are persistent defects and reduce patients' quality of life. With a variety of treatment options, effective scar correction remains a challenge. Laser technology continues to evolve and is considered promising for the treatment of scars. **The aim of the study** was to investigate the effectiveness of the fractional laser ablation method in patients with atrophic postacne scars using the quantitative postacne scar index. **Materials and methods.** The study involved 60 patients with ARP of II-IV severity, 35 women and 25 men. The patients underwent fractional ablation of scars with an Erbium laser (2940 nm). To assess the scars before and after treatment, we used the post-acne scar severity index according to the quantitative assessment scale according to G.J. Goodman et al. Goodman et al. (2006). The international scales Patient's Satisfaction Score, Physician's Satisfaction Score, and Definitive Graduated Score were used to assess physician and patient satisfaction with the results of the procedures. **Results.** The quantitative index of postacne scars before treatment ranged from 4.0 to 16.0 points and averaged 10.9 ± 3.56 points; median was 12.0 points (8.0 ± 13.0 points). After fractional laser ablation procedures, improvement of quantitative indexes scores ($p < 0.05$), positive dynamics of the doctor's and patients' evaluation of procedure results were noted; no gender differences were noted. **Discussion.** Quantitative indices of scar expression reflect the severity of the affected skin areas in patients with postacne. This study confirms the effectiveness of fractional ablation with the Erbium laser in patients with ARP, which is confirmed by a decrease in quantitative scar severity indices. Dynamic growth of PSS, PhSS, DGS indices testifies to high satisfaction of the physician and the patient with the results of treatment and correlates with regression of clinical manifestations in these patients. **Conclusion.** Despite the limitations and laboriousness of counting quantitative indices of postacne scars, this approach allowed to establish and objectify the clinical efficacy of treatment of patients with ARP by fractionated ablation.

Keywords: quantitative acne scarring scale; scars treatment; fractional laser; erbium laser.

For citation: Ufimtseva, M. A. Study of the effectiveness of fractional laser ablation in patients with atrophic postacne scars using the quantitative scar index / M. A. Ufimtseva, N. V. Simonova, J. M. Bochkarev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 43-49. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-43-49>.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы рубцов после угревой болезни обусловлена их широкой распространенностью среди лиц молодого возраста и значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов, в особенности на самооценку, сферу социальных коммуникаций и личные отношения [1, 2, 3].

Реакция ткани на воспаление при угревой болезни определяет формирование рубца с избыточным формированием рубцовой ткани (гипертрофический и келоидный рубец) или недостаточным (атрофический). Атрофические рубцы встречаются в 80,0–90,0% случаев [4, 5].

Существует три основных направления вмешательств для уменьшения атрофических рубцов постакне: своевременное и эффективное лечение акне, раннее лечение свежих рубцов с использованием средств наружной терапии, содержащих комбинации адапалена и бензоил пероксида [6–9] и коррекция стойких, длительно существующих рубцов [10–13].

Большой арсенал существующих средств коррекции рубцовых изменений постакне, в том числе с применением аппаратных методов лечения, имеет ограниченную доказательную базу и часто

применяется в виде произвольных алгоритмов без учета степени выраженности рубцов, без их количественной оценки, позволяющей объективно проследить клиническую эффективность процедур [14].

Актуальные клинические рекомендации по лечению угревой болезни не предусматривают мероприятий по профилактике и лечению рубцов, возникших в процессе заботы, несмотра на причинно-следственную связь этих явлений [15].

Зарубежные авторы отмечают эффективность абляционных лазерных методик по сравнению с неабляционными [16, 17]. При этом для абляции чаще используется углекислотный лазер (CO₂-лазер, 10600 нм) ввиду широкой распространенности методики и более выгодной стоимости оборудования по сравнению с эрбиевыми лазерами [18]. Это подтверждается количеством публикаций об исследованиях с использованием углекислотного лазера [19–21]. CO₂-лазер позволяет улучшить рельеф кожи уже после первой процедуры и эффект усиливается с течением времени. Слабое поглощение данной длины волны молекулами воды и высокая плотность энергии могут приводить к возникновению выраженных нежелательных явлений и осложнений из-за избыточного накопления тепловой энергии и повреждения здоровых

тканей. Эрбиевый лазер более чем в три раза селективен к молекулам воды, и риски при его использовании меньше. Исследователи отмечают хорошую переносимость фракционной лазерной абляции, короткий реабилитационный период и высокий профиль безопасности. В публикациях сообщается о разном количестве процедур (от 1 до 5), проводимых с интервалами от 4 до 8 недель [22].

Профессиональное сообщество сохраняет интерес к изучению эффективности применения абляционного эрбиевого лазера при лечении атрофических рубцов постакне [23, 24].

Для оценки выраженности рубцов постакне, так же, как и для оценки состояния кожи при других дерматозах, исследователи применяют качественные и количественные шкалы и индексы [25]. Они позволяют систематизировать оценку пациента до и после лечения в рамках единой стандартной шкалы или классификации [26, 27]. Для данного исследования была выбрана международная стандартизованная валидизированная количественная шкала постакне по G.J. Goodman et al. (2006), которая основана на количественном подсчете рубцовых поражений, учитывает тип рубца, общую степень тяжести рубцовых поражений. Эти опции позволяют изучать эффективность лечения с учетом многих переменных, ведь некоторые из них могут не изменяться после вмешательства, например, тип рубца после вмешательства может остаться прежним, но изменяется его глубина, либо количество рубцов остается без изменений при их качественном улучшении, и оценка только этого параметра не всегда может отразить общий результат. Международные стандартизованные оценочные шкалы помогают исследователям сравнивать полученные результаты, более объективно обсуждать и понимать эффективность проводимых вмешательств или лечения, способствуют выработке единых подходов к терапии [28, 29].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность метода фракционной лазерной абляции у пациентов с атрофическими рубцами постакне с применением количественного индекса рубцов постакне по G.J. Goodman et al. (2006).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В интервенционном клиническом исследовании приняли участие 60 пациентов. Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 44 лет включительно; наличие на лице атрофических рубцов постакне II, III, IV степени выраженности по качественной шкале G.J. Goodman et al.; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, лактация, острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, туберкулез, онкопатология, в том числе в анамнезе, склонность к формированию гипертрофических и келоидных рубцов, прием изотретиноина перорально менее шести месяцев назад, хирургические или лазерные процедуры на лице менее шести месяцев назад, прием в течение месяца до начала и во время терапии препаратов из группы антибиотиков, препаратов группы глюкокортикостероидов, группы ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства, которые потенциально могли бы повлиять на результат исследования, аллергическая реакция на лидокаин, наличие синтетических имплантатов кожи в области воздействия лазера.

Среди пациентов были 5 (8,3%) женщин и 25 (41,7%) мужчин в возрасте от 18 до 41 года. Средний возраст пациентов составил $28,15 \pm 5,17$ года, медиана возраста — 27 лет (межквартильный интервал (МКИ): $25,0 \div 31,75$). Преобладали пациенты со II и III степенью тяжести рубцов постакне — 22 (36,7%) и 34 (56,7%) соответственно. Степень тяжести оценивалась с использованием качественной шкалы оценки рубцов постакне по G.J. Goodman et al. (2006) (табл. 1). Не отмечено гендерных отличий при оценке возраста пациентов и степени тяжести рубцов постакне ($p > 0,05$).

Таблица 1

Качественная шкала оценки рубцов постакне по G.J. Goodman et al. (2006)

Ст. тяж.	Уровень поражения	Клинические проявления
1	Макулярный	Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на ее цвет
2	Слабый	Слабовыраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 см и более, легко маскируемые косметикой, на подбородке у мужчин — тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации — естественно растущими волосами
3	Средний	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 см и более, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы сглаживаются
4	Выраженный	Выраженные атрофические и гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются

Индекс выраженности рубцов определялся с помощью валидизированной количественной шкалы оценки рубцов по Г.Дж. Гудману et al. (2006), рассчитывалось количество рубцов каждого типа, выраженное в баллах и вычисляемое по формуле:

$$N = \Sigma A \times B,$$

где А — число баллов, соответствующее типу рубцов (А, В, С, D);

В — множитель, который определяется количеством рубцов: от 1 до 10 элементов — множитель 1; от 11 до 20 элементов — множитель 2; более 20 элементов — множитель 3 (табл. 2).

Минимальное количество баллов составляет 0, максимальное — 84. Высокие значения индекса отмечаются у пациентов с преобладанием глубоких деформирующих атрофических и гипертрофических рубцов.

Пациентам проводилась фракционная абляция областей с атрофическими рубцами по схеме, состоящей из трех процедур, проводимых с интервалом в один месяц. Использовался аппарат Dermablate MCL 30, Asclerion, Германия (ПУ № ФСЗ 2009/03949) с эрбиевым на иттрий-алюминиевом гранате лазером со следующими показателями: длина волны — 2940 нм, плотность энергии — 48 Дж/см², длина импульса — 400 мкс, количество подимпульсов в одной вспышке — 4, размер пятна — 13×13 мм с количеством микролучей — 169, диаметр каждого микролуча — 250 мкм, расстояние между микрозонами воздействия — 700 мкм, интервал между вспышками — 0,75 с, перекрытие пятна — 10-20%, общее количество проходов обрабатываемой зоны — 3, положение луча перпендикулярное обрабатываемой поверхности, разворот манипулы после каждого прохода — под углом 30-40° в горизонтальной плоскости, общее количество проходов обрабатываемой зоны определялось появлением легкого желто-коричневого

оттенка кожи с белым напылением на фоне равномерной эритемы и появления небольшого количества серозно-геморрагического экссудата, но не менее трех проходов.

Оценка количественных индексов рубцов по Г.Дж. Гудману проводилась перед первой и через три месяца после третьей процедуры.

Для оценки удовлетворенности результатом процедур использовались десятибалльные шкалы PSS (Patient's Satisfaction Score), PhSS (Physician's Satisfaction Score) и DGS (суммарная градуированная шкала Definitive Graded Score), они заполнялись в четырех контрольных точках: через месяц после каждой процедуры и через три месяца после последней. Индекс по шкале DGS представлял собой сумму баллов по шкалам PSS и PhSS (интерпретация: 5-10 баллов — удовлетворительный результат, 11-15 баллов — хороший результат, 16-20 — очень хороший результат).

Статистическая обработка и анализ полученных данных выполнялся на персональном компьютере с использованием системы macOS Big Sur версия 11.0.1 с использованием стандартных функций пакета лицензионной программы IBM SPSS Statistics 1.0.0.1508. Для исследуемых показателей в группах определялись параметры распределения (нормальность, среднее значение, стандартные отклонения, минимум и максимум, медиана, межквартильный интервал. Оценку достоверности различий количественных признаков связанных и несвязанных выборок проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни соответственно. Все полученные различия считали достоверными на уровне значимости не ниже $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Уральском государственном медицинском университете (протокол № 5 от 24 мая 2019 года).

Таблица 2

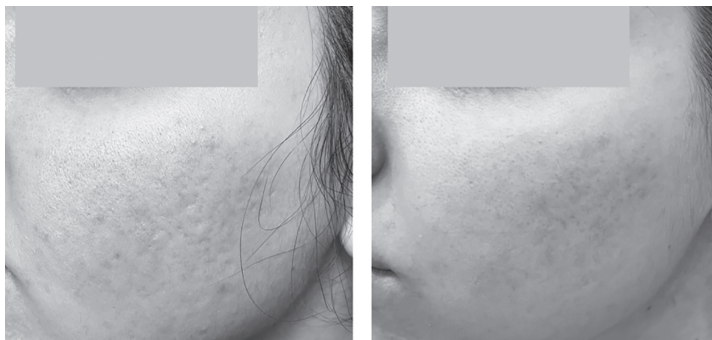
Количественная шкала оценки рубцов по Г.Дж. Гудману et al. (2006)

Степень / Тип рубцовых изменений	Количество патологических изменений, баллы		
	1 (1-10)	2 (11-20)	3 (более 20)
(А) Рубцы легкой степени (1 балл за каждый): – с макулярной эритематозной пигментацией, – атрофические легкой степени, блюдцеобразные	1 балл	2 балла	3 балла
(В) Рубцы средней степени (2 балла за каждый): – атрофические средней степени, блюдцеобразные, – небольшие рубцы, штампованные с неглубоким, основанием (менее 5 мм), – неглубокие, но обширные области с атрофией	2 балла	4 балла	6 баллов
(С) Рубцы тяжелой степени (3 балла за каждый): – небольшие рубцы, штампованные с глубоким, но нормальным основанием (менее 5 мм), – небольшие рубцы, штампованные с глубоким и аномальным основанием (менее 5 мм), – кожные рубцы в виде линии или выемки, – глубокие, обширные области с атрофией	3 балла	6 баллов	9 баллов
(D) Гиперпластические рубцы – папулезные – келлоидные /гипертрофические рубцы (D) Келлоидные /гипертрофические рубцы	2 балла зона <5 см ² , 6 баллов	4 балла зона 5–20 см ² , 12 баллов	6 баллов зона > 20 см ² , 18 баллов
Итоговый балл			

РЕЗУЛЬТАТЫ

Индекс выраженности рубцов по количественной шкале оценки по G.J. Goodman et al. (2006) у женщин и мужчин до лечения варьировал от 4,0 до 16,0 баллов и в среднем составил $10,9 \pm 3,56$ балла; медиана — 12,0 баллов ($8,0 \div 13,0$ баллов). У женщин среднее значение количественного индекса составило $11,1 \pm 3,91$; медиана — 12,0 баллов; у мужчин — $10,7 \pm 3,13$ балла; медиана — 12,0 баллов. После лечения значения количественного индекса рубцов по шкале снизились, минимум составил 2,0 балла, максимум — 14,0 баллов, среднее значение — $7,8 \pm 3,1$ балла; медиана индекса — 8,0 баллов ($6,0 \div 11,0$ баллов) ($p < 0,05$); не отмечено разницы по снижению индекса в зависимости от пола ($p > 0,05$).

При оценке результатов по шкалам PSS, PhSS и DGS установлена их положительная динамика. Индекс удовлетворенности пациента на протяжении курса увеличивался и составил $4,2 \pm 1,1$, $5,0 \pm 1,2$, $6,1 \pm 1,5$ через месяц после каждой процедуры и $6,9 \pm 1,8$ — через три месяца после третьей процедуры. PhSS также увеличивался и составил $4,1 \pm 1,1$, $5,0 \pm 1,2$, $5,8 \pm 1,4$ через месяц после каждой процедуры и $6,4 \pm 1,8$ — в конце курса ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показателей PSS и PhSS показал, что оценка результатов пациентами и врачами через месяц после каждой процедуры совпадала ($p > 0,05$), но в конце курса процедур удовлетворенность пациентов была выше по сравнению с оценкой врачами ($p < 0,05$). Среднее значение суммарного индекса DGS отражает динамику индексов PSS и PhSS, суммарный индекс DGS также увеличивался, в среднем составил $8,3 \pm 2,2$ балла и $10,0 \pm 2,4$ балла в первой и второй контрольных точках, что соответствует «удовлетворительному результату», в третьей и четвертой контрольных точках — $11,9 \pm 2,9$ и $13,3 \pm 3,6$ балла, что соответствует «хорошему результату». Не отмечено разницы изменений показателей PSS, PhSS и DGS в зависимости от пола ($p > 0,05$). Клинический пример представлен на рисунке.



Состояние кожи до и после лечения эрбиевым лазером

ОБСУЖДЕНИЕ

Потребность в разработке эффективных алгоритмов лечения атрофических рубцов по шкале подтверждается большим количеством исследований и публикаций на данную тему, а также высокой обращаемостью пациентов [30].

Особое значение для дерматологии и косметологии имеет поиск, разработка и подтверждение научно-обоснованных методов и алгоритмов коррекции атрофических рубцов по шкале с учетом индивидуальных характеристик рубцов для достижения прогнозируемого и максимально благоприятного исхода.

Для объективизации оценки состояния кожи пораженных областей была выбрана количественная шкала оценки рубцов по шкале, созданная исследователями G.J. Goodman и J.A. Baron и представленная научному сообществу в 2006 году в журнале *Journal of Cosmetic Dermatology*. Шкала использовалась в зарубежных и отечественных исследованиях, посвященных изучению рубцов по шкале [31, 32].

Несмотря на некоторую громоздкость, свойственную всем количественным шкалам, в основе которых лежит оценка отдельных элементов, отмечается ее высокая точность, воспроизводимость и возможность балльной оценки каждого пациента. Это особенно важно при необходимости динамического наблюдения, для оценки эффективности лечения, при сравнении результатов разных исследователей, и в случаях, когда двухмерное фотоизображение не передает полную картину рельефа кожи.

Полученные результаты демонстрируют у пациентов значения индекса выраженности рубцов до лечения от 4,0 до 16,0 баллов; медиана — 12,0 баллов ($8,0 \div 13,0$ баллов), что соответствует слабо выраженным, легко маскирующимся и умеренно выраженным, заметным атрофическим рубцам II и III степени тяжести. В исследовании не принимали участие пациенты с гипертрофическими рубцами, что объясняет количественные значения индекса. Подобные результаты согласуются с результатами других исследователей [33, 34, 35].

В процессе обследования пациентов нами отмечено, что оценка рубцов с применением количественной шкалы требует качественного освещения, в том числе естественного, значительных временных затрат, заинтересованности и высокой мотивации пациента, и в целом является трудоемким процессом, в связи с чем ее применение в рутинной клинической практике может быть ограничено.

Снижение количественного индекса после лечения в среднем составило 28,4%, что согласуется с изменением степени тяжести рубцов, число пациентов с III степенью тяжести рубцов уменьшилось в 2,1 раза — с 56,7% до 26,7%, 28 из 60 (46,6%) пациентов достигли улучшения.

Регресс клинических проявлений отражала и динамика показателей PSS, PhSS и DGS, установлен ее накопительный характер, что демонстрирует повышение удовлетворенности результатом от процедуры к процедуре.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют об улучшении состояния кожи, снижении степени тяжести рубцов при применении курса процедур фракционной абляции с применением эрбиевого лазера у пациентов с атрофическими рубцами по шкале, что подтверждается снижением индексов по количественной шкале оценки рубцов по шкале по G.J. Goodman et al. (2006) по сравнению с исходными ($p < 0,05$). Накопительный характер субъективной удовлетворенности результатами и ее высокая степень к окончанию лечения соотносится с улучшением состояния кожи и указывает на хорошую переносимость вмешательств пациентами, что важно для успешного завершения полного курса процедур.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Acne scars in 18-year-old male adolescents: a population-based study of prevalence and associated factors / Lauermann F. T., Almeida H. L. Jr., Duquia R. P. et al. // *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):291-295. doi:10.1590/abd1806-4841.20164405.
2. Hayashi N., Miyachi Y., Kawashima M. Prevalence of scars and «mini-scars», and their impact on quality of life in Japanese patients with acne // *J Dermatol.* 2015 Jul;42(7):690-6. doi: 10.1111/1346-8138.12885.
3. The Hidden Cost of Skin Scars: Quality of Life After Skin Scarring / Brown B. C., McKenna S. P., Siddhi K. et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2008; 61 (9): 1049-1058.
4. Tan J., Kang S., Leyden J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA // *J Drugs Dermatol.* 2017 Feb 1;16(2):97-102.
5. Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне [Электронный ресурс] / Немчинова О. Б., Черникова Е. В., Максимова Ю. В. и др. // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2020. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskaya-predraspolozhennost-k-formirovaniyu-rubtsov-pri-akne> (дата обращения: 02.04.2021).
6. Goodman G. J. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg.* 2000 Sep;26(9):857-71. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99232.x.
7. Taub A. F. The Treatment of Acne Scars, a 30-Year Journey. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(5):683-690. doi:10.1007/s40257-019-00451-99.
8. Long-Term Effectiveness and Safety of Up to 48 Weeks' Treatment with Topical Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in the Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars in Moderate and Severe Facial Acne / Dréno B., Bissonnette R., Gagné-Henley A., et al. // *Am J Clin Dermatol.* 2019. vol. 20. no. 5. P. 725-732. DOI: 10.1007/s40257-019-00454-6.
9. Adapalene 0.3% Gel Shows Efficacy for the Treatment of Atrophic Acne Scars / Loss M.J., Leung S., Chien A. et al. // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018. vol. 8. no. 2. P. 245-257. DOI: 10.1007/s13555-018-0231-8.
10. Игошина А. В., Бондаренко В. В., Грязева Н. В. Лазерные технологии в коррекции рубцов постакне [Электронный ресурс] // *Фарматека.* – 2019. – № 8. – С. 53-58. – URL: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/38343> (дата обращения: 28.09.2021).
11. Круглова Л. С., Колчева П. А., Корчажкина Н. Б. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2018. – № 25(4) – С. 155-163.
12. Терапия рубцов постакне : метод. Рекомендации / Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Игликов В. А. и др. – Екатеринбург, 2013. – 52 с.
13. Мантурова Н. Е., Круглова Л. С., Стенько А. Г. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение. – ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 208 с.
14. Interventions for acne scars / Abdel Hay R., Shalaby K., Zaher H. et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. № 3 – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038134> (01.03.2020 г.).
15. Клинические рекомендации Минздрава РФ: рубрикатор клинических рекомендаций на сайте <http://sr.rosminzdrav.ru>, клинические рекомендации, Класс по МКБ-10: L00-L99 Болезни кожи и подкожной клетчатки; Класс по МКБ-10: A00-B99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. (Клинические рекомендации 2016 г. имеют статус нормативного документа от 25.12.2018 г. № 489-ФЗ). [Электронный ресурс]. URL: https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/ (01.03.2020 г.).
16. Kravvas G., Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques [Электронный ресурс] // *Scars Burn Heal.* 2018. – № 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles> (дата обращения: 01.03.2020 г.).
17. Efficacy and Safety of Ablative Resurfacing With A High-Energy 1,064 Nd-YAG Picosecond-domain Laser for the Treatment of Facial Acne Scars in Asians / Dai Y.X., Chuang Y.Y., Chen P.Y., Chen C.C. // *Lasers Surg Med.* – 2020. – 52 (5):389-395. doi: 10.1002/lsm.23151.
18. Ansari F., Sadeghi-Ghyassi F., Yaaghoobian B. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO2 laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation // *J Cosmet Laser Ther.* 2018. – 20 (4):248-251. – doi: 10.1080/14764172.2017.1400173.
19. Al Harithy R., Pon K. Scar Treatment with Lasers: A Review and Update // *Curr Derm Rep* 1, 69–75 (2012). <https://doi.org/10.1007/s13671-012-0009-7>.
20. Efficacy and safety of a single treatment using a 10,600 nm carbon dioxide fractional laser for mild-to-moderate atrophic acne scars in Asian skin / Hsiao P. F., Lin Ya., Huang Ch., Wu Yu-Hung. // *Dermatologi Sinica.* – 2013;31(2):59-63. doi: 10.1016/j.dsi.2012.09.009.
21. Huang L. A new modality for fractional CO2 laser resurfacing for acne scars in Asians // *Lasers Med Sci.* – 2013. – T. 28. – № 2. – P. 627–632. – doi: 10.1007/s10103-012-1120-5.
22. Majid I., Imran S. Fractional CO2 Laser Resurfacing as Monotherapy in the Treatment of Atrophic Facial Acne Scars // *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(2):87-92. doi:10.4103/0974-2077.138326
23. Sadick N. S., Cardona A. Laser Treatment for Facial Acne Scars: A Review // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* – 2018. vol. 20. no. 7-8. P. 424-435. – DOI: 10.1080/14764172.2018.1461230.
24. Treating Acne Scars: What's New? / Werschler W. P., Herdener R. S., Ross V. E., Zimmerman E. // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2015. – Vol. 8, № 8. P. 2–8.
25. Классификация рубцовых поражений и критерии эффективности терапии / Талыбова А. М., Круглова Л. С., Стенько А. Г., и др. // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2017. – № 8. – С. 22–26.
26. Dréno B., Khammari A., Orain N. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology // *Dermatol.* – 2007;214(1):46–51. doi: 10.1159/000096912.
27. Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: Tips for the general dermatologist // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(8):50-57.
28. Goodman G. J., Baron J. A. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system // *Dermatol Surg.* – 2006. – Vol. 32. no. 12. P. 1458–1466.
29. Goodman G. J., Baron J. A. Postacne scarring — a quantitative global scarring grading system // *Journal of cosmetic Dermatology.* – 2006. no. 5. P. 48–52.
30. Tan J. Acne and Scarring: Facing the Issue to Optimize Outcomes // *J Drugs Dermatol.* – 2018. – vol. 17. no. 12. P. 43.
31. Comparison between Er: YAG laser and bipolar radiofrequency combined with infrared diode laser for the treatment of acne scars: Differential expression of fibrogenetic biomolecules may be associated with differences in efficacy between ablative and non-ablative laser treatment / Min S., Park S.Y., Moon J. et al. // *Lasers Surg Med.* 2017;49(4):341-347. doi: 10.1002/lsm.22607.
32. Острецова М. Н. Современный взгляд на проблему этиопатогенеза и классификации рубцовых проявлений симптомокомплекса постакне / М. Н. Острецова // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2017. – Т.20.

– № 2. – С.167-173.

33. Kim C. N. T., Thi L. P., Van T. N. Successful Treatment of Facial Atrophic Acne Scars by Fractional Radiofrequency Microneedle in Vietnamese Patients // Open Access Maced J Med Sci. – 2019;7(2):192-194. Published 2019 Jan 17. doi:10.3889/oamjms.2019.002.

34. Gadkari R., Nayak C. A split-face comparative study to evaluate efficacy of combined subcision and dermaroller against combined subcision and cryoroller in treatment of acne scars // J Cosmet Dermatol. – 2014;13(1):38-43. doi:10.1111/jocd.12071.

35. Kar B.R., Raj C. Fractional CO2 Laser vs Fractional CO2 with Topical Platelet-rich Plasma in the Treatment of Acne Scars: A Split-face Comparison Trial // J Cutan Aesthet Surg. – 2017;10(3):136-144. doi:10.4103/JCAS.JCAS_99_17).

Сведения об авторах

М. А. Уфимцева — доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Симонова — ассистент кафедры

Ю. М. Бочкарев — кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

M. A. Ufimtseva — Doctor of Science (Medicine), Professor

N. V. Simonova — department assistant

J. M. Bochkarev — MD, Associate Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 11.10.2021; одобрена после рецензирования 28.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.

The article was submitted 11.10.2021; approved after reviewing 28.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ: СИНДРОМ ЗАДНЕЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Оксана Валерьевна Корякина¹, Ольга Петровна Ковтун²,
Лариса Геннадьевна Фечина³, Ирина Сергеевна Терещенко⁴,
Роман Сергеевич Воложанин⁵

^{1,2,4} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

^{3,5} ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

¹ koryakina09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

² <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

³ fechinalg@mis66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

⁴ uri-s-ka@mail.ru

⁵ vrs098787@mail.ru

Аннотация

Введение. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) является клинко-радиологическим состоянием, возникающим в результате вазогенного отека головного мозга, вследствие подъема артериального давления. Нередко развитие данного синдрома связывают с токсическим действием лекарственных препаратов при лечении заболеваний онкологического профиля. В большинстве случаев своевременная диагностика и терапия PRES определяют полную обратимость симптомов. Однако возможен неблагоприятный прогноз с развитием тяжелых инвалидизирующих последствий или летального исхода. В практике возникают сложности в диагностике PRES в связи с отсутствием специфичности клинических проявлений, недостаточной осведомленностью многих врачей о наличии данного синдрома. **Цель публикации** — представить клинко-радиологическую картину синдрома задней обратимой энцефалопатии у детей с онкологическими заболеваниями. **Материалы и методы.** Проведено описание 8 клинических случаев PRES у больных детского возраста с онкологической патологией. **Результаты.** У пациентов представленной группы развитие PRES произошло на фоне химиотерапии и в большинстве случаев, не было связано с артериальной гипертензией. В клинической картине доминировали такие симптомы, как нарушение сознания, судороги и двигательные расстройства в виде парезов. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) определялось поражение белого вещества головного мозга в основном в проекции теменно-затылочных областей. У всех пациентов на фоне лечения наблюдалось обратное развитие неврологических симптомов с нивелированием нейрорадиологических признаков. **Обсуждение.** При анализе полученных сведений по проявлениям PRES у детей в целом отмечено сопоставление данных с описанными в литературе наблюдениями. Определена роль химиотерапии как пускового фактора в развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии. **Заключение.** Показана необходимость включения синдрома задней обратимой энцефалопатии в список дифференциальных диагнозов у больных, получающих химиотерапию.

Ключевые слова: синдром задней обратимой энцефалопатии, нейротоксические осложнения, химиотерапия, магнитно-резонансная томография, дети.

Для цитирования: Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей: синдром задней обратимой энцефалопатии / О. В. Корякина, О. П. Ковтун, Л. Г. Фечина и др. // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 50-56. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-50-56>.

@ Корякина О.В., Ковтун О.П., Фечина Л.Г., Терещенко И.С., Воложанин Р.С., 2021

NEUROTOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN CHILDREN: POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME

Oksana V. Koryakina ¹, Olga P. Kovtun ², Larisa G. Fechina ³, Irina S. Tereshchenko ⁴, Roman S. Volozhanin ⁵

^{1,2,4} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{3,5} Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹ koryakina09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

² <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

³ fechinalg@mis66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

⁴ uri-s-ka@mail.ru

⁵ vrs098787@mail.ru

Abstract

Introduction. The syndrome of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical-radiological condition caused by vasogenic brain edema due to elevated blood pressure. The development of this syndrome is associated with the toxic effect of drugs in the treatment of oncological diseases. In most cases, timely diagnosis and therapy of PRES determine the complete reversibility of symptoms. However, a poor prognosis is possible with the development of severe disabling consequences or death. In practice, there are difficulties in the diagnosis of PRES due to the lack of specificity of clinical manifestations and awareness of many doctors about the existence of this syndrome. **The aim of the study** was to present the clinical-radiological aspect of the syndrome of posterior reversible encephalopathy in children with oncological diseases. **Materials and methods.** The analysis of 8 medical histories of children with oncological pathology complicated by the syndrome of posterior reversible encephalopathy was carried out. **Results.** The study group was dominated by patients with hemato-oncological diseases. The development of PRES occurred during chemotherapy and in most cases was not associated with arterial hypertension. The clinical picture was dominated by such symptoms as impairment of consciousness, seizures and movement disorders in the form of paresis. When carrying out magnetic resonance imaging (MRI), the lesion of the white matter of the brain was determined, mainly in the projection of the parieto-occipital regions. During treatment, all patients showed reversibility of neurological symptoms with leveling of radiological signs. **Discussion.** When analyzing the clinical and radiological characteristics of PRES in children, a comparison of the data with clinical observations presented in the literature was noted. The role of chemotherapy as a triggering factor in the development of posterior reversible encephalopathy syndrome has been determined. **Conclusion.** The necessity of including the syndrome of posterior reversible encephalopathy in the list of differential diagnoses in patients receiving chemotherapy is shown.

Keywords: posterior reversible encephalopathy syndrome, neurotoxic complications, chemotherapy, magnetic resonance imaging, children.

For citation: Neurotoxic complications of chemotherapy in children: posterior reversible encephalopathy syndrome / O. V. Koryakina, O. P. Kovtun, L. G. Fechina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 50-56. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-50-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome — PRES) — это клинко-радиологический синдром, который проявляется изменением интенсивности сигнала, отражающего вазогенный отек головного мозга на МРТ и характеризуется такими клиническими проявлениями, как головная боль, расстройство сознания, зрительные нарушения, судороги, артериальная гипертензия. Название синдрома включает слово «задний» в связи с тем, что наиболее часто происходит поражение задних теменно-затылочных отделов головного мозга. В большинстве случаев при своевременной диагностике и адекватном лечении патологический процесс в головном мозге обратимый и прогноз благоприятный. Однако при тяжелом течении заболевания, связанного с обширным отеком, вовлечением ствола мозга или острым кровоизлиянием, возможен летальный исход [1-3]. Развитию PRES способствует ряд патологических состояний

и заболеваний. Например, острая гипертензивная энцефалопатия, сепсис, эклампсия, аутоиммунные процессы, болезни почек, синдром системного воспалительного ответа [4-8]. Одной из причин, вызывающих PRES, является применение химиотерапевтических препаратов [9-16]. В настоящее время имеется много публикаций, посвященных изучению синдрома задней обратимой энцефалопатии у взрослых. Однако научных исследований и описаний данного синдрома у детей в современной литературе немного. Кроме того необходимо отметить, что в практической деятельности возникают трудности в диагностике PRES, которые связаны с относительно редкой частотой встречаемости, отсутствием специфических клинических симптомов и недостаточным информированием клиницистов о существовании этого синдрома.

Цель работы — представить клинко-радиологическую картину синдрома задней обратимой энцефалопатии у детей с онкологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлено описание 8 клинических случаев PRES у детей на фоне полихимиотерапии, которые находились на лечении с онкологической патологией на базе Областной детской клинической больницы в период с 2014 по 2020 гг. Все личные данные о пациентах в представленных клинических случаях были удалены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст детей варьировал от 2 до 18 лет. По гендерному признаку наблюдалось преобладание мальчиков — пять человек из восьми.

Среди пациентов шесть человек находились в стационаре с гемобластомами. Из них в равной степени были больные с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами (по три пациента). Два ребенка пребывали в стационаре с другими злокачественными новообразованиями (карцинома полости таза и глиома продолговатого мозга).

При оценке клинической картины PRES в большинстве случаев у больных развивались общемозговые расстройства. В таблице 1 представлены данные по характеру и частоте встречаемости симптомов, выявленных у детей. Среди клинических признаков у 6 пациентов наблюдалось нарушение сознания в виде его угнетения. У половины больных отмечались генерализованные тонико-клонические судороги, также у каждого второго ребенка регистрировались двигательные расстройства в виде парезов конечностей. У трех детей было зафиксировано повышение артериального давления и нарушение зрения. Головная боль определялась у двух пациентов.

Таблица 1
Клинические симптомы у больных с PRES

Клинический симптом	Количество больных (n=8)	
	абс.	%
Нарушение сознания	6	75
Судороги	4	50
Двигательные расстройства (парез)	4	50
Зрительные нарушения	3	38
Повышение артериального давления	3	38
Головная боль	2	25

Все больные получали специфическую терапию по основному онкологическому заболеванию. Среди лекарственных средств можно отметить те препараты, которые использовались наиболее часто — винкристин, цитарабин, метотрексат и даунорубин (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных с PRES по группам применения химиотерапевтических препаратов

Название препарата	Количество больных (n=8)	
	абс.	%
Винкристин	5	63%
Цитарабин	4	50%
Метотрексат	3	38%
Даунорубин	3	38%

Информативным методом диагностики при PRES является МРТ головного мозга. Среди представленных пациентов, по данным исследования, регистрировался повышенный сигнал на T2-взвешанном изображении, характерный для вазогенного отека. Симметричное поражение с локализацией в теменных и (или) затылочных областях наблюдалось у всех больных. У половины детей дополнительно отмечалось вовлечение лобных долей. В одном случае выявлялся большой объем изменений с распространением процесса на все доли головного мозга (табл. 3).

Таблица 3
Распределение очагов поражения головного мозга у детей с PRES

№ пациента	Локализация поражения головного мозга			
	Теменная доля	Затылочная доля	Лобная доля	Височная доля
1	+	+	+	+
2	+	+	+	-
3	+	+	-	-
4	-	+	-	-
5	+	+	-	-
6	+	+	+	-
7	+	+	-	-
8	+	-	+	-

Примечание: + наличие изменений, — отсутствие изменений.

Все больные с учетом тяжести состояния пребывали в условиях реанимационного отделения, получали патогенетическую и симптоматическую терапию. На этапе острого развития клиники PRES проведено прерывание курса лечения химиотерапевтическими препаратами. У всех 8 пациентов неврологические симптомы регрессировали в среднем в течение 7 дней. По результатам контрольного МРТ-исследования морфологические изменения белого вещества головного мозга сохранялись до 1 месяца.

Ниже представлены клинические случаи больных с синдромом задней обратимой энцефалопатией на фоне онкологической патологии.

Случай № 1. Пациентка У, 5 лет, находилась в стационаре с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, острый период» и получала химиотерапию по протоколу ALL MB 2015. На третьи сутки индукционного этапа специфической терапии через день после интратекального введения трех препаратов (метотрексат, цитарабин и дексаметазон) появилась интенсивная головная боль, рвота, вялость, дезориентация в пространстве, повышение артериального давления до 134/95 мм рт. ст. Назначена симптоматическая антигипертензивная терапия. Через 6 часов состояние с отрицательной динамикой за счет церебральной недостаточности, угнетение сознания до оглушения, снижение сатурации до 84–90%. В экстренном порядке ребенок переведен в реанимационное отделение. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлены изменения, характерные для PRES (рис. 1). В неврологическом статусе на момент осмотра состояние тяжелое, отмечается сонливость, вопросы воспринимает с трудом, ответы односложные, ориентировка в пространстве снижена. Менингеальные симптомы отрицательные.

Черепные нервы: глаза открывает самостоятельно, глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакции вызываются D=S, взгляд фиксирует, кратковременно следит за предметом, нистагма и косоглазия нет. Лицо симметричное. Бульбарных нарушений нет. Двигательная активность ограничена в пределах постели, объем движений в конечностях полный, мышечный тонус равномерно снижен. Сухожильные рефлексы с конечностей умеренно повышены D=S. Брюшные рефлексы вызываются D=S. Патологических кистевых и стопных рефлексов нет. Чувствительность сохранена, в полном объеме адекватно оценить сложно с учетом состояния пациентки. Координаторные пробы не выполняет. Тазовых расстройств нет.

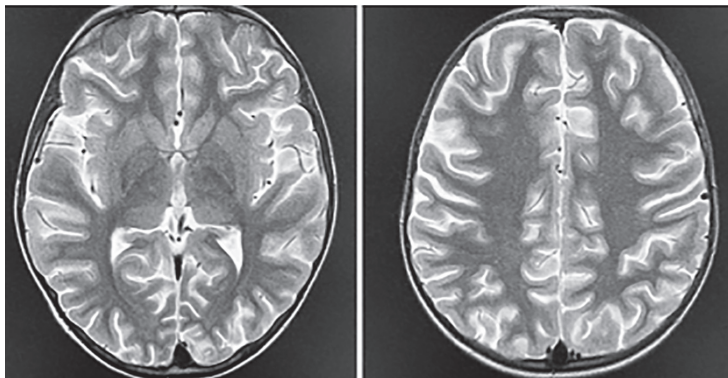


Рис. 1. Пациентка У, 5 лет. На серии МРТ головного мозга в режиме T2 взвешенном изображении определяется повышение МР-сигнала от субкортикального белого вещества затылочной и теменной долей слева

За период пребывания в реанимационном отделении проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, отложено введение химиотерапевтических препаратов. Через сутки отмечалось восстановление сознания, наблюдалась вялость, эпизодически регистрировались приступообразные интенсивные головные боли, которые купировались введением ненаркотического анальгетика. В динамике неврологические симптомы регрессировали через 8 дней. Через месяц при повторном проведении МРТ головного мозга патологических очагов не выявлено.

Случай № 2. Пациентка Д., 8 лет. Пребывала в стационаре с диагнозом «миоэпителиальная карцинома полости таза, IV стадия». Метастазы в легкие, лимфоузлы средостения. При поступлении состояние тяжелое за счет основного заболевания. Проведен комплекс обследований, в том числе МРТ-исследование, патологических изменений головного мозга не выявлено. С учетом прогрессивного течения и диссеминированной стадии онкологического заболевания, гистологического варианта опухоли принято решение о начале программной химиотерапии по протоколу CWS-2009, subgroup H по жизненным показателям. Назначено внутривенное введение препаратов винкристин, ифосфамид, дактиномицин. Терапию переносила с проявлениями тяжелой эметогенной токсичности, в связи с этим на восьмой день лечения снижена доза винкрестина. В динамике состояние ухудшилось, признаки выраженной гастроинтестинальной недостаточности, метаболические и электролитные нарушения, расстрой-

ство гемостаза, агранулоцитоз. В связи с возникшими патологическими изменениями на 15-ый день проведено прерывание курса химиотерапии. Через три дня у ребенка развитие генерализованного приступа с тонико-клоническими судорогами, при внутривенном введении диазепама судороги сохранялись. Больная была экстренно переведена в реанимационное отделение. С целью купирования судорог пациентке назначен тиопентал натрия, начата респираторная поддержка методом ИВЛ. При оценке неврологического статуса состояние тяжелое, уровень сознания — медикаментозная кома. Менингеальные симптомы отрицательные. Черепные нервы: глаза закры-

ты, при пассивном открывании глазные яблоки фиксированы по средней линии, умеренный миоз D=S, фотореакции снижены D=S. Лицо симметричное. Дыхание аппаратное. Двигательная активность угнетена. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы с конечностей снижены D=S. Брюшные рефлексы не определяются. Патологических кистевых и стопных рефлексов нет. По данным МРТ головного мозга выявлены изменения, соответствующие PRES (рис. 2). На электроэнцефалограмме эпилептиформной активности не зарегистрировано. При исследовании ликвора отмечено повышение белка до 1,53 г/л.

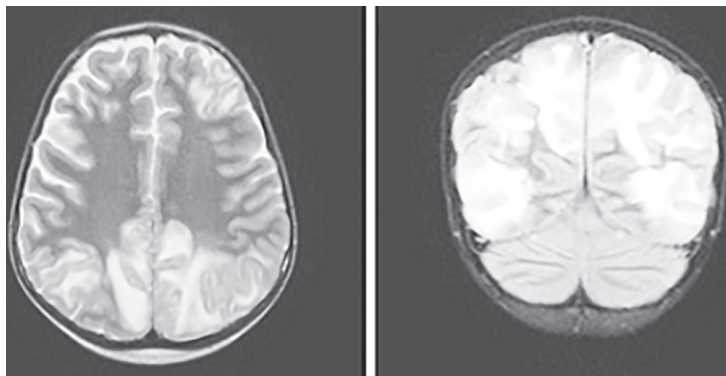


Рис. 2. На серии МРТ головного мозга в больших полушариях определяются симметричные очаги вазогенного отека преимущественно в задних отделах в юкта- и субкортикальном белом веществе с единичными участками цитотоксического отека в области коры теменных и затылочных долей с обеих сторон без накопления контрастного вещества

За период наблюдения на фоне терапии на шестые сутки у пациентки восстановилось сознание, повторных судорог не было, расширился объем двигательной активности, начала выполнять простые инструкции. На девятые сутки пребывания в реанимационном отделении девочка экстубирована и после стабилизации состояния переведена в профильное отделение. При контрольном проведении МРТ головного мозга (через 22 дня от первичного исследования) отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и интенсивности очагов поражения. В течение недели состояние больной значительно ухудшилось по основному онкологическому заболеванию, появилась рвота после каждого приема пищи, возобновились интенсивные боли в животе, угнетение сознания до оглушения. Присоединилась дыха-

тельная недостаточность с ее нарастанием до II-III степени, гемодинамические нарушения со снижением А/Д до 70/40 мм рт. ст. На фоне патогенетической и симптоматической терапии без эффекта, состояние с отрицательной динамикой и летальным исходом. По результатам проведенного патологоанатомического заключения причиной смерти явилось основное заболевание: эпителиоидная карцинома малого таза с множественными метастазами в легкие, лимфатические узлы, которое осложнилось паренхиматозной дистрофией внутренних органов, дисметаболической нефропатией, геморрагическим синдромом с распространенными кровоизлияниями в слизистых, серозных оболочках, внутренних органах и веществе головного мозга. Формированием катарально-десквамативной субатрофической энтероколонии с истощением. Развитием альвеолярного отека легких и диффузной отечно-дистрофической энцефалопатии с множественными участками лейкомаляции. При сопоставлении клинического и патологоанатомического диагнозов существенных расхождений не выявлено.

Таким образом, в представленных клинических примерах развитие PRES произошло на фоне полихимиотерапии. Неврологические проявления характеризовались общемозговой симптоматикой в сочетании с типичной нейровизуализационной картиной. В обоих случаях на фоне лечения и прерывания курса химиотерапии отмечалась положительная динамика по PRES с полной обратимостью процесса в первом случае и частичной — во втором. Тяжесть состояния больной во втором клиническом наблюдении и фатальный исход определялись прогрессивным течением онкологического заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение химиотерапевтических препаратов в лечении детей с онкологической патологией сопровождается высокой частотой медикаментозных осложнений, в том числе связанных с нейротоксичностью. Присоединение неврологической симптоматики к основной клинической картине заболевания существенно усугубляет тяжесть состояния больных. К одному из осложнений химиотерапии относится синдром задней обратимой энцефалопатии. В литературе описаны клинические случаи PRES на фоне применения таких химиотерапевтических препаратов, как циклоsporин, винкристин, такролимус, цисплатин, бевацизумаб, бортезомиб, метотрексат и др. [9–16]. При этом в патогенетических механизмах формирования синдрома задней обратимой энцефалопатии важная роль отводится эндотелиальной дисфункции, вызванной циркулирующими цитотоксическими агентами, которая приводит к повышенной проницаемости церебральных сосудов с нарушением гематоэнцефалического барьера, что способствует формированию вазогенного отека вещества головного мозга [17, 18]. По результатам нашего наблюдения все пациенты в дебюте PRES получали химиотерапию по протоколам основного заболевания. В связи с тем, что схема лечения включала сочетание токсических препаратов, сложно выделить из них ведущий, который спровоцировал синдром задней обратимой энцефалопатии. Однако были отмечены препараты, которые применялись в большинстве случаев — это винкристин, цитарабин, метотрексат и даунорубин. Необходимо отметить, что развитие PRES на фоне

химиотерапии не было связано с продолжительностью лечения. Например, в описанном первом клиническом случае симптомы PRES появились через день после интратекального введения химиотерапевтических препаратов. Во втором наблюдении возникновение синдрома задней обратимой энцефалопатии отмечалось на 18-ый день от начала специфического лечения.

Клиническая картина синдрома задней обратимой энцефалопатии характеризуется сочетанием общемозговых и очаговых неврологических нарушений. Такие общемозговые признаки, как изменение сознания и эпилептические приступы, являются доминирующими симптомами и встречаются с частотой до 90%. К распространенным проявлениям относится головная боль, которая возникает у 25-53% больных [16, 17, 19, 20, 21]. Основными очаговыми неврологическими расстройствами являются зрительные нарушения, что связано с преимущественным поражением затылочных отделов головного мозга [16, 22, 23, 24]. При PRES в 3-17% случаев возможна и другая очаговая неврологическая симптоматика, изменения со стороны двигательной и чувствительной сферы [16, 25, 26]. Следует отметить, что в большинстве случаев синдром задней обратимой энцефалопатии сопровождается артериальной гипертензией, которая запускает механизм нарушения ауторегуляции мозгового кровотока [4, 7, 27, 28].

В целом полученные нами данные по клиническим симптомам PRES были сопоставимы с описанными наблюдениями в научных публикациях [5, 11, 15, 22, 29]. У больных преобладали такие общемозговые расстройства, как нарушение сознания и судороги. Головная боль возникала у 25% больных (n=2). Однако из очаговых неврологических симптомов зрительные нарушения не были основными, как описано в литературе, и регистрировались у 3 человек из 8, что может быть связано с расстройством сознания в большинстве случаев в дебюте PRES, а также сложностью ребенка, особенно младшей возрастной группы, интерпретировать изменения со стороны зрения. Артериальная гипертензия также не являлась ведущим симптомом в клинической картине синдрома задней обратимой энцефалопатии, что указывает на роль химиотерапии как предрасполагающего фактора в развитии PRES у больных с онкологической патологией.

В диагностике синдрома задней обратимой энцефалопатии большое значение отводится методам нейровизуализации, оптимальным является МРТ головного мозга. Характерный для PRES вазогенный отек определяется в виде гиперинтенсивного сигнала в режимах T2-WI и FLAIR. К основным нейрорадиологическим особенностям следует отнести типичную теменно-затылочную симметричную локализацию поражения с вовлечением субкортикального белого вещества головного мозга. Возможны изменения в лобных и височных долях, полушариях мозжечка, базальных ганглиях и стволовых структурах мозга [2, 23, 24, 25, 26, 29]. В ряде работ представлены случаи односторонних очагов поражения, наличие микрокровоизлияний и гематом [1, 15, 30, 31]. По результатам нашего наблюдения характер выявленных изменений белого вещества головного мозга у больных соответствовал описанному в литературных источниках. У всех пациентов определялась типичная локализация поражения с вовлечением теменных и (или) затылочных отделов головного мозга.

Специфического лечения синдрома задней обратимой энцефалопатии не существует, основная роль отводится устранению причин и провоцирующих факторов, которые вызывают PRES. В случае, если применение химиотерапевтического препарата осложняется развитием синдрома, это требует коррекции химиотерапии, направленной на отмену или уменьшение дозировки токсического препарата. В лечении синдрома задней обратимой энцефалопатии большое значение имеет симптоматическая терапия, которая используется для купирования судорог, нормализации артериального давления [15, 16, 22]. При своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз при PRES благоприятный с полным нивелированием клинических и нейрорадиологических признаков. В целом неврологические симптомы проходят через 5-7 дней, структурные изменения в головном мозге сохраняются длительное время с формированием, в ряде случаев, резидуальных изменений [22, 26, 32]. Все пациенты нашей группы в период дебюта PRES в неотложном порядке были переведены в реанимационное отделение. Несмотря на тяжесть состояния и характер неврологических проявлений у каждого ребенка отмечалась положительная динамика, что вероятно определялось своевременной диагностикой и терапевтической тактикой ведения. На этапе острого периода PRES у больных нашей группы было отложено введение химиотерапевтических препаратов, проводилась симптоматическая терапия. Обратное развитие клинических симптомов наблюдалось у всех больных. Морфологические изменения белого веще-

ства головного мозга по результатам контрольного МРТ-исследования сохранялись до 1 месяца. В одном случае неблагоприятный исход был связан с прогрессирующим течением онкологического заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) — состояние, которое требует ранней диагностики и неотложной интенсивной терапии. В статье описана клинко-радиологическая картина PRES у детей с онкологической патологией с представлением клинических случаев. Основные проявления характеризовались нарушением сознания и судорогами, у некоторых больных отмечалась головная боль, расстройство зрения в сочетании с повышением артериального давления. Соответственно при появлении данных симптомов у пациентов, получающих химиотерапию, необходимо включать синдром задней обратимой энцефалопатии в список дифференциальных диагнозов. Одним из информативных методов диагностики PRES является МРТ-исследование головного мозга, с помощью которого визуализируются типичные для данного синдрома изменения. Своевременная диагностика, правильная тактика с отменой или снижением дозы токсического препарата, вызывающего PRES, определяют прогноз и позволяют предупредить летальный исход или развитие тяжелых инвалидизирующих последствий, связанных с необратимым поражением головного мозга.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features / Hefzy H. M., Bartyński W. S., Boardman J. F., Lacomis D. // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009. - № 30:1371-9.
2. Covarrubias D. J., Luetmer P. H., Campeau N. G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2002) 23:1038-48.
3. Prognostic factors in children with PRES and hematologic diseases / Tambasco N., Mastrodicasa E., Salvatori C. et al. // *Acta Neurol Scand.* 2016; 134(6):474-483.
4. Acute hypertension: a systematic review and appraisal of guidelines / Pak K. J., Hu T., Fee C. et al. // *Ochsner J.* 2014; 14(4):655-663.
5. Пизова, Н. В. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии при системной красной волчанке // *Неврологич. журн.* - 2014; 19 (6): 44-49.
6. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses / Marra A., Vargas M., Striano P. et al. // *Med Hypotheses.* 2014; 82(5):619-622.
7. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms / Mayama M., Uno K., Tano S. et al. // *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(2):239 e231-239 e235.
8. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock / Bartyński W., Boardman J., Zeigler Z. et al. // *AJNR* 2006; 27: 2179-90.
9. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation / Hammerstrom A. E., Howell J., Gulbis A. et al. // *Am J Hematol.* 2013; 88(4):301-305.
10. Gijtenbeek J. M., van den Bent M. J., Vecht C. J. Cyclosporine neurotoxicity: a review // *J Neurol.* 1999; 246(5):339-346.
11. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer / Singer S., Grommes C., Reiner A. S. et al. // *Oncologist.* 2015; 20(7):806-811.
12. Gemcitabine and cisplatin chemotherapy induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a bladder cancer patient / Maeda T., Kikuchi E., Matsumoto K. et al. // *Int J Clin Oncol.* 2010; 15:508-511.
13. Zahir M. N., Masood N., Shabbir-Moosajee M. Cisplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and successful re-treatment in a patient with non-seminomatous germ cell tumor: A case report. *J Med Case Reports.* 2012; 6:409.
14. Bortezomib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with newly diagnosed multiple myeloma / Oshikawa G., Kojima A., Doki N. et al. // *Intern Med.* 2013; 52:111-114.
15. Задняя обратимая лейкоэнцефалопатия у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями (собственные данные и анализ литературы) / Делягин В. М., Сердюк О. А., Балашов Д. Н. и др. // *Современная Онкология.* - 2017; 19 (1): 69-74.
16. Гудкова В. В., Кимельфельд Е. И., Стаховская Л. В. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи // *Consilium Medicum.* 2018; 20 (2): 84-89.
17. F. Marlene, S. Erich, Posterior reversible encephalopathy syndrome // *Journal of Neurology.* (2017) 264 (8): 1608-1616.
18. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors / Burnett M., Hess C., Roberts J. et al. // *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112: 886-9.
19. Posterior reversible encephalopathy syndrome / Liman T. G., Siebert E., E. Matthias // *Current Opinion in Neurology.* - 2019; 32 (1): 25-35.
20. Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome / Legriel S., Schraub O., Azoulay

- E. et al. // PLoS One. – 2012; 7(9):e44534.
21. Posterior reversible encephalopathy syndrome—insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches / Granata G., Greco A., Iannella G. et al. // Autoimmun Rev. – 2015; 14(9):830–836.
 22. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / Lee V. H., Wijidicks E. F., Manno E. M., Rabinstein A. A. // Arch Neurol. – 2008; 65 (2): 205–10.
 23. Bartyński W. S., Boardman J. F. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome // AJNR. American journal of neuroradiology. (2007) 28:1320–7.
 24. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases / Liman T. G., Bohner G., Heuschmann P. U. et al. // Eur J Neurol. 2012; 19(7):935–943.
 25. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings / Fugate J. E., Claassen D. O., Cloft H. J. et al. // In Mayo Clinic Proceedings. – 2010. – Vol. 85, no. 5, pp. 427–432).
 26. Fugate J. E., Rabinstein A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions // The Lancet Neurology. – 2015; 14(9):914–925.
 27. Frick D., Huecker M., Shoff H. Posterior reversible encephalopathy syndrome presenting as stroke mimic // Clinical practice and cases in emergency medicine. – 2017; 1(3):171–174.
 28. Blood pressure fluctuations in posterior reversible encephalopathy syndrome / Rabinstein A. A., Mandrekar J., Merrell R. et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2012; 21(4):254–258.
 29. Хомякова С. П., Терещенко Г. В. Синдром задней обратимой энцефалопатии у пациента с острым миелобластным лейкозом // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017;16(3):81-82.
 30. Aranas R. M., Prabhakaran S., Lee V. H. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome associated with Hemorrhage // Neurocrit Care. – 2009; 3: 306–12.
 31. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features / Hefzy H. M., Bartynsky W. S., Boardman J. F., Lacomis D. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009; 30: 1371–9.
 32. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome / Liman T. G., Bohner G., Endres M., Siebert E. Acta Neurol Scand 2014; 130 (1): 34–9.

Сведения об авторах

О. В. Корякина — кандидат медицинских наук
 О. П. Ковтун — доктор медицинских наук, профессор,
 член-корреспондент РАН
 Л. Г. Фечина — кандидат медицинских наук
 И. С. Терещенко — ординатор
 Р. С. Воложанин — врач рентгенолог

Information about the authors

O. V. Koryakina — MD
 O. P. Kovtun — Doctor of Science (Medicine), Professor,
 corresponding member of the Russian Academy of Sciences
 L. G. Fechina — MD
 I. S. Tereshchenko — Resident
 R. S. Volozhanin — Radiologist

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 04.10.2021; одобрена после рецензирования 08.11.2021;
 принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 04.10.2021; approved after reviewing 08.11.2021;
 accepted for publication 08.11.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 5. С. 57-62.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 5. P. 57-62

Научная статья
УДК: 616-082-036.21:616.98
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-5-57-62

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ФМБА СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): ВЫЗОВЫ, РЕШЕНИЯ

Александр Олегович Фетисов ¹, Екатерина Ивановна Кравченко ²

^{1,2} ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия

¹ Fetisov_ao@skc-fmba.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6532-440x>

² kravchenko_ei@skc-fmba.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1078-4411>

Аннотация

Введение. Представлен опыт организации медицинской деятельности в медицинских учреждениях ФМБА Сибирского Федерального округа в период I-III эпидемических волн COVID-19, порядок принятия и реализации организационных и управленческих решений по выстраиванию системы медицинской помощи; проведен анализ полученного опыта работы по формированию и работе сводных мобильных отрядов экстренного реагирования. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на основе статистических данных, нормативных актов по организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, в том числе в экстремальных условиях. **Результаты и обсуждение.** Рациональное распределение инфекционных госпиталей, кадровых ресурсов и оборудования позволило создать резерв коечного фонда, в результате чего даже в пиковые эпизоды пандемического процесса средняя загруженность коек по обслуживаемой территории составляла не более 92–93% и всегда имелась возможность приема стационарами пациентов; пропускная способность лаборатории ступенчато была увеличена в 25 раз: с 200 в допандемический период до 5000 исследований в сутки. Благодаря внедрению новых управленческих решений обеспечена цифровизация медицинских процессов: учет результатов в медицинской информационной системе, передача результатов непосредственно в медицинские организации в течение 12-14 часов, что фактически в 4 раза быстрее нормативного времени. Предложено к обсуждению нормативно-правовое регулирование взаимодействия со спасательными центрами МЧС России, Министерства обороны и другими силовыми структурами, совершенствование материально-технической оснащенности базовых мобильных госпиталей и нештатных медицинских бригад. **Заключение.** Отработана схема привлечения МО СФО ФМБА России для своевременного проведения организационных мероприятий по мобилизации сил и средств с целью обеспечения перепрофилирования медицинской деятельности на работу по оказанию медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: организация медицинской помощи, пандемия, COVID-19, медико-санитарное обеспечение.

Для цитирования: Фетисов, А. О. Организация медицинской помощи в учреждениях ФМБА Сибирского федерального округа в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): вызовы, решения / А. О. Фетисов, Е. И. Кравченко // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 57-62. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-57-62>.

@ Фетисов А.О., Кравченко Е.И., 2021

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN FMBA INSTITUTIONS OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT DURING THE PANDEMIC OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): CHALLENGES AND SOLUTIONS

Aleksandr O. Fetisov ¹, Ekaterina I. Kravchenko ²

^{1,2} Federal Siberian Scientific Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

¹ Fetisov_ao@skc-fmba.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6532-440x>

² kravchenko_ei@skc-fmba.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1078-4411>

Abstract

Introduction. The experience of organization of medical activity in the medical institutions subordinate to the FMBA of Russia in the Siberian Federal District during the I-III epidemic waves of COVID-19, the procedure for making and implementing organization and managerial decisions on building the health care system; the analysis of the experience gained in the formation and operation of consolidated mobile emergency response teams was made. **Materials and methods.** The study was performed on the basis of the statistical data, regulations on the organization of medical care for patients diagnosed with COVID-19, including medical care provision in the extreme conditions. **Results and Discussion.** The rational distribution of infectious diseases hospitals, human resources and equipment made it possible to create bed capacity reserve, as a result of which, even during the peak episodes of the pandemic process, the average occupancy of beds in the serviced area was no more than 92-93% and there was always the possibility to receive new patients in hospitals; the capacity of the laboratory was gradually increased 25 times: from 200 tests per day in the pre-pandemic period to 5,000 tests per day. Thanks to the introduction of the new management solutions, digitalization of medical processes has been ensured: accounting of results in the medical information system, transmission of results directly to medical institutions within 12-14 hours, which is 4 times faster than the standard time. The legal regulations of interaction with the rescue centres of the Ministry of Emergency Situations of Russia, the Ministry of Defense and other power structures, the improvement of the material and technical equipment of basic mobile hospitals and emergency medical teams were proposed for discussion. **Conclusion.** A scheme has been worked out for the involvement of the MOF of the Federal Medical and Biological Agency of Russia in the timely organizational measures for mobilization of forces and means in order to ensure the re-profiling of medical activities to work on providing medical care in the COVID-19 pandemic conditions.

Keywords: organization of medical care, pandemic, COVID-19, health service support

For citation:

Fetisov, A. O. Organization of medical care in FMBA institutions of the siberian federal district during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19): challenges and solutions / A. O. Fetisov, E. I. Kravchenko // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 57-62. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-57-62>.

ВВЕДЕНИЕ

Федеральный Сибирский научно-клинический центр (ФСНКЦ) Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) координирует деятельность медицинских организаций (МО) ФМБА России по медико-санитарному обеспечению при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, а также организации медико-санитарного обслуживания сотрудников МЧС России, расположенных в Сибирском федеральном округе (СФО). В 2020 году начало пандемии COVID-19 явилось существенным стресс-тестом для системы здравоохранения: фактически потребовалась мобилизация всех сил и средств, быстрое изменение структуры и организации работы. Здесь можно говорить о вызовах, вставших перед МО СФО — необходимостью мобилизации коечного фонда, мобилизации кадровых ресурсов и изменению управленческих и медицинских процессов. В статье представлен анализ полученного опыта и результаты его внедрения в систему практического здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе отражены результаты анализа деятельности медицинских организаций Сибирского федерального округа ФМБА. Исследование выполнено на основе статистических данных, нормативных актов по организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, в том числе в экстремальных условиях. Используются аналитический и описательный методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (ФСНКЦ) в соответствии с приказом ФМБА России от 30.07.2020 № 208 «О формировании сети окружных медицинских центров ФМБА России» выполняет функции окружного центра на территории СФО. [1]. В состав учреждений ФМБА на территории СФО округа входит 16 медицинских организаций и их филиалов, оказывающих широкий спектр медицинской помощи, начиная от доврачебной и первичной медико-санитарной помощи до специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Основной задачей МО СФО является оказание медицинской помощи прикрепленному населению, а также определенным контингентам: сотрудникам организаций и работникам предприятий отдельных отраслей промышленности с особо опасными условиями труда, включенных в перечень, утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.08.2006 г. № 1156р. Общая численность обслуживаемого населения составляет около 450 тыс. человек, в структуре 15,7% составляет детское население (0-18 лет).



Рис. 1. Структура обслуживаемого населения медицинскими организациями ФМБА в Сибирском федеральном округе

Особой миссией ФМБА является организация медицинского обеспечения жителей закрытых территориальных образований (ЗАТО), численность населения которых составляет 273 тысячи человек. На территории округа таковых три: ЗАТО Зеленогорск и ЗАТО Железногорск (Красноярский край), ЗАТО Северск (Томская область) — самое крупное в Российской Федерации.

ФСНКЦ координирует деятельность медицинских организаций ФМБА России по медико-санитарному обеспечению при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, а также организации медико-санитарного обслуживания сотрудников МЧС России, расположенных в Сибирском федеральном округе [2].

Оказание специализированной медицинской помощи осуществляется силами выездных внештатных медицинских формирований, имеющих опыт работы в полевых условиях, профиль которых состоит из реанимационно-анестезиологической, хирургической, травматологической, лабораторно-диагностической, терапевтической и бригад других медицинских направлений. В списочный состав отряда входит 185 медицинских работников и 28 сотрудников руководящего и технического состава, 15 единиц специальной техники, укомплектованной специальным медицинским оборудованием.

Оснащенность отряда медицинским имуществом формируется в соответствии с табелем оснащения, с учетом характера и вида возникшей чрезвычайной ситуации.

С 2009 года по настоящее время силами и средствами внештатного сводного медицинского отряда коллектив принимал участие в ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций на Саяно-Шушенской ГЭС, ликвидации последствий

аварий в Кемеровской области на шахте «Распадская» и тушении пожара в Торгово-развлекательном центре «Зимняя вишня», при тушении лесных пожаров в Томской области, ликвидации последствий паводка на Дальнем Востоке в г. Хабаровске, Алтайском крае (г. Рубцовск) и Иркутской области (городах Тулун и Нижнеудинск), оказание первичной и специализированной медико-санитарной помощи лицам, временно покинувшим Украину в пунктах временного размещения на территории Ростовской области, а также оказание медицинских услуг населению в Республиках Южная Осетия, Абхазия, Еврейской автономной области.

В 2020 году начало пандемии COVID-19 явилось существенным стресс-тестом для системы здравоохранения. Фактически потребовалась мобилизация всех сил и средств, быстрое изменение структуры и организации работы. Здесь можно говорить о вызовах, вставших перед МО СФО — необходимостью мобилизации коечного фонда, мобилизации кадровых ресурсов и изменению управленческих и медицинских процессов.

Хронология развития событий первого года работы свидетельствует, что после того, как 11 марта 2020 года ВОЗ был объявлен пандемический характер заболевания COVID-19 [3], на территории округа уже к апрелю 2020 года во всех ЗАТО были развернуты перепрофилированные инфекционные госпитали, а в мае 2020 года в процесс были включены практически все МО СФО (рис. 2).

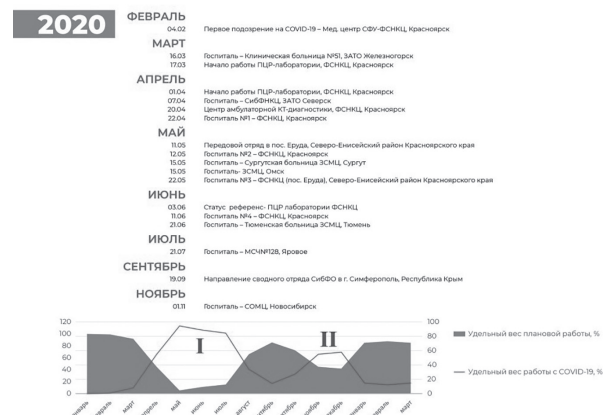


Рис. 2. Хронология работы медицинских организаций Сибирского федерального округа ФМБА в условия пандемии COVID-19

На начальных этапах значительные ресурсы и усилия были направлены на создание безопасных условий работы медицинского персонала, предупреждение заносов инфекции в клиники и в коллективы. Проведена огромная работа по переоснащению, перепрофилированию коечного фонда.

С целью обеспечения минимальных требований к временным инфекционным стационарам [4], за счет перемещения имеющегося медицинского оборудования и установок нового в общем количестве по округу более 2,5 тысячи единиц, в СФО на пике пандемии работало 12 госпиталей с общим коечным фондом численностью 1500 коек. Дополнительно к ранее имевшимся койкам были обеспечены непрерывной подачей кислорода еще 825 коек, развернуто 150 коек реанимации, что позволило обеспечить готовность к приему пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести с большим процентом поражения легких. И, главное, это позволило создать резерв коечного

фонда, в результате чего даже в пиковые эпизоды пандемического процесса средняя загруженность коек по СФО составляла не более 92–93% и всегда имелась возможность к приему стационарами пациентов.

Примером реализации перехода количества в качество стало развитие лаборатории ФСНКЦ по выполнению ПЦР-тестов пациентам и контактным лицам.

За счет введения в эксплуатацию дополнительного оборудования, новых методик, активного поиска и приема специалистов, пропускная способность лаборатории ступенчато была увеличена в 25 раз: с 200 в допандемический период до 5000 исследований в сутки по состоянию на октябрь 2020 года. Обеспечена цифровизация медицинских процессов: учет результатов в медицинской информационной системе (МИС), выдача результата непосредственно в МИС МО в течение 12–14 часов, что фактически в 4 раза быстрее нормативного времени. На пике пандемии к лаборатории ФСНКЦ было прикреплено более 30 больниц, взрослых и детских поликлиник, временных обсерваторов, работающих на территории Красноярск и ближайших районов Красноярского края; суммарно выполнено более 680 тысяч ПЦР-исследований.

Особая тема — медицинские кадры, без которых система оказания помощи не заработала (рис. 3).

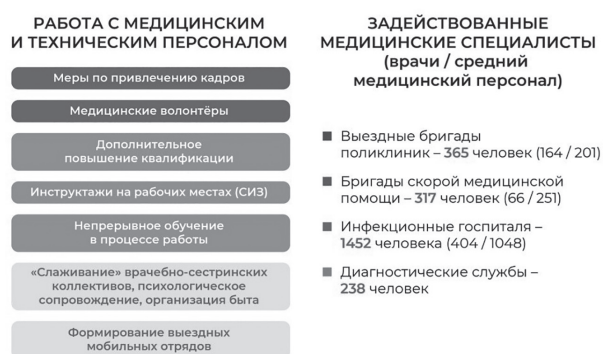


Рис. 3. Система формирования бригад быстрого реагирования

Все организаторы здравоохранения округа уделяли этому вызову особое внимание, начиная с поиска и трудоустройства внешних специалистов, привлечения волонтеров, волонтеров-медиков и врачей-стажеров.

С целью оказания медицинской помощи качественно и безопасно, в том числе и для медицинских работников, все сотрудники госпиталей, мобильных бригад прошли инструктаж на рабочем месте, а также дополнительное повышение квалификации, используя образовательные ресурсы академии постдипломного образования ФМБА, региональных вузов СФО, учебно-образовательного центра ФСНКЦ.

В работу по мобилизации медиков входила и сложная работа по снижению напряжения в коллективах инфекционных госпиталей, в том числе в период 1-й волны пандемии, когда личный состав проживал в условиях обсервации при госпитализации. Вопросы быта, психологического сопровождения, методической помощи были всегда на контроле руководителей учреждений СФО.

В целом более 1500 врачей, фельдшеров и медицинских сестер получили бесценный практический опыт работы в «красной зоне» госпиталей,

700 медиков обеспечили работу бригад скорой медицинской помощи (СМП) и врачебно-сестринских выездных бригад поликлиник. Опыт работы закреплен в стандартных операционных процедурах (СОП), алгоритмах действий медицинских работников [5].

В «красную зону» входили не только врачи-терапевты, пульмонологи и инфекционисты, но и все узкие специалисты, которые совместно создали основу для обеспечения круглосуточной работы госпиталей.

Вызовом для системы здравоохранения стала необходимость оперативно корректировать систему управления и организации медицинской помощи:

- управление закупочной деятельностью ранее неиспользуемых или не используемых в таких объемах лекарственных средств и медицинских изделий;

- обучение на рабочих местах в «красной зоне» методикам диагностики и лечения COVID-19, включая организованное ФМБА видеоселекторное обучение топ-специалистами в области пульмонологии, инфекционных болезней, анестезиологии-реанимации;

- цифровизация медицинской информации.

Многие процессы получили дополнительный импульс для развития в период пандемии. С одной стороны, необходимость социального дистанцирования, а с другой — важность не потерять клинические наработки в работе с пациентами, страдающими хроническими неинфекционными заболеваниями и состоящими на диспансерном наблюдении, стимулировали быстрое продвижение и «уход в цифру». Это нашло организационное отражение, например, в виде дистанционных консультаций и наблюдений за пациентами (МО СФО выполнено более 57 тысяч таких услуг);

- элементы электронного документооборота в части электронных рецептов при реализации льготного лекарственного обеспечения, электронных листков нетрудоспособности.

Уже в начале пандемического пути наблюдалась тенденция к перегрузке системы здравоохранения. Практика организации оказания специализированной медицинской помощи пациентам с тяжелыми формами протекания COVID-19 показала, что имеющейся и используемой в условиях повседневной жизнедеятельности численности инфекционных коек стационаров недостаточно для удовлетворения потребностей в госпитализации пациентов [6].

ФСНКЦ, обеспечивая работу открытого в апреле 2020 года центра амбулаторной КТ-диагностики (ЦАКТ) и ПЦР-лаборатории для нужд населения части Красноярской агломерации (численность населения до 700 тысяч человек), выполнял функции медицинской сортировки, диагностики. Приоритетной задачей стала своевременная рациональная маршрутизация пациентов с COVID-19 на дальнейшее лечение в амбулаторных или стационарных условиях, предотвращение избыточной нагрузки на приемные отделения стационаров. Взаимодействие с медицинскими организациями происходило в цифровом дистанционном формате — в 100% случаев выгружались результаты обращений и консультаций врачей ЦАКТ, КТ-снимки, результаты ПЦР-тестов в МИС закрепленных поликлиник и больниц. Это позволило, исключая человеческий фактор, своевременно снабжать лечащих врачей ценной диагностической информацией [7].

Центр амбулаторной КТ-диагностики при реализации мероприятий по борьбе с новой коронавирусной инфекцией является важным структурным элементом взаимодействия МО, выполняя функции медицинской сортировки, диагностики и своевременной рациональной маршрутизации пациентов с COVID-19 на дальнейшее лечение в амбулаторных или стационарных условиях, предотвращает избыточную нагрузку на приемные отделения стационаров.

Анализируя полученный опыт работы в пандемию, можно сказать, что в ходе работы учреждений ФМБА СФО выстроилась система взаимодействия в условиях 3-уровневой системы (рис. 4) с руководящей ролью оперативного штаба центрального аппарата ФМБА и консультативной помощью референс-центров центральных клиник Агентства.



Рис. 4. Взаимодействие разных уровней управления при оказании медицинской помощи

Также в СФО в постоянном режиме производилась координация усилий с Межрегиональными управлениями, Центрами гигиены и эпидемиологии ФМБА, с администрацией прикрепленных организаций и предприятий, что позволило контролировать эпидемиологическую ситуацию, не допустить остановки производства на стратегически важных объектах производства.

В конечном итоге мобилизация кадровых, материально-технических ресурсов, системы управления и организации медицинской помощи дала свои результаты: МО ФМБА на территории СФО выполнили поставленную задачу — оказать качественную специализированную медицинскую помощь больным с новой коронавирусной инфекцией и ее осложнениями.

Через госпитали округа прошло более 12 тысяч стационарных пациентов, в том числе 1388 — через отделения реанимации. Выполнено 14,5 тысячи вызовов СМП к пациентам с COVID-19, более 26 тысяч пациентов получили лечение в амбулаторных условиях при заболевании в легкой и средней степени тяжести. Более 44 тысяч человек наблюдались специалистами округа на дому как контактные лица.

Наглядным примером взаимодействия медицинских организаций округа явилась организация работы сводного мобильного отряда, который выполнил поставленные руководством ФМБА России задачи по оказанию медицинской помощи пациентам с COVID-19:

– в Северо-Енисейском районе Красноярского края в мае-июле 2020 года, (рис. 5);

– в Симферопольской клинической больнице Республики Крым в сентябре-октябре 2020 года;

– в августе-сентябре 2021 года был привлечен к оказанию медицинской помощи в госпиталях больным с COVID-19 и волонтерам, задействованным в тушении лесных пожаров в Республике Саха (Якутия) [8].



Рис. 5. Организация работы сводных отрядов в Северо-Енисейском районе Красноярского края

Качественную работу в сложных условиях обеспечили 79 специалистов всех МО округа, они также отработали на практике межведомственное взаимодействие с коллегами систем здравоохранения регионов, Министерством обороны РФ и Министерством по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий РФ. Только на примере работы сводного отряда МО СФО в пос. Еруда можно сделать вывод, что скоординированная работа с органами власти, администрацией предприятия, региональным здравоохранением позволила оказать необходимую помощь на месте 1200 пациентам в условиях обсерватора, 209 пациентам в мобильном госпитале, а также эвакуировать 258 больных средней и тяжелой степени в Красноярский госпиталь на базе ФСНКЦ и краевых учреждений здравоохранения.

ВЫВОДЫ

Отработана схема привлечения МО СФО ФМБА России для своевременного проведения организационных мероприятий по мобилизации сил и средств с целью обеспечения перепрофилирования медицинской деятельности на работу по оказанию медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19.

Система взаимодействия между медицинскими организациями ФМБА России СФО в части оперативного кадрового укомплектования и организационно-методической поддержки позволила максимально эффективно использовать ресурсные возможности и организовать оказание медицинской помощи в условиях дефицита времени и неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

С учетом наработанного опыта внештатных медицинских формирований ФМБА России при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций актуально обсуждение вопросов и предложений по нормативно-правовому регулированию взаимодействия со спасательными центрами МЧС России, Министерства обороны и другими силовыми структурами, совершенствованию материально-технической оснащенности базовых мобильных госпиталей и нештатных медицинских бригад.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Приказ ФМБА России от 30.07.2020 № 208 «О формировании сети окружных медицинских центров ФМБА России».
2. Приказ ФМБА России от 12 мая 2017 ФМБА России № 80 «О координации деятельности медицинских организаций ФМБА России в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах по гражданской обороне и чрезвычайным ситуациям».
3. Коронавирусная инфекция 2019-nCoV внесена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. [Офиц. сайт]. URL: <http://government.ru/docs/38904/> Дата обращения: 19.06.2020.
4. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 N 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» [Офиц. сайт]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003190038>. Дата обращения: 20.09.2021
5. Баранкин Б. В., Елистратов В. И., Кравченко Е. И. Минимизация вреда здоровью медицинских работников в очаге инфекции // Журнал главного врача. – 2020. – № 8(62). – С.34-50.
6. Есипов А. В., Алехнович А. В., Абушинов В. В. COVID-19: Первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2020. – Т.1, № 1. – С. 5-8.
7. Организация работы центра амбулаторной компьютерной диагностики в условиях распространения COVID-19 / Баранкин Б. В., Фетисов А. О., Евсюков А. А. и др. // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т.27, № 1. – С.17-25.
8. Приказ ФМБА России от 08.05.2020 № 378к «Об оказании медицинской помощи населению вахтового поселка Олимпиадинского ГОК в Северо-Енисейском районе Красноярского края».

Сведения об авторах

А. О. Фетисов — главный врач
Е. И. Кравченко — директор
по эпидемиологической работе

Information about the authors

A. O. Fetisov — Chief Physician
E. I. Kravchenko — Director of Epidemiology

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 06.10.2021; одобрена после рецензирования 19.10.2021;
принята к публикации 08.11.2021.
The article was submitted 06.10.2021; approved after reviewing 19.10.2021;
accepted for publication 08.11.2021.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И ОСТРЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Татьяна Сергеевна Лепешкова ¹, Елена Владимировна Андропова ²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² МЦ «Семейный доктор», Магнитогорск, Россия

¹ levlp@mail.ru

² andronova.elena_@mail.ru

Аннотация

Введение. Анафилаксия — это системная потенциально угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым началом, проявлениями со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики и обычно, но не всегда, сопровождающаяся изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек [1]. Причиной развития острой генерализованной реакции при пищевой анафилаксии могут быть минимальные количества виновного продукта, попавшего пациенту в организм через рот или через кожу / слизистые оболочки. Как правило, сначала такие пациенты оказываются в поле зрения педиатра, смежного специалиста или врача скорой помощи. Поскольку симптомы пищевой анафилаксии зачастую рассматриваются врачами отдельно, то не вызывает должной настороженности ангиоотек и острая крапивница, которые сопровождаются ринореей, острым бронхоспазмом или ларингитом, развившиеся крайне быстро или моментально после контакта с аллергеном. **Цель работы** — обоснование на примере клинического случая необходимости консультирования пациентов с пищевой анафилаксией врачом аллергологом-иммунологом для решения вопроса о проведении компонентной аллергодиагностики и разработки индивидуальной элиминационной диеты с учетом профиля сенсибилизации пациента. **Материалы и методы.** Клиническое наблюдение ребенка (мальчик, возраст 12 мес.) с симптомами атопического дерматита и эпизодами пищевой анафилаксии в анамнезе; проведены общеклинические исследования и аллергологическое обследование пациента методом компонентной аллергодиагностики. **Результаты.** Установлена сенсибилизация к овальбумину (Gald 2 -16,60 kU/l) и овомукоиду (Gald 1-9,01 kU/l). Выявленная сенсибилизация является предиктором тяжелых системных аллергических реакций на яйца. **Обсуждение.** Проведенная по назначению врача-аллерголога компонентная диагностика не только подтверждает причинно-значимый аллерген, но и оценивает риски развития острых реакций при случайном попадании аллергена ребенку и сроки формирования толерантности у пациента. Данная сенсибилизация долгие годы будет причиной появления внезапных системных аллергических реакций. **Заключение.** Специалисту важно вовремя заподозрить пищевую анафилаксию, дифференцировать ее от других неотложных и экстренных состояний, дать пациенту рекомендации о необходимости консультации врачом аллергологом-иммунологом. Только вдумчивый всесторонний врачебный подход к каждому острому состоянию у ребенка существенно уменьшит риски развития повторных эпизодов пищевой анафилаксии.

Ключевые слова: пищевая анафилаксия, неотложная помощь, молекулярная аллергодиагностика, профилактика анафилаксии, пищевые аллергены.

Для цитирования: Лепешкова, Т. С. Пищевая аллергия и острые аллергические реакции: возможности диагностики / Т. С. Лепешкова, Е. В. Андропова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 63-67. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-63-67>.

© Лепешкова Т.С., Андропова Е.В., 2021

FOOD ALLERGIES AND ACUTE ALLERGIC REACTIONS: DIAGNOSTIC OPTIONS

Tatiana S. Lepeshkova ¹, Elena V. Andronova ²¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Medical center Family Doctor, Magnitogorsk, Russia¹ lev/pa@mail.ru² andronova.elena_@mail.ru

Abstract

Introduction. Anaphylaxis is a systemic potentially life-threatening hypersensitivity reaction featuring the rapid onset, manifestations of the respiratory tract and/or hemodynamics and usually, but not always, accompanied by changes in the skin and mucous membranes [1]. The cause of developing an acute generalized reaction in food anaphylaxis may be the minimum culprit product amount that has entered the patient's body through the mouth or through the skin/mucous membranes. Patients like these are, as a rule, first seen by a paediatrician, a related specialist, or a paramedic. Since the doctors often consider the symptoms of food-borne anaphylaxis separately, the latter does not cause proper suspicion: angioedema and/or acute urticaria accompanying rhinorrhea, acute bronchospasm or laryngitis developed extremely quickly or immediately after contact with an allergen. **The aim** of the work was to acquaint paediatricians and doctors of related specialties with the food anaphylaxis symptoms, to justify the need for an allergologist-immunologist to consult these patients in order to resolve the issue of required component-resolved diagnosis of allergy and development of an individual elimination diet, taking into account the patient's sensitization profile. **Materials and methods.** Clinical observation of a child (boy, age — 12 months) with symptoms of atopic dermatitis and episodes of food anaphylaxis in the anamnesis; general clinical examination and allergological examination of the patient by component allergodiagnosics were performed. **Results.** Sensitization to ovalbumin (Gald 2 -16.60 kU/l) and ovomucoid (Gald 1-9.01 kU/l) was established. The detected sensitization is a predictor of severe systemic allergic reactions to eggs. **Discussion.** Component diagnostics performed as prescribed by an allergologist not only confirms the causative allergen, but also evaluates the risks of developing acute reactions if the allergen is accidentally introduced to the child and the timing of the patient's tolerance formation. This sensitization will cause sudden systemic allergic reactions for years to come. **Conclusion.** It is important for a specialist to timely suspect food anaphylaxis, differentiate it from other emergency and urgent conditions, and give the patient the correct recommendations on the need for consultation with an allergologist-immunologist. Only a thoughtful, comprehensive medical approach to each acute condition in a child will significantly reduce the risk of repeated episodes of food anaphylaxis.

Keywords: food anaphylaxis, emergency care, molecular component allergic diagnosis, prevention of anaphylaxis, food allergies

For citation: Lepeshkova, T. S. Food allergies and acute allergic reactions: diagnostic options / T. S. Lepeshkova, E. V. Andronova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 63-67. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-63-67>.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике врачи разных специальностей пользуются термином «атопия». В согласительном документе Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии (EAACI) атопия определяется как индивидуальная или семейная склонность к выработке IgE антител в ответ на низкие дозы аллергенов (обычно белков) и к развитию типичных симптомов, таких как астма, риноконъюнктивит или экзема / дерматит [1, 2]. Наиболее серьезным проявлением атопии следует считать анафилаксию [1].

Анафилаксия — это тяжелая угрожающая жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к фатальному исходу [1, 2, 3]. Распространенность анафилаксии в общей популяции колеблется от 0,05 до 2% [4-8]. Причиной анафилаксии у детей наиболее часто становится пищевая аллергия [9-11]. Известно, что жизнеугрожающие аллергические реакции на пищу с большей частотой встречаются у пациентов до четырехлетнего возраста [9, 12].

При пищевой аллергии практически любой пищевой продукт может стать причиной развития анафилаксии (мясо свиньи, говядина, горох, кунжут, мед, подсолнечные семечки и многие-многие другие). Однако хорошо известен ряд пищевых аллергенов, которые наиболее часто (до 90% случаев) становятся причиной развития пищевой анафилаксии у детей: арахис, коровье молоко, куриные яйца, пшеница, соя, орехи деревьев, рыба и морепродукты [13, 14].

В последние годы опубликован ряд международных рекомендаций по ведению пациентов с анафилаксией [15, 16, 17, 18, 19], а также российских документов [21], адресованных, прежде всего, врачам аллергологам-иммунологам. Однако нередко пищевая анафилаксия, особенно легкой степени тяжести, маскируется под другие состояния, например ангиоотек с острой крапивницей или острый бронхит с явлениями бронхоспазма, и остается недиагностированной. Ведение пациентов со смежными диагнозами приводит к тому, что данные больные, перенесшие эпизод(ы) пищевой анафилаксии, как правило, пропадают из

поля зрения врачей и подвергаются опасности возникновения новых жизнеугрожающих реакций на причинно-значимый аллерген.

Цель работы — обоснование на примере клинического случая необходимости консультирования пациентов с пищевой анафилаксией врачом аллергологом-иммунологом для решения вопроса о проведении компонентной алергодиагностики и разработки индивидуальной элиминационной диеты с учетом профиля сенсибилизации пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больной В., 12 месяцев, впервые был осмотрен врачом аллергологом-иммунологом 15.04.2019 г. Консультация состоялась через 10 дней после двух эпизодов острой аллергической реакции, один из которых возник в поезде и привел к экстренной эвакуации и госпитализации ребенка в стационар ближайшего населенного пункта.

Из анамнеза заболевания известно, что мальчик родился доношенный от второй беременности и вторых срочных самостоятельных родов с массой тела 3650 грамм и ростом 53 см. К груди был приложен в родильном зале и до второго месяца находился на грудном вскармливании, далее в связи с гипогалактией у матери был переведен на смешанное кормление с докормом адаптированными молочными смесями. Алергоанамнез больного отягощен: у брата на первом году жизни — атопический дерматит; у мамы — рецидивирующий неуточненный дерматит, купирующийся внутримышечным введением антигистаминных препаратов.

С двухнедельного возраста у мальчика стали появляться высыпания на коже по типу крапивницы, которые всегда сопровождалась выраженным кожным зудом. Чуть позднее присоединились симптомы атопического дерматита, срыгивания и запоры. Пациент неоднократно осматривался педиатром по месту жительства, проводилась замена молочных смесей разных производителей («Малютка», «Симилак», «Нутрилон», «Нестожен»). Однако ни смена молочной формулы, ни терапия, назначенная педиатром, на кожный процесс не влияли. Течение атопического дерматита было непрерывно рецидивирующим, и проявления острой крапивницы сохранялись. В шесть месяцев пациент был осмотрен врачом дерматологом, который порекомендовал провести ребенку алергологическое обследование *in vitro*. При обследовании была выявлена крайне высокая (4 класс чувствительности) сенсибилизация к цельному куриному яйцу: slgE —17,5 МЕ/мл (норма до 0,35 МЕ/мл). При этом сенсибилизации к коровьему молоку и пшенице выявлено не было. Врачом была рекомендована гипоаллергенная диета для матери, в том числе с исключением куриного яйца, однако строгих рекомендаций по невведению последнего в рацион ребенка и категоричному исключению яйца из пищи матери представлено не было. На фоне назначенной наружной терапии топическими глюкокортикостероидами и приема антигистаминных препаратов ребенку стало значительно лучше.

Спустя месяц, находясь в поезде, мама дала ребенку несколько грамм вареного яйца и детский творог. Через несколько минут у пациента начался сильный зуд кожных покровов и глаз, появилась разлитая гиперемия кожи, множественные сливные уртикарные высыпания на теле и в паховой области, отек лица, чихание, ринорея,

заложенность носа. Температура тела повысилась до 38,5°C. Поскольку в обслуживающей состав железнодорожной бригаде и среди пассажиров медицинских работников не оказалось, мамой было принято решение сделать внутримышечную инъекцию хлоропирамина гидрохлорида в дозе 0,25 мл однократно, который был у нее с собой. В течение часа зуд и отек кожи у ребенка значительно уменьшились, однако симптомы со стороны респираторного тракта и наличие температурной реакции заставили родителей обратиться за медицинской помощью. На ближайшей по следованию поезда станции Екатеринбург мальчик с мамой были сняты с поезда и бригадой скорой медицинской помощи доставлены в детскую больницу. Во время транспортировки ребенку была сделана внутримышечная инъекция преднизолона и введен жаропонижающий препарат ректально. При поступлении в приемное отделение больницы был отмечен полный регресс описанных выше симптомов.

Через неделю после первого эпизода пищевой анафилаксии мама взяла ребенка на руки после того, как почистила куриные яйца, и стала кормить его детским творогом. Моментально у мальчика начались отмеченные ранее в поезде симптомы. Родители незамедлительно вызвали скорую медицинскую помощь, и бригадой медиков пациенту были внутримышечно введены хлоропирамин гидрохлорид и преднизолон. Все симптомы вновь были купированы в течение двух часов. По возвращении домой родители обратились на прием к врачу алергологу-иммунологу.

Объективное исследование

Состояние и самочувствие удовлетворительное. Кожа диффузно сухая, умеренная гиперемия кожи в локтевых и подколенных сгибах, на шее; корочки и экскориации на щеках, голенях, бедрах. Лимфоузлы не увеличены. Слизистые зева физиологической окраски. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД — 26 в мин. Тоны сердца ритмичные, звучные. ЧСС — 108 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, без особенностей. Стул — ежедневный оформленный. Диурез — достаточный адекватный.

Поскольку пациент перенес два случая анафилактических реакций и демонстрировал повторные эпизоды острой аллергической крапивницы в анамнезе, было принято решение о проведении комплексного общеклинического и алергологического обследования, включавшего в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, развернутое обследование на паразитоз (кал на яйца глист методом обогащения, прото-скрин, гельмо-скрин, определение антител (IgM, IgG) к токсокарам, описторхам, аскаридам, лямблиям, скрининговый биохимический анализ крови на 10 стандартных показателей, IgE общий, эозинофильный катионный белок и алергологическое обследование методом компонентной алергодиагностики к алергенам коровьего молока и куриного яйца (ImmunoCAP) для уточнения чувствительности пациента к компонентам данных алергенов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты общеклинического обследования: эозинофилия крови — $0,6 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня IgE общего — 237 МЕ/мл (норма до 50,0 МЕ/мл) и повышение количества эозинофильного

катионного белка — 46,5 нг/мл (норма до 24,0 нг/мл). Другие проведенные обследования соответствовали нормальным значениям.

Результаты аллергологического обследования: молекулы коровьего молока — Bos d4 (альфа-лактоальбумин) — 0,14 kU/l (норма < 0,35 kU/l), Bos d5 (бета-лактоглобулин) — 0,19 kU/l (норма < 0,35 kU/l), Bos d6 (бычий сывороточный альбумин) — 0,20 kU/l (норма < 0,35 kU/l), Bos d8 (казеин) — 0,11 kU/l (норма < 0,35 kU/l); молекулы куриного яйца: Gal d1 (овомукоид) — 16,60 kU/l (норма < 0,35 kU/l), Gal d2 (овальбумин) — 9,01 kU/l (норма < 0,35 kU/l).

Клинический диагноз «атопический дерматит, младенческий период, эритематозно-сквамозная форма, среднетяжелое течение, распространенный, обострение». Пищевая анафилаксия на куриное яйцо: крапивница, ангиоотек, аллергический ринит, лихорадка (2 эпизода в анамнезе). Сенсибилизация к овомукоиду и овальбумину куриного яйца.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате общеклинического обследования у пациента был подтвержден аллергический характер клинических проявлений (эозинофилия крови, повышение уровня общего IgE и количества эозинофильного катионного белка). Проведенная компонентная аллергодиагностика подтвердила, что аллергии на белки коровьего молока у него нет, и детский творог не являлся причинно-значимым аллергеном пищевой анафилаксии в обоих случаях. Однако выявленная сенсибилизация к куриному яйцу была клинически значимой.

Обнаружение повышенного уровня антител к молекулам куриного яйца дало информацию о высоких рисках развития острых, крайне тяжелых жизнеугрожающих аллергических реакций на любые продукты, содержащие куриное яйцо (сырое или термически обработанное) даже в минимальных количествах. Опасность возникновения реакций сохраняется при попадании протеинов перорально или на слизистые оболочки и кожу ребенка.

Известно, что куриное яйцо, наряду с коровьим молоком, — наиболее частые пищевые аллергены. Куриное яйцо является триггером анафилаксии у детей в 7-12% случаев всех анафилактических реакций на продукты [22]. Развитие аллергических реакций к куриному яйцу как правило связано с сенсибилизацией к его основным белкам: овальбумину (Gal d2) и овомукоиду (Gal d1), где последний является доминирующим. Известно, что наличие одновременной сенсибилизации к Gal d1 и Gal d2 ассоциировано с высоким риском анафи-

лаксии к куриному яйцу [23], что мы клинически наблюдали у нашего пациента.

Gal d1 — овомукоид, является мажорным аллергеном куриного яйца, устойчив к высоким температурам и высокоаллергичен. Повышенные уровни антител к нему указывают на стойкую продолжительную аллергию на куриные яйца, и риск аллергических реакций высок как на сырое, так и на термически приготовленное яйцо. Овомукоид (Gal d1) является диагностическим маркером аллергии на яйца и анафилактогеном [23]. Мониторинг уровня специфических IgE к Gal d1 в дальнейшем способен помочь определить момент развития толерантности на куриные яйца, однако толерантность к нему формируется крайне медленно.

Gal d2 — овальбумин, наиболее обильный яичный белок и составляет 54% от всех яичных протеинов, он термолабилен. Риск развития клинических реакций при наличии чувствительности к овальбумину возникает на сырые куриные яйца и некоторые вакцины [23, 24].

Таким образом, проведенная по назначению врача-аллерголога компонентная диагностика дала возможность не только подтвердить причинно-значимый аллерген, но и оценить риски развития острых реакций при случайном попадании аллергена ребенку и сроки формирования толерантности у пациента. Стало понятно, что данная сенсибилизация долгие годы будет причиной появления внезапных системных аллергических реакций. В этой связи родителям были даны строгие рекомендации по соблюдению элиминационной диеты к куриному яйцу, рекомендована терапия для купирования острых состояний и определены сроки проведения повторных консультаций и обследования пациента на компоненты куриного яйца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост частоты аллергических заболеваний, а в частности пищевой анафилаксии, диктует необходимость повышать уровень знаний в области аллергологии. Возможности эффективной профилактики пищевой анафилаксии у детей повышаются, в том числе благодаря современным методам обследования таких больных. Молекулярная аллергодиагностика помогает определить профиль сенсибилизации пациента к компонентам аллергена. Данная информация нужна для понимания рисков появления повторных эпизодов острых аллергических реакций и разработки тактики ведения больного с целью предотвращения у него новых тяжелых жизнеугрожающих ситуаций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / Simons F. E. R., Arduzzo L. R. F., Bilo M. B. et al. // World Allergy Organ. J. – 2011; 4 (2): 13–37.
2. Official conclusion of the EAACI problem commission on the revision of the nomenclature of allergic diseases // J Allergy, 2001; 56: 813–824.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, анафилактического шока. – Москва, 2018.
4. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project / Decker W. W., Campbell R. L., Manivannan V. et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2008; 122:1161.
5. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium / Sampson H. A., Munoz-Furlong A., Campbell R. L. et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2006; 117:391.
6. Clark S., Camargo C. A. Jr. Epidemiology of anaphylaxis // ImmunoAllerg Clin North Am 2007; 27:145.
7. Simons F. E., Sampson H. A. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? // J Allergy Clin Immunol. – 2008; 122:1166.
8. Фомина Д. С., Горячкина Л. А. Анафилаксия — диагностика и лечение: учебное пособие / ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М. : ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 95 с. –

ISBN 978-5-7249-2692-8.

9. Пампура А. Н., Конокова Н. Г. Анафилаксия к пищевым продуктам у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2011; 5:76-84.
10. Bullens D., Raes M., Dermaux A. M. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach // Eur J Pediatr 2008; 167: 1251-11261.
11. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines / Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012; 55 (2): 221–9.
12. The Norwegian National Reporting System and Register of Severe Allergic Reactions to Food / Lovik M., Namork E., Foeste C., Egaas E. // Norsk Epidemiologi 2004; 14: 155-160.
13. Sicherer S. H., Sampson H. A. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic // J Allergy Clin Immunol. – 2007 Sep; 120 (3): 491–503.
14. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children / Cianferoni A., Khullar K., Saltzman R., et al. // World Allergy Organ J. 2013 Aug 21; 6 (1): 14.
15. Tejedor Alonso M. A., Moro Moro M., Mugica Garcia M. V. Epidemiology of anaphylaxis // Clin. Exp. Allergy. –2015; 45: 1027–1039.
16. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / Simons F. E. R., Arduzzo L. R. F., Bilo M. B. et al. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2012; 12: 389–99.
17. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base / Simons F. E. R., Arduzzo L. R. F., Dimov V. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2013; 162 (3): 193–204.
18. 2015 Update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines / Simons F. E. R., Ebisawa M., Sanchez-Borges M. et al. // World Allergy Organ. J. 2015; 8 (1): 32.
19. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. // Allergy. 2014; 69: 1026–1045.
20. International consensus on (ICON) anaphylaxis / Simons F. E. R., Arduzzo L. R. F., Bilo M. B. et al. // World Allergy Organ. J. – 2014; 7 (1): 9.
21. Федеральные клинические рекомендации: анафилактический шок. – 2020. – https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/185.html
22. Egg allergy: an update / Tan J. W., Joshi P. Tan J. W. et al. // J Paediatr Child Health. – 2014 Jan;50(1):11-5. doi: 10.1111/jpc.12408. Epub 2013 Oct 18.
23. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children / Petrosino M. I. et al. // Arch Med Sci 2018. Vol.14(1).P.132-137.
24. WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 // World Allergy Organ J. – 2020; 13(2): 100091. doi: 10.1016 / j.waojou.2019.100091.

Сведения об авторах

Т. С. Лепешкова — кандидат медицинских наук
Е. В. Андропова — врач аллерголог-иммунолог

Information about the authors

T. S. Lepeshkova — MD
E. V. Andronova — allergist-immunologist

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; одобрена после рецензирования 04.10.2021;
принята к публикации 08.11.2021.
The article was submitted 13.09.2021; approved after reviewing 04.10.2021;
accepted for publication 08.11.2021.

ОСЛОЖНЁННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ТЯЖЁЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

Сергей Сергеевич Андреев ¹, Теймур Карибович Исаев ²,
Руслан Николаевич Трушкин ³, Дамир Фанилевич Кантимеров ⁴

¹⁻⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»,
Москва, Россия

¹ nerowolf@mail.ru

² Dr.isaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>

³ uro52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3108-0539>

⁴ kantimeroff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2813-4003>

Аннотация

Введение. В конце 2019 года мир столкнулся с пандемией инфекции, обусловленной коронавирусом SARS-CoV-2. Заболевание, вызываемое этим вирусом (COVID-19), характеризуется мультиоргано-стью поражения, ведущим рассматривается синдром дисрегуляции иммунного ответа («цитокиновый шторм»). Согласно проведенным исследованиям, которые легли в основу клинических протоколов ведения пациентов, в купировании «цитокинового шторма» наиболее эффективны блокаторы рецепторов к интерлейкину-6, а также глюкокортикостероиды. В то же время применение препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, повышает вероятность развития вторичных инфекционных осложнений, не связанных с вирусной инфекцией COVID-19. **Цель работы** — представить успешный случай лечения вторичной бактериальной инфекции у пациента с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения в условиях ограниченного выбора антимикробной терапии. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай осложненной инфекции мочевыводящих путей, ассоциированной с экстремально резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, у пациента 58 лет, госпитализированного с COVID-19 тяжелого течения. Коморбидный фон, длительная госпитализация, необходимость проведения иммуносупрессивной терапии, длительная катетеризация мочевых путей создали условия для инфицирования *Klebsiella pneumoniae*, демонстрирующей микробиологическую и клиническую резистентность ко всем исследованным классам антибактериальных препаратов, в том числе к карбапенемам, аминогликозидам и полимиксином. У пациента развился абсцесс простаты, орхоэпидидимит, потребовавшие повторных хирургических вмешательств. **Результаты и обсуждение.** Мультидисциплинарный подход к ведению пациента, применение локальных и региональных эпидемиологических данных позволили выбрать наиболее эффективный метод лекарственной терапии. Сочетание адекватной хирургической санации и комбинированной антибактериальной терапии (цефтазидим / авибактам и азтреонам) привели к регрессу проявлений осложненной инфекции мочевых путей и клиническому выздоровлению. **Заключение.** Применение комбинации цефтазидим / авибактама и азтреонама — перспективная терапевтическая опция для лечения инфекций, вызванных экстремально резистентными штаммами *Enterobacterales*, у которых, по данным регионального и локального микробиологического мониторинга, ожидается сочетанная продукция сериновых протеаз и металлобеталактамаз.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция мочевыводящих путей, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Осложнённая инфекция мочевыводящих путей у пациента, страдающего COVID-19. Клинический случай, тяжёлое течение / С. С. Андреев, Т. К. Исаев, Р. Н. Трушкин, Д. Ф. Кантимеров // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 68-74. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-68-74>.

@ Андреев С.С., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кантимеров Д.Ф., 2021



Завицефта – препарат выбора для пациентов с тяжелой грамотрицательной инфекцией, когда выбор терапии может быть критичным¹



У взрослых и детей старше 3 месяцев:²

- осложненные интраабдоминальные инфекции
- осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит
- нозокомиальная пневмония (включая НП_{ИВЛ})
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

У взрослых:

- бактериемия, которая возникает или предположительно связана с:
 - осложненной интраабдоминальной инфекцией
 - осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
 - с госпитальной пневмонией (включая НП_{ИВЛ}).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®

МНН: цефтазидим+авибактам.

Фармакологические свойства: авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактаманной структуры. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по AmBler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), КРС и OXA-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Цефтазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефтазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСВ), что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий.

Показания к применению: Лечение следующих инфекций у взрослых пациентов, подростков и детей (от 3-х месяцев и старше):

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких. Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющие бета-лактаманную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).
- Детский возраст до 3 мес (эффективность и безопасность не установлены).
- Детский возраст до 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина <16 мл/мин/1.73 м².

²Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.

С осторожностью: пациенты с тяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактаманную структуру; пациенты с нарушением функции почек; пациенты детского возраста старше 3 мес.

Способ применения и дозы:

Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин: Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактана) вводится внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов.

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции – 5–14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5–10 суток;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7–14 суток;
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1.73м²: Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента (см. таблицу 2 полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта[®]). Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение.

Применение у особых групп пациентов:

Требуется коррекция дозы у взрослых пациентов с оцениваемым КК ≤ 50 мл/мин и у пациентов детского возраста старше 3 мес с оцениваемым клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин/1.73м² согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта[®].

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости), эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, макулопалулярная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.

Передозировка: Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому. Концентрация цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как амниогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек.

Особые указания: как и при применении всех бета-лактаманов антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-004289 от 15.05.2017.



ООО «Пфайзер Инновации»:
123112, Москва, Пресненская наб., д.10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
тел.: + 7 (495) 287-50-00,
факс: + 7 (495) 287-53-00



Служба медицинской информации
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

1. Программа ШКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Бруно, С.В. Сидорова, Д.Н. Проценко. – М.: Издательство «СПаро», 2018. – 156 с. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Завицефта[®] ЛП 004289.

PP-ZVA-RUS-0100 07.05.2021

COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN A PATIENT WITH SEVERE COVID-19

Sergey S. Andreev ¹, Tejmur K. Isaev ², Ruslan N. Trushkin ³, Damir F. Kantimerov ⁴¹⁻⁴ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia¹ nerowolf@mail.ru² Dr.isaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>³ uro52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3108-0539>⁴ kantimeroff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2813-4003>

Abstract

Introduction. At the end of 2019, the world faced a pandemic of infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. The disease caused by this virus is referred to as COVID-19, and is characterized by multiorgan lesion. The leading syndrome is the syndrome of immune response dysregulation or the «cytokine storm». According to the studies, which were used as the basis of patient management clinical protocols, anti-interleukin-6 agents, and glucocorticosteroids, are the most effective in stopping the «cytokine storm». At the same time, the use of immunosuppressive drugs increases the risk of secondary infectious complications not associated with the COVID-19 viral infection. **The aim of the study** was to present a successful case of treating a secondary bacterial infection in a patient with a severe new coronavirus infection in the context of a limited choice of antimicrobial therapy. **Materials and methods.** The report presents a clinical case of a complicated urinary tract infection associated with an extremely resistant *Kl.pneumoniae* strain in a 58-year-old patient hospitalized with severe COVID-19. Due to comorbidity, combined with long-term hospitalization, the need in immunosuppressive therapy, and long-term catheterization of the urinary tract, the patient got affected by *Kl.pneumoniae*. This pathogen demonstrated microbiological and clinical resistance to all studied classes of antibiotics, including carbapenems, aminoglycosides and polymyxins. The patient developed an abscess of the prostate, and orchiepididymitis, which required repeated surgical interventions. **Results and discussion.** The multidisciplinary approach to patient treatment, as well as the use of local and regional epidemiological data made it possible to choose the most effective drug therapy. The combination of adequate surgical debridement and combined antibiotic therapy (ceftazidime/avibactam and aztreonam) led to regression of the complicated urinary tract infection manifestations and clinical recovery. **Conclusions.** The use of ceftazidime/avibactam and aztreonam combination is a promising therapeutic option for the treatment of infections caused by extremely resistant strains of Enterobacterales, in which the combined production of serine proteases and metalloβ-lactamases is expected.

Keywords: COVID-19, urinary tract infection, antibiotic therapy.

For citation:

Complicated urinary tract infection in a patient with severe COVID-19 / S. S. Andreev, T. K. Isaev, R. N. Trushkin, D. F. Kantimerov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 68-74. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-68-74>.

ВВЕДЕНИЕ

Семейство коронавирусов известно науке более 40 лет в качестве возбудителей острых респираторных вирусных заболеваний. Мировое сообщество обратило пристальное внимание на коронавирусы как на эпидемиологическую угрозу в 2002-2003 годах во время эпидемии SARS (Severe acute respiratory syndrome — тяжелый острый респираторный синдром) в Юго-восточной Азии, в 2014 году — при вспышке MERS (Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром) на Ближнем Востоке. В конце 2019 года в Китайской народной республике были зарегистрированы первые случаи вирусной инфекции, вызванной неизвестным ранее штаммом коронавируса. В течение нескольких месяцев новое заболевание распространилось по всем странам мира и приобрело масштаб пандемии. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю официальное название «SARS-CoV-2». Всемирная организация здравоохранения определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). 11

марта 2020 года ВОЗ признало распространение COVID-19 пандемией.

COVID-19 тяжелого течения характеризуется мультиорганным поражением и проявляется несколькими группами клинических проблем: синдром дисрегуляции иммунного ответа («цитокиновый шторм»), дыхательная недостаточность, нарушения в системе гемостаза, вторичные инфекции, нежелательные лекарственные реакции.

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19, наибольшее значение придается провоспалительному цитокину интерлейкину-6 (ИЛ-6). Одним из перспективных направлений в лечении критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 стало применение блокатора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба [1].

По данным метаанализа результатов 9 исследований, включавших группы сравнения, показано снижение частоты летальных исходов в группе получавших тоцилизумаб по сравнению с контролем (ОШ — 0,492; 95% ДИ — 0,326–0,713; $p < 0,001$) [6]. В другом метаанализе, объединившем данные, полученные в 13 ретроспективных и в 3 проспек-

тивных исследованиях, также было продемонстрировано снижение вероятности летального исхода на 43% в группе пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении со стандартной терапией (ОШ — 0,57; 95% ДИ — 0,36–0,92; $p = 0,02$) [2].

По данным исследований, выполненных в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», применение тоцилизумаба приводило к быстрому снижению уровня С-реактивного белка и фибриногена — основных доступных в широкой практике биомаркеров, свидетельствующих о выраженности «цитокинового шторма», повышению уровня лимфоцитов и снижению тяжести течения заболевания (снижение оценки по шкале NEWS2 с 5 до 2 баллов) [3, 4].

Применение блокаторов ИЛ-6 вошло во временные методические рекомендации по ведению пациентов в качестве основных препаратов для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 [5, 6].

В то же время применение препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием (генно-инженерные биологические препараты, а также системные глюкокортикостероиды), повышает вероятность развития вторичных инфекционных осложнений, не связанных с вирусной инфекцией COVID-19. К таким осложнениям относятся в первую очередь вторичная бактериальная пневмония, инфекция кровотока и инвазивные микозы [7, 8].

Более редким осложнением у пациентов с COVID-19 тяжелого течения выступают инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

Цель работы — представить успешный случай лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей у пациента с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения в условиях ограниченного выбора антимикробной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено клиническое наблюдение острого простатита с формированием абсцессов предстательной железы, гнойного эпидидиморхита, вызванных экстремально резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, у пациента, прошедшего лечение в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2020 году. Клинический случай интересен как вследствие нетипичного осложнения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения, так и как пример необходимости междисциплинарного подхода в ведении пациентов.

Пациент Д., 58 лет, госпитализирован в ГКБ № 52 с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (ПЦР «+»), тяжелой (КТ 3 — 74%) степени тяжести.

Анамнез заболевания: заболел остро за 3 дня до госпитализации, когда отметил появление сухого кашля, повышения температуры тела до 38,0 °С. Амбулаторно получал цефтриаксон, левофлоксацин. Была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки — выявлены признаки вирусной пневмонии, наиболее вероятно, COVID-19, 3 степень поражения легких. Методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2. Был госпитализирован в стационар в другом регионе, где проводилось лечение: азитромицин, гидроксихлорохин, эноксапарин, ацетилцистеин. Для дальнейшего специализированного лечения переведен в Городскую клиническую больницу № 52.

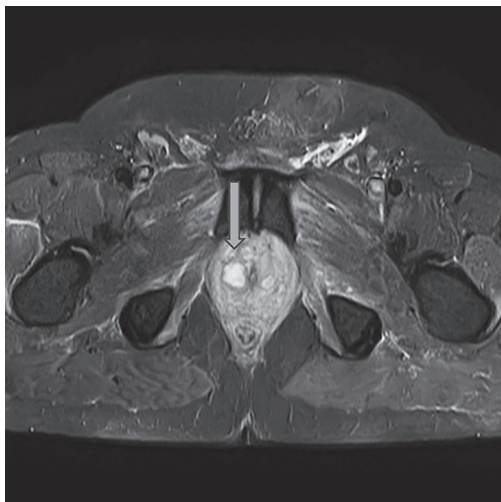
Перенесенные заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД (достигнутая нормотензия), риск ССО 3 (высокий). Ожирение 2 степени (ИМТ 38,7 кг/м²). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c до 7,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больному начато проведение комбинированной лекарственной терапии инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7» (утв. Министерством здравоохранения РФ 03 июня 2020 г.): фавипиравир 800 мг × 2 раза в сутки; амоксициллин+сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки; левофлоксацин 500 мг × 2 раза в сутки; далтепарин натрия 5000 МЕ × 2 раза в сутки подкожно, дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки внутривенно. Также проводилась антигипертензивная, сахароснижающая терапия (несмотря на проведение инсулинотерапии во время госпитализации отмечались эпизоды гипергликемии до 20,0 ммоль/л). Учитывая наличие у пациента коморбидного фона, клинико-лабораторных признаков избыточного иммунного ответа («цитокинового шторма»), КТ-паттерна поражения легких, признаков дыхательной недостаточности, пациенту проведена генно-инженерная биологическая терапия: тоцилизумаб 800 мг в первые сутки стационарного лечения. В связи с сохраняющимися явлениями системной воспалительной реакции и дыхательной недостаточностью через 24 часа проведена повторная инфузия тоцилизумаб 400 мг. С целью пассивной иммунизации дважды выполнена трансфузия плазмы от доноров-реконвалесцентов с интервалом 72 часа.

Несмотря на проводимую терапию на 5 сутки госпитализации у пациента отмечена отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, в связи с чем больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Обеспечивалась респираторная поддержка: высокопоточная оксигенотерапия, сеансы неинвазивной вентиляции легких. С целью контроля водного баланса в отделении интенсивной терапии больному проводилось дренирование мочевого пузыря постоянным уретральным катетером Фолея, с постоянной заменой последнего каждые 24 часа. Спустя 10 суток пребывания пациента в отделении интенсивной терапии состояние больного стабилизировано, для дальнейшего лечения был переведен в линейное отделение.

После удаления уретрального катетера у пациента отмечено развитие клиники острого простатита, эпидидимо-орхита справа. По предварительным данным, в моче была выявлена ассоциация *Kl.pneumoniae* и *Pr.mirabilis*. Начата антибактериальная терапия дорипенем 500 мг 4 раза в сутки внутривенная продленная инфузия + гентамицин 480 мг 1 раз в сутки внутривенно. Через 72 часа от начала антибактериальной терапии клинический и лабораторный эффект не достигнуты: сохранялись жалобы на боли в яичках и внизу живота, гипертермия, умеренное повышение маркеров системной воспалительной реакции. Выполнено обследование: по данным МРТ малого таза выявлен абсцесс придатка правого яичка, абсцесс предстательной железы (рис.).



МРТ органов малого таза пациента Д.
Стрелкой обозначен абсцесс простаты

Учитывая наличие абсцесса придатка правого яичка, пациенту в срочном порядке выполнена ревизия органов мошонки, отмечен гнойный эпидидимо-орхит, в связи с чем выполнена орхифуникулектomia справа, также, учитывая наличие абсцессов предстательной железы, больному выполнены трансперинеальное дренирование абсцессов предстательной железы и троакарная цистостомия.

В связи с неэффективностью проводимой терапии, на основании результатов микробиологического исследования мочи (выделены культуры *Kl.pneumoniae*, обладающей феноменом экстремальной резистентности, и *Pt.mirabilis*, продуцирующий бета-лактамазы расширенного спектра) произведена смена антибактериальной терапии: имипенем / циластатин 1,0/1,0 г раза в сутки + полимиксин В нагрузочная доза 200 мг, далее 150 мг каждые 12 часов внутривенно капельно (3 мг/кг/сут.). На фоне проводимой терапии отмечалась умеренная положительная динамика в виде нормотермии, регресса признаков системной воспалительной реакции, однако через 10 суток терапии отмечено новое ухудшение состояния: нарастание интоксикации, развитие острого почечного повреждения (III стадия по KDIGO), нового нарастания маркеров системной воспалительной реакции (С-реактивного белка, прокальцитонина).

По данным микробиологического исследования отделяемого из полости абсцесса простаты и мочи повторно выделен экстремально резистентный штамм *Kl.pneumoniae*. Таким образом, у пациента отмечено развитие осложненной ИМВП, вызванной грамотрицательным патогеном, демонстрирующим микробиологическую и клиническую резистентность ко всем классам антимикробных препаратов. На основании данных локального микробиологического мониторинга выдвинуто предположение о сочетанной продукции патогеном бета-лактамаз OXA-48 и NDM и приобретенной резистентности к полимиксинам. Проведена коррекция антибактериальной терапии (режим дозирования выбран с учетом актуальной функции почек): назначена комбинация цефтазидим / авибактам (Завицефта) 2,5 г 3 раза в сутки продленная внутривенная инфузия и азтреонам 1,0 г 4 раза в сутки внутривенно капельно. На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировано (стойкая нормотермия, регресс

маркеров СВР), разрешилось острое почечное повреждение. При контрольном МРТ и ТРУЗИ предстательной железы и малого таза — положительная динамика. Пациенту были удалены дренажи из предстательной железы, через 3 недели в плановом порядке удалена цистостома. В стабильном состоянии пациент был выписан из стационара. В течение полугода после выписки из стационара состояние пациента стабильно, рецидивов ИМВП отмечено не было.

ДИСКУССИЯ

Заболеваемость осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) связана со специфическими факторами риска. Например, существует 10% ежедневный риск развития бактериурии с катетеризацией мочевого пузыря и до 25% риск прогрессирования бактериурии до ИМВП [9].

Пандемия COVID-19 привела к повышению вероятности развития осложненных ИМВП как за счет типичных факторов риска вторичных инфекций у госпитализированных пациентов (коморбидная патология, длительная госпитализация в стационар и отделения интенсивной терапии, длительная катетеризация мочевых путей, вынужденная обездвиженность), так и новыми факторами (применение иммуносупрессивных препаратов с целью купирования явлений «цитокинового шторма»). Независимым фактором риска селекции полирезистентных патогенов во время пандемии стало массовое, в том числе профилактическое, применение антимикробных препаратов (АМП), особенно обладающих негативным экологическим влиянием (фторхинолоны, цефалоспорины III поколения).

Указанные факторы в сочетании с неблагоприятными тенденциями распространения устойчивых микроорганизмов послужили фоном для увеличения частоты развития тяжелых вторичных инфекций, вызванных полирезистентной госпитальной флорой.

По данным Российской платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам «AMRmap», в 2017-2019 годах ведущими госпитальными патогенами в России являлись *Kl. pneumoniae* — 26,7% (n=775 из 2905 проанализированных штаммов), *Ps.aeruginosa* — 18,1% (n=526), *E.coli* — 17% (n=495), *Ac.baumannii* — 16,1% (n=468). Изоляты *Kl. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III и IV в 89,9% случаев, к имипенему — 26,8%. Все госпитальные штаммы *Ps.aeruginosa* были резистентны к цефалоспорином III и IV генерации, к карбапенемам устойчивы 66,3% патогенов. Из исследованных изолятов *E.coli* 66% были резистентны к цефалоспорином III и IV, к карбапенемам — 2,8%. Госпитальные штаммы *Ac.baumannii* были устойчивы к карбапенемам в 87,4% случаев [10, 11]. Продукция бета-лактамаз — основной механизм приобретенной устойчивости к антибактериальным препаратам. В 2019 году резистентность 67,6% нозокомиальных штаммов *Kl.pneumoniae* была обусловлена карбапенемазой OXA-48, 31,7% — металлобеталактамазой NDM, в том числе их сочетанием между собой или с другими бета-лактамазами [10].

При инфицировании нозокомиальными штаммами *Enterobacterales* (в том числе *Kl.pneumoniae*) терапия карбапенемами в стандартных режимах дозирования в большинстве случаев неэффективна. Ни одного режима терапии с доказанной

эффективностью при осложненных госпитальных инфекциях мочевых путей не существует. В качестве вариантов лечения осложненных ИМВП, вызванных XDR-патогенами (Extensively drug-resistant bacteria — штаммы бактерий, проявляющие резистентность ко всем исследованным антибиотикам за исключением 1-2 классов АМП), рассматриваются комбинации карбапенем + аминогликозид + полимиксин, карбапенем + аминогликозид + фосфомицин, тигециклин + аминогликозид, тигециклин + полимиксин. Все указанные режимы антимикробной терапии наряду с ограниченными данными по эффективности имеют дополнительные негативные факторы: повышение риска развития острого почечного повреждения при комбинации полимиксина и аминогликозида, неоптимальные параметры фармакокинетики полимиксина В и тигециклина при лечении ИМВП [12, 13].

В 2019 году в ГКБ № 52 проведено генетическое исследование ведущих госпитальных патогенов, устойчивых к карбапенемам. Из 11 штаммов *Kl.pneumoniae* продуцировали карбапенемазу OXA-48 в 5 случаях, 3 штамма продуцировали металлобеталактамазу типа NDM, а 3 штамма имели сочетание ферментов NDM и OXA-48 [14].

Таким образом, на основании региональных эпидемиологических данных и результатов локального микробиологического мониторинга, в представленном клиническом случае терапевтические возможности для лечения осложненной ИМВП, вызванной XDR-штаммом *Kl.pneumoniae*, были крайне ограничены. Неэффективность комбинированной терапии с включением карбапенема и аминогликозида, карбапенема и полимиксина В, развитие острого почечного повреждения, потребовали пересмотра тактики антимикробной терапии — назначения комбинированной терапии цефтазидим / авибактам и азтреонам.

Авибактам — первый ингибитор беталактамаз небеталактаманной структуры. Цефтазидим / авибактам — единственный доступный на рынке препарат, содержащий авибактам. Особенности строения молекулы обеспечивают уникальные свойства авибактама, в первую очередь — активность против бета-лактамаз, на которые не действуют ингибиторы I поколения (клавуланат, сульбактам, тазобактам), в том числе в отношении карбапенемаз, распространенных у *Kl. pneumoniae* — KPC и OXA-48. При добавлении авибактама к цефтазидиму чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцирующих беталактамазы клас-

сов А и С, а также OXA-48 повышается до 1024 раз [15]. При этом авибактам не способен инактивировать металлобеталактамазы. Азтреонам проявляет устойчивость к гидролизу металлобеталактамазами, в том числе NDM. Таким образом, комбинированное назначение цефтазидим / авибактама обосновано тем, что азтреонам сохраняет свою активность в отношении продуцентов металлобеталактамаз, а авибактам предотвращает его разрушение сериновыми протеазами, в том числе OXA-48. Эффективность комбинации цефтазидим / авибактама и азтреонама в отношении бактериемий, обусловленных грамотрицательными бактериями-продуцентами металлобеталактамаз, была продемонстрирована в исследовании Falcone M с соавторами [16].

Сочетание адекватной хирургической санации и проводимой антибактериальной терапии привели к регрессу проявлений осложненной инфекции мочевых путей и клиническому выздоровлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 значительное влияние на смертность пациентов оказывают не только непосредственно SARS-CoV-2, но и вторичные инфекции различных локализаций. Представлено нетипичное осложнение новой коронавирусной инфекции у госпитализированного пациента после применения высоких доз блокатора рецепторов к ИЛ-6 и глюкокортикостероидов. В ведении пациентов с тяжелым течением COVID-19 важен мультидисциплинарный подход, осторожность клиницистов в отношении ко-инфекций. Коморбидная патология (ожирение, сахарный диабет 2 типа с декомпенсацией показателей углеводного обмена), длительная катетеризация мочевых путей, продолжительная госпитализация, в том числе в отделение интенсивной терапии, иммуносупрессия создали условия для инфицирования *Kl.pneumoniae*, демонстрирующей микробиологическую и клиническую резистентность ко всем исследованным классам антибактериальных препаратов, в том числе к карбапенемам, аминогликозидам и полимиксинам. Применение комбинации цефтазидим / авибактама и азтреонама — перспективная терапевтическая опция для лечения инфекций, вызванных экстремально резистентными штаммами *Enterobacterales*, у которых по данным регионального и локального микробиологического мониторинга ожидается сочетанная продукция сериновых протеаз и металлобеталактамаз.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 // Пульмонология. – 2020; 30 (5): 629-644. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644>.
2. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Boregowda U., Perisetti A., Nanjappa A. et al. // Front Med. (2020) 7:586221. 10.3389/fmed.2020.586221.
3. Temporal Clinical and Laboratory Response to Interleukin-6 Receptor Blockade With Tocilizumab in 89 Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia / Fomina D. S., Lysenko M. A., Beloglazova I. P. et al. // Pathog Immun. – 2020 Oct 2;5(1):327-341. doi: 10.20411/pai.v5i1.392. PMID: 33089038; PMCID: PMC7556411.
4. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Фомина Д. С., Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П. и др. // Пульмонология. – 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019) : Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. – Москва, 2021.
6. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов, А. С. Белевский [и др.]; под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 28 с.: ил.
7. The microbial coinfection in COVID-19 / Chen X., Liao B., Cheng L. et al. // Appl Microbiol Biotechnol. – 2020; 104 (18):7777-7785. doi:10.1007/s00253-020-10814-6.

8. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review / Cortegiani A., Ippolito M., Greco M. et al. // *Pulmonology*. – 2021 Jan-Feb;27(1):52-66. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003.
9. Sabih A., Leslie S. W. Complicated Urinary Tract Infections. 2021 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613784.
10. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / Кузьменков А. Ю., Трушин И. В., Авраменко А. А. и др. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2017. – Т.19, № 2. – С. 84-90.
11. Виноградова А. Г., Кузьменков А. Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2019. – Т.21, № 2. – С. 181-186. DOI: 10.36488/смач.2019.2.181-186.
12. Kaye A. G., Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review // *Peer J*. 2020;8:e10322. 10.7717/peerj.10322.
13. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents / Bader M. S., Loeb M., Leto D., Brooks A. A. // *Postgrad Med*. – 2020 Apr;132(3):234-250. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
14. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике / Журавлева М. В., Родионов Б. А., Лысенко М. А. и др. // *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2021;66(3-4):27-34. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34>.
15. Козлов Р. С., Стецюк О. У., Андреева И. В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий // *КМАХ*. – 2018. том 20, № 1, с. 24-34.
16. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales / Falcone M., Daikos G. L., Tiseo G. et al. // *Clin Infect Dis*. – 2021 Jun 1;72(11):1871-1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586. PMID: 32427286.

Сведения об авторах

С.С. Андреев — заведующий отделом клинической фармакологии
 Т.К. Исаев — кандидат медицинских наук
 Р.Н. Трушкин — доктор медицинских наук
 Д.Ф. Кантимеров — кандидат медицинских наук

Information about authors

S. S. Andreev — Head of Clinical Pharmacology Department
 T. K. Isaev — MD
 R. N. Trushkin — Doctor of Science (Medicine)
 D. F. Kantimerov — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 11.08.2021; одобрена после рецензирования 18.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 11.08.2021; approved after reviewing 18.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОДНОЙ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ LUMINAL A ПОДТИПА

Е.О. Шамшурина ¹, А.С. Могиленских ², Е.В. Гребенюк ³,
С.В. Сазонов ⁴, С.М. Демидов ⁵

¹⁻⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²⁻⁴ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия

¹ elshamshurina@gmail.com

² annasajler@yandex.ru

³ ev.grebenyuk9@yandex.ru

⁴ ssazonov@yandex.ru

⁵ professordemidov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на значительные достижения в области создания стабильных клеточных линий, в последнее время акцент исследований смещается в сторону создания первичных клеточных культур, полученных непосредственно из образца опухоли пациентов, которые включают в себя как клетки опухоли, так и клетки микроокружения. **Цель исследования** — сравнить морфологические характеристики клеток образца карциномы молочной железы при культивировании на протяжении трех пассажей. **Материалы и методы.** Материал для исследования был получен в ходе хирургического вмешательства у пациентки с диагнозом «карцинома молочной железы». Из образца опухоли получали срезы, которые готовили по стандартному гистологическому протоколу и окрашивали моноклональными антителами к рецепторам эстрогенов, прогестерона, Ki-67, Her2/neu. Ядра клеток докрашивали гематоксилином. Иммуногистохимическая реакция осуществлялась в автостейнере DAKO (Дания). Часть материала помещали в раствор Хэнкса с 5% антибиотиков-антимикотиков и доставляли в Лабораторию клеточных культур, где после проведения стандартного протокола получения клеточной культуры опухолевые клетки разводили в питательной среде Mammocult и помещали в культуральные флаконы. Для морфологической оценки клетки окрашивали по Паппенгейму. Для иммуноцитохимического анализа при определении принадлежности клеток к эпителиоцитам с использованием антитела anti-Pan Keratin Primary Antibody. Подсчет количества клеток осуществлялся в автоматическом счетчике TC20, контроль за ростом культуры проводился с помощью микроскопа Eclipse TS100, Nikon (Япония). **Результаты и обсуждение.** На основании иммуногистохимического исследования образец опухоли отнесен к Люминальному-А подтипу. В ходе исследования выделено несколько групп клеток, которым дана цитологическая оценка. Результаты иммуноцитохимического анализа культивированных клеток подтверждают сохранение опухолевыми клетками эпителиального фенотипа в процессе культивирования. Несмотря на проявление клеточного полиморфизма в культуре клеток КМЖ, на протяжении трех пассажей культивируемые опухолевые клетки сохраняют эпителиальную природу и проявляют тенденцию к формированию монослоя. **Заключение.** Детальное изучение цитоморфологии и иммуноцитологических характеристик культивируемых клеток различных иммуногистохимических подтипов КМЖ поможет оценивать основные закономерности процесса жизнедеятельности опухолевых клеток in vitro и позволит более дифференцированно подходить к созданию персонифицированных клеточных культур с целью отработки направленности химиотерапевтического воздействия на опухоли конкретных пациентов.

Ключевые слова: карцинома молочной железы, Люминальный А подтип, первичная клеточная культура, цитология, иммуногистохимия.

Для цитирования: Цитологическая оценка одной культуры клеток карциномы молочной железы Luminal A подтипа / Е. О. Шамшурина, А. С. Могиленских, Е. В. Гребенюк [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 75-81. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-75-81>.

@ Шамшурина Е.О., Могиленских А.С., Гребенюк Е.В., Сазонов С.В., Демидов С.М., 2021

CYTOLOGICAL EVALUATION OF A SINGLE CELL CULTURE OF LUMINAL A SUBTYPE BREAST CARCINOMA CELLS

E.O. Shamshurina ¹, A.S. Mogilenskikh ², E.V. Grebenyuk ³,
S.V. Sazonov ⁴, S.M. Demidov ⁵

¹⁻⁵ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²⁻⁵ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

¹ elshamshurina@gmail.com

² annasajler@yandex.ru

³ ev.grebenyuk9@yandex.ru

⁴ ssazonov@yandex.ru

⁵ professordemidov@yandex.ru

Abstract

Introduction. Despite significant advances in the creation of stable cell lines, the focus of research has recently shifted toward the creation of primary cell cultures derived directly from patient tumor samples, which include both tumor cells and microenvironmental cells. **The aim of the study** was to compare the morphological characteristics of the cells of a breast carcinoma sample when cultured over three passages. **Materials and methods.** Material for the study was obtained during surgical intervention in a patient diagnosed with breast carcinoma. Slices were prepared from the tumor sample according to the standard histological protocol and stained with monoclonal antibodies to estrogen, progesterone, Ki-67, Her2/neu receptors. Cell nuclei were stained with hematoxylin. Immunohistochemical reaction was performed in DAKO autostainer (Denmark). Part of the material was placed in Hanks' solution with 5% antibiotic antimycotics and delivered to the Cell Culture Laboratory, where after performing the standard protocol for obtaining cell culture, tumor cells were diluted in Mammocult nutrient medium and placed in culture vials. For morphological evaluation, cells were stained by Pappenheim. For immunocytochemical analysis in determining the belonging of cells to epithelial cells using anti-Pan Keratin Primary Antibody antibody. The number of cells was counted in an automatic TC20 counter, and culture growth was monitored using an Eclipse TS100 microscope, Nikon (Japan). **Results and Discussion.** On the basis of immunohistochemical study, the tumor sample was classified as Luminal-A subtype. During the study several groups of cells were isolated and cytologically evaluated. The results of immunocytochemical analysis of the cultured cells confirm that the tumor cells retained their epithelial phenotype during culturing. In spite of the manifestation of cell polymorphism in BML cell culture, during three passages the cultured tumor cells retained their epithelial nature and showed a tendency to form a monolayer. **Conclusion.** A detailed study of cytomorphology and immunocytological characteristics of cultured cells of different immunohistochemical PBMC subtypes will help to evaluate the main regularities of tumor cell vital functions in vitro and allow a more differentiated approach to the creation of personalized cell cultures in order to develop a targeted chemotherapeutic effect on tumors of specific patients.

Keywords: breast carcinoma, Luminal A subtype, primary cell culture, cytology, immunohistochemistry.

For citation:

Cytological evaluation of a single cell culture of Luminal A subtype breast carcinoma cells / E. O. Shamshurina, A. S. Mogilenskikh, E. V. Grebenyuk [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5) / – P. 75-81. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-75-81>.

ВВЕДЕНИЕ

Карцинома молочной железы (КМЖ) продолжает оставаться лидером в структуре смертности женского населения во всем мире и включает сложную и разнообразную группу новообразований, которые классифицированы по различным молекулярно-биологическим подтипам для определения прогноза течения заболевания и чувствительности клеток опухоли к различным видам лекарственной терапии. Выделяют пять подтипов: Luminal A, Luminal B, Luminal B (HER2+), HER2-overexpression, Basal-like [1].

В качестве универсальных моделей для проведения фундаментальных исследований in vitro молекулярных, клеточных механизмов роста опухоли, анализа активности лекарственных препаратов, оценки подходов к диагностике, лечению, профилактике онкологических заболеваний выступают стабильные клеточные линии [2]. Кол-

лекция иммортализованных клеточных линий постоянно обновляется и в настоящее время насчитывает свыше 50 различных вариантов культур, характеризующих разные подтипы КМЖ [3].

Однако данное заболевание имеет высокую степень гетерогенности, что усложняет создание модели in vitro, полностью соответствующей фенотипу опухоли за счет высокой вероятности появления молекулярных и генетических изменений в опухолевых клетках при большом количестве пассажей [4]. Результаты исследования различных клеточных линий, выращенных in vitro или in vivo, показали, что эти линии имеют большее сходство друг с другом, чем с клиническими образцами, которые они должны моделировать [5].

Несмотря на значительные достижения в области создания стабильных иммортализованных клеточных линий, в настоящее время акцент исследователей смещается в сторону создания

первичных клеточных культур, которые включают в себя как клетки опухоли, так и клетки микроокружения (фибробласты, Т-клетки, клетки эндотелия сосудов), играющие определенные роли в физиологии, структуре и функциях опухоли [6, 7]. Более того, в ряде исследований документально подтверждены сходства и различия между клеточными линиями рака груди и первичными опухолями на уровне экспрессии генов [8, 9], количества копий ДНК [8] и ответа на лекарственную терапию [10].

На сегодняшний день первичная культура опухолевых клеток наряду с неоспоримыми достоинствами имеет и ряд недостатков [11], к которым относятся потеря эпителиальной природы клеток при диссоциации [12], генетический дрейф при длительном поддержании культуры [13], технические сложности при ее создании, вызванные недостаточным воспроизведением элементов микроокружения опухоли и наличия большого количества фибробластов в образцах опухолей, которые быстро приспосабливаются к условиям *in vitro* и размножаются быстрее, чем эпителиальные клетки [14].

С развитием клеточных технологий предлагается все больше вариантов решения проблем, возникающих при создании первичных культур опухолевых клеток. Так, предложены новые пути диссоциации культуры [15], подбор и использование специальных обогащенных питательных сред [16, 17], использование специфических покрытий, способных поддерживать стабильный рост популяции опухолевых клеток [18, 19, 20], что приводит к получению первичных опухолей с доказанной эпителиальной природой [21, 22].

В диагностике КМЖ большое значение имеет цитологическое исследование опухолевых клеток [23], описание морфологии первичных клеточных культур, полученных от пациентов с различными молекулярно-генетическими подтипами опухоли [24, 25], сравнительный анализ клеток в культурах при различных пассажах [26, 27], изучение реакции культивируемых клеток на воздействие химическими препаратами [28, 29].

Кроме того, в процессе исследования первичных культур огромное значение имеет изучение пролиферативных процессов клеток в культуре, состояние их рецепторного статуса [30], роль и влияние процессов эпителио-мезенхимального перехода на морфологическое и функциональное состояние опухолевых клеток при культивировании [31].

Цель исследования — сравнить морфологические характеристики клеток образца карциномы молочной железы при культивировании на протяжении трех пассажей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал был получен в ходе хирургического вмешательства у пациентки с диагнозом «карцинома молочной железы». Критериями включения образца в исследование явились наличие диагноза «карцинома молочной железы» справа (T2. N0. M0) и добровольное информированное согласие, подписанное пациенткой.

Из образца опухоли получали срезы, которые готовили по стандартному гистологическому протоколу и окрашивали моноклональными антителами к рецепторам эстрогенов (клон 1D5, Dako, Дания), рецепторам прогестерона (клон PgR636, Dako, Дания), Ki-67 (клон MIB-1, Dako, Дания),

Her2/neu (клон 4B5, Ventana, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином. Иммуногистохимическая реакция осуществлялась в автостейнере DAKO (Дания). Уровень экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) оценивался по шкале от 0 до 8 баллов [1], которая учитывает как количество клеток, ядра которых экспрессируют рецепторы ER и PR, так и степень экспрессии. Уровень пролиферативной активности клеток оценивали по ядерному индексу пролиферации опухолевых клеток — Ki-67, который в процентном соотношении выражает число положительно окрашенных ядер опухолевых клеток от общего количества подсчитанных клеток.

Часть материала помещали в раствор Хэнкса с 5% антибиотиков-антимикотиков и доставляли в Лабораторию клеточных культур. После механического измельчения гомогенную массу образцов помещали в среду для диссоциации (ферменты коллагеназа-гиалуронидаза, DMEM-F12) и инкубировали 16 часов в отсутствие CO₂ на шейкере. Полученную взвесь центрифугировали при 0,7 RPM (30 сек.), супернатант сливали, а осадок ресуспендировали с трипсином, после чего растворяли в HF (раствор Хэнкса с 10% FBS) и центрифугировали при 1,4 RPM (5 мин). Полученный осадок растворяли в диспазе и ДНКазе, вновь центрифугировали, после чего разводили клеточный осадок в питательной среде Mammocult и помещали в культуральные флаконы. Для пересева клеточную культуру диссоциировали в трипсине, часть высаживали на предметные стекла в чашки Петри. Для морфологической оценки клетки окрашивали по Паппенгейму.

Для иммуноцитохимического анализа стекла высушивали, фиксировали в 10% нейтральном формальдегиде в течение 2-3 часов, затем промывали фосфатным буфером, выполняли проводку по ксилолам и спиртам. При определении принадлежности клеток к эпителиоцитам с использованием антитела anti-Pan Keratin (AE1/AE3/PCK26) Primary Antibody (Roche diagnostics, USA) проводили демаскировку с помощью 0,01% раствора Тритона X-100 (10 минут), трипсином (10 минут), для блокирования неспецифического связывания антител клетки инкубировали в 1% растворе эмбриональной бычьей сыворотки. Подсчет количества клеток осуществлялся в автоматическом счетчике TC20, контроль за ростом культуры проводился с помощью микроскопа Eclipse TS100, Nikon (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам иммуногистохимического исследования образца КМЖ выявлена экспрессия рецепторов эстрогена (ER) — 20 баллов, прогестерона (PR) — 70 баллов, Ki-67 — 10%, амплификация гена HER2 отсутствует. Согласно классификации иммуногистохимических подтипов КМЖ данный образец относится к Люминальному А подтипу [32].

Морфологическое исследование культивируемых клеток образца на протяжении трех пассажей показали, что в исследуемых культурах выявляются несколько типов клеток (рис. 1).

В культуре первого пассажа (P1) присутствуют следующие типы клеток:

Первый тип — мелкие (4-6 мкм) округлые клетки, с четкими границами. Ядро плотное, гиперхромное, занимает значительную часть цитоплазмы, которая представлена узким гомогенным

ободком. Эти клетки лежат в основном отдельно, но встречаются группы из нескольких клеток без плотных контактов между ними.

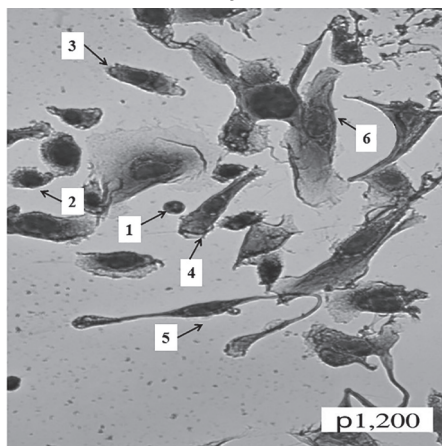


Рис. 1. Морфология клеток культуры карциномы молочной железы 1 пассажа (P1). 1 — первый тип, 2 — второй тип, 3 — третий тип, 4 — четвертый тип, 5 — пятый тип, 6 — шестой тип. Световая микроскопия, окрашивание по Паппенгейму, ув. 200

Второй тип — округлые, овальные клетки средних размеров (10-12 мкм) с неровными границами, обусловленными выпячиваниями плазмолеммы. Ядро крупное, центрально расположенное, рисунок хроматина неравномерный, определяется ядрышко. Эндоцитоплазма этих клеток плотная, темноокрашена, содержит гранулы. Эктоцитоплазма светлая, пенистая, с большим количеством вакуолей. Клетки лежат как отдельно, так и образуют группы из 3-5 клеток, достаточно плотно прилежащих друг к другу с небольшим количеством межклеточного пространства.

Третий тип — отросчатые клетки средних размеров, имеющих много вытягивающихся выростов по всей поверхности. Ядро светлое, глыбки мелкодисперсного хроматина распределены равномерно, хорошо определяется ядрышко. Эндоцитоплазма вакуолизирована, светлая пенистая, эктоцитоплазма более гомогенная. Эти клетки лежат отдельно, без тенденции к слиянию.

Четвертый тип — фибробластоподобные, средних (12-14 мкм) и крупных (16-18 мкм) размеров клетки с нечеткими границами. Имеют один тонкий, длинный отросток, а на противоположном полюсе и латерально по поверхности — толстые широкие выпячивания, заполненные светлой пенистой эктоцитоплазмой. Ядро расположено центрально, рисунок мелкодисперсного хроматина равномерный, определяется ядрышко. Эндоцитоплазма плотная, содержит гранулы. Клетки расположены группами по 5 и более клеток, плотно контактируют отростками.

Пятый тип клеток — достаточно крупные (16-18 мкм), имеют веерообразную форму. Один отросток клетки тонкий длинный, на противоположном полюсе клетки — широкий короткий веерообразный отросток. Ядро расположено в центре, ближе к веерообразному выросту, овальное, рисунок хроматина равномерный, определяется ядрышко. Эндоцитоплазма плотная, темноокрашена, содержит гранулы, эктоцитоплазма (в веерообразном выпячивании) светлая, пенистая, с большим количеством крупных вакуолей. Клетки лежат отдельно и группами, в которых контактируют отростками.

Шестой тип — гигантские (20-30 мкм) распластаные клетки с неровными, но четкими границами, с широкими короткими выпячиваниями цитоплазмы. Ядро расположено эксцентрично, глыбки хроматина крупные, плотно прилегают друг к другу, ядрышко не определяется. Эндоцитоплазма плотная, темноокрашена, содержит разного размера гранулы. Эктоцитоплазма светлая, содержит мелкодисперсные вакуоли. Среди этих клеток встречаются двухъядерные. Их количество небольшое, лежат отдельно.

Кроме того, в культуре P1 встречаются участки монослоя, состоящие из плотно прилежащих друг к другу клеток средних размеров (10-12 мкм) полигональной формы, без отростков. Границы клеток четкие, ядра светлые, видны ядрышки, цитоплазма светлая, пенистая. Периферические клетки группы вытягивают отростки (рис. 2).

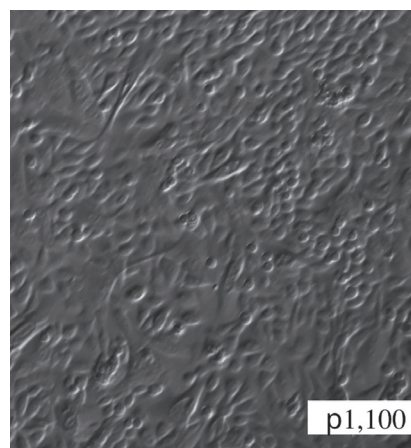


Рис. 2. Клеточная культура карциномы молочной железы, 1 пассаж (P1), световая микроскопия, нативный препарат, ув. 100

При изучении культуры на втором пассаже (P2) определились три основных типа клеток:

Первый тип — мелкие округлые клетки (4-6 мкм) с четкими границами, которые по своим морфологическим характеристикам аналогичны клеткам первого типа культуры P1.

Второй тип клеток — округлые, средних размеров (10-12 мкм) с четкими границами. Ядро округлое, расположено центрально, хроматин плотный, рисунок равномерный. Цитоплазма гомогенная, светлая, равномерно окрашена. Так же, как и клетки первого типа, лежат отдельно и группами без плотных контактов.

К третьему типу отнесены крупные (гигантские, 20-30 мкм) округлые клетки правильной формы с четкими ровными границами. Ядро занимает не более 1/3 объема цитоплазмы, расположено эксцентрично у одного из полюсов клетки. Форма ядра чаще неправильная (бобовидная, двулопастное и т.д.), глыбки мелкодисперсного хроматина расположены рыхло, ядрышко определяется редко. Цитоплазма светлоокрашенная, эндоцитоплазма более плотная, содержит небольшое количество гранул. Эктоцитоплазма более гомогенная. В этих клетках часто встречаются фигуры митоза (метафаза, телофаза), так же встречаются двухъядерные клетки.

Основную популяцию клеток культуры на третьем пассаже (P3, рис. 3) также составили лежащие отдельно или группами мелкие и средние клетки округлой формы с четкими границами.

Второй тип клеток представлен средними и крупными клетками вытянутой с обоих полюсов формы (вытянутые овалы, треугольные клетки) с четкими границами. Ядро чаще лежит центрально, в некоторых клетках смещено к одному из полюсов, контуры ядра ровные, рисунок хроматина равномерный. Цитоплазма светлая, содержит гранулы и мелкодисперсные вакуоли в эктоцитоплазме. Клетки лежат как отдельно, так и группами неправильной формы, где плотно контактируют между собой.

Третий тип составили единичные крупные (17-19 мкм) округлые клетки с четкими ровными границами. Ядро крупное, с ровными контурами, занимает половину цитоплазмы, лежит центрально, рисунок хроматина равномерный. Цитоплазма плотная, гомогенная, светлоокрашенная.

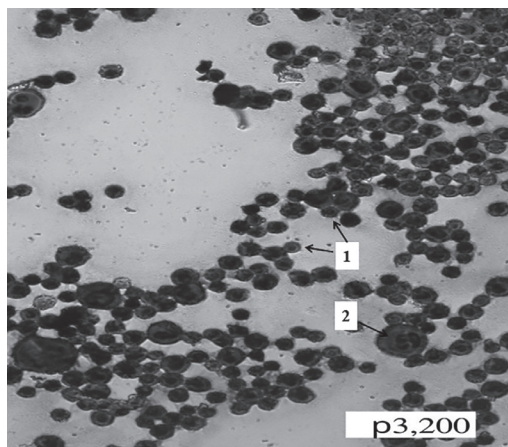


Рис. 3. Морфология клеток культуры карциномы молочной железы, третий пассаж (Р3). 1 — первый тип, 2 — второй тип. Световая микроскопия, окрашивание по Паппенгейму, ув. 200

Анализ результатов иммуноцитохимического исследования мазков клеток показал, что на всех пассажах клетки сохраняют эпителиальный фенотип (рис. 4).

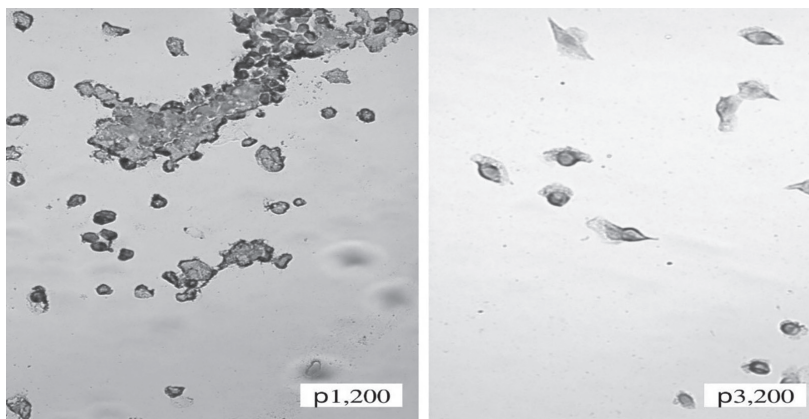


Рис. 4. Клетки КМЖ после первого и третьего пассажей клеточной культуры. Иммуноцитохимическое исследование с использованием антител к панцитокератину, ув. 200

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время достаточно широко изучаются культуры клеток карцином молочных желез [2, 4, 8], при этом в исследованиях используются стабильные иммортализованные клеточные

линии, характеризующие разные подтипы КМЖ [3], коллекция которых постоянно обновляется. На этих моделях активно исследуется рецепторный аппарат клеток [4, 6], процесс эпителио-мезенхимального перехода, играющий ведущую роль в процессе метастазирования опухолей [8, 19], влияние лекарственных препаратов на опухолевые клетки в культуре [16, 29]. Цитоморфологические исследования культивируемых клеток более активно используются при изучении культуры фибробластов [27].

Особенностью нашей работы является пролонгированное исследование изменения морфологических характеристик культивируемых клеток карциномы молочной железы, полученных непосредственно из операционного материала, сохраняющих, по данным иммуноцитохимического исследования, эпителиальный фенотип на протяжении нескольких пассажей.

Наши исследования показали, что полиморфизм клеток культуры Р1, проявляющийся наличием различного типа выпячиваний, обусловлен тенденцией опухолевых клеток к процессу формирования монослоя, сопровождающегося перемещениями клеток по стеклу, вызывающему изменение их формы, размеров. На процесс распластывания указывает появление в культуре уплотненных — овальной и вытянутой формы — клеток с последующим увеличением размеров выпячиваний цитоплазмы, а положение выпячиваний указывает на направление перемещения и распластывания клеток. Следовательно, клетки 2-5 типов можно рассматривать как переходные формы от мелких округлых клеток первого типа к гигантским распластанным клеткам. Следует также отметить, что эктоцитоплазма всех типов клеток, за исключением мелких клеток первого типа, содержит многочисленные вакуоли разного размера, что, очевидно, связано с «обводнением» клеток, находящихся в культуральной среде, при их перемещении и увеличении объема цитоплазмы.

Смена культуральной среды всегда является стрессовым фактором для клеток культуры, что приводит к их инактивации и приобретению лимфоцитоподобного фенотипа. Но при каждом пассаже наблюдается различное время для восстановления клеточной активности. Так, при исследовании культуры Р2 активность передвижения клеток была снижена, но на этом пассаже клетки активнее вступали в пролиферацию, что подтверждается наличием в культуре клеток третьего типа, находящихся на разных стадиях митотического цикла, а наличие двухъядерных клеток может свидетельствовать о незавершенном процессе цитотомии на момент исследования.

На третьем пассаже клетки вновь обретают активность к передвижению и распластыванию, что подтверждается наличием уплотненных клеток второго типа и появление в культуре крупных распластанных клеток без признаков активности пролиферативных процессов, а также плотных участков монослоя (рис. 5).

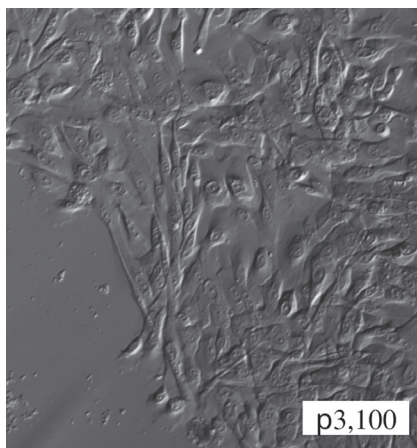


Рис. 5. Клеточная культура карциномы молочной железы, 3 пассажа (Р3), световая микроскопия, нативный препарат, ув. 100

При оценке роста культуры клеток можно наблюдать участки плотного монослоя на всех пассажах, который к третьему пассажу сформирован более плотно клетками округлой, треугольной, веретенновидной формы.

Мы полагаем, что детальное изучение цитоморфологии и иммуноцитологических характеристик культивируемых клеток различных иммуногистохимических подтипов КМЖ позволит исследователям более дифференцированно подходить к созданию персонифицированных клеточных культур с целью отработки направленности химиотерапевтического воздействия на опухоли конкретных пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проявление клеточного полиморфизма при культивировании клеток КМЖ, на протяжении трех пассажей клетки данного образца сохраняют эпителиальную природу и проявляют тенденцию к формированию монослоя.

Данные исследования помогают оценивать основные процессы жизнедеятельности опухолевых клеток *in vitro* и имеют большое значение для отработки методики создания персонифицированных моделей опухолевых клеток с целью определения эффективности цитотоксического действия химиопрепаратов и создания индивидуального подхода к стратегии лечения пациенток с разными иммуногистохимическими подтипами КМЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сазонов С. В. Обеспечение качества молекулярно-биологического исследования при диагностике инвазивного рака молочной железы : монография. – Екатеринбург : ВУМАН, 2018. 152 с.
2. Галимова Э. С., Галагудза М. М. Двухмерные и трехмерные модели культур клеток опухолей *in vitro*. Преимущества и недостатки // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. 17 (3). С.188-196.
3. A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes / Neve RM [et al.] // Cancer Cell. 2006. 10 (6). С. 515-27.
4. Внутриопухолевая гетерогенность: природа и биологическое значение / Т.С. Геращенко [и др.] // Биохимия. 2013. Т.78, № 11. С.1531-1549.
5. Establishment and Characterization of a New Triple Negative Breast Cancer Cell Line from an Iranian Breast Cancer Tissue / F.Ghaderi [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2019. Vol. 20(6). P. 1683-1689.
6. Hanahan D., Coussens L. M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment // Cancer Cell. 2012. Vol. 21(3). P. 309-22.
7. Могиленских А. С., Сазонов С. В. Создание клеточных линий карциномы молочной железы // Гены и Клетки. 2021. Т. 16., № 1. С. 15-23.
8. Primary culture of breast cancer: a model system for epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells/ T. Nishikata [et al.] // Anticancer Res. 2013. 33(7). С. 2867-73.
9. Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery / J. Kao [et al.] // PloS one. 2009. Vol. 4. e6146.
10. Subtype and pathway specific responses to anticancer compounds in breast cancer / L.M. Heiser [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol.109. P.2724-9.
11. Могиленских А. С., Сазонов С. В., Демидов С. М. Оценка влияния различных условий культивирования на рост первичной клеточной культуры карциномы молочной железы // Современная медицина новые подходы и актуальные исследования : сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет» / под ред. М. Р. Нахаева. – Изд-во ГЧГУ, 2020. – С.508-514.
12. ROCK Inhibitor and Feeder Cells Induce the Conditional Reprogramming of Epithelial Cells / S. Liu [et al.] // The American Journal of Pathology. 2015. Vol.180 (2). P. 599-607.
13. Mitra A., Mishra L., Li S. Technologies for deriving primary tumor cells for use in personalized cancer therapy // Trends Biotechnol. 2013. Vol. 31(6). P. 347-54.
14. Freshney R. I. Induction of differentiation in neoplastic cells // Anticancer Res. 1985. Vol 5(1). P.111-30.
15. Могиленских А. С., Седнева-Луговец Д. А. Сравнение роста первичной культуры карциномы молочной железы в различных условиях для культивирования // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. – Екатеринбург : Изд-во ФГБОУ ВО УГМУ, 2020. – с.128-132.
16. Нуштаева А. А. Культуры онкотрансформированных клеток молочной железы и эндометрия для изучения опухолевой прогрессии и разработки терапевтических подходов : дис. ... канд. биол. наук : 03.01.03. – Новосибирск, 2019. – 171с.
17. Роль экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе опухолей молочной железы / А. В. Летуновская, Д. А. Олейников, О. Я. Порембская, Я. Г. Торопова // Цитология. – 2020. – Т.62, № 2. – С.98-111.
18. Могиленских А. С., Сазонов С. В., Демидов С. М. Оптимизация условий культивирования первичной карциномы молочной железы человека: сборник научных докладов VI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2020». – Санкт-Петербург : Изд-во АННО «Вопросы онкологии», 2020. – С. 98.
19. Primary culture of squamous head and neck cancer with and without 3T3 fibroblasts and effect of clinical tumor characteristics on growth *in vitro* / M. A Cobleigh [et al.] // Cancer. – 1987. Vol. 59 (10). P. 1732-8.
20. Selective culture of epithelial cells from primary breast carcinomas using irradiated 3T3 cells as feeder layer / C. S. Wang [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2001. Vol. 197(3). P. 175-81.

21. Efficient and simple approach to in vitro culture of primary epithelial cancer cells / K. Janik [et al.] // Biosci Rep. 2016. Vol. 36 (6). e00423.
22. Large expansion of morphologically heterogeneous mammary epithelial cells, including the luminal phenotype, from human breast tumours. / L. Krasna [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. 2002. Vol.71 P. 219-35.
23. Волченко Н. Н., Полонская Н. Ю. Цитологический метод в диагностике опухолей и опухолеподобных процессов // Новости клинической цитологии России. – 2018. – Т.22, № 1-2. – С.23-29.
24. Могиленских А. С., Шамшурина Е. О. Морфологическая оценка клеток карциномы молочной железы тройного негативного подтипа в культуре // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15, № S3. – С. 104.
25. Опыт культивирования клеток карциномы молочной железы люминального подтипа / С. В. Сазонов [и др.] // Материалы VII межрегиональной научно-практической конференции «Клеточные технологии — практическому здравоохранению 2018» / под общей редакцией С. Л. Леонтьева. – Екатеринбург : Изд-во Вестник Уральской медицинской академической науки, 2018. – С.115-128.
26. Морфологическая характеристика клеток, полученных из образцов карциномы молочной железы разных молекулярно-биологических подтипов / А. С. Могиленских [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий. – Екатеринбург : Изд-во: ФГБОУ ВО УГМУ, 2021. – С. 1201-1206.
27. Структурная динамика адгезивных клеток костного мозга при культивировании: первый пассаж (часть 2) / Н. П. Омеляненко, В. К. Ильина, А. В. Ковалев, С. А. Родионов // Гены и клетки. – 2014. – Т. IX, № 4. – С.56-62.
28. Влияние доксорубина на клетки карциномы молочной железы тройного негативного подтипа в культуре / Е. О. Шамшурина [и др.] // Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 6. С. 205-209.
29. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadъювантной системной терапии / В. О. Башлык [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т.14, № 8. – С.12-19.
30. Сазонов С. В., Бриллиант А. А., Бриллиант Ю. М. Связь состояния пролиферативных процессов и особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток карциномы молочной железы // Гены и Клетки. – 2017. – Т.12 (4). – С.76-81.
31. Сазонов С. В., Казанцева Н. В., Коньшев К. В. Проявления эпителиально-мезенхимального перехода при трижды негативном раке молочной железы // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т.5, № S4. – С. 77.
32. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов [и др.]. – Санкт-Петербург : Издательский дом «АБВ-пресс», 2015. – 504 с.

Сведения об авторах

Елена Олеговна Шамшурина — кандидат медицинских наук, доцент
 Анна Сергеевна Могиленских — аспирант
 Екатерина Владимировна Гребенюк — аспирант
 Сергей Владимирович Сазонов — доктор медицинских наук, профессор
 Сергей Михайлович Демидов — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

Elena O. Shamshurina — MD, Associate Professor
 Anna S. Mogilenskikh — Postgraduate student
 Ekaterina V. Grebenyuk — Postgraduate student
 Sergej V. Sazonov — Doctor of Science (Medicine), Professor
 Sergej M. Demidov — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 11.10.2021; одобрена после рецензирования 27.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 11.10.2021; approved after reviewing 27.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 5. С. 82-89.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 5. P. 82-89

Обзор литературы
УДК: 618.14-002.2:618.39
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-5-82-89

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

Асият Эседовна Эседова ¹, Муминат Абдусаламовна Идрисова ²,
Аминат Магомедгаджиевна Гаджиева ³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Махачкала, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0002-9311-1791>

² <https://orcid.org/0000-0002-3251-5418>

³ amina.gadzhieva1989@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1693-5033>

Аннотация

Введение. Представлен обзор литературы, рассматривающий проблему репродуктивного здоровья на фоне хронического эндометрита. По данным литературы, в этиологии и патогенезе бесплодия и привычного невынашивания беременности основной причиной служит «маточный фактор» (24-62%). Хроническое воспаление в слизистой оболочке матки может приводить к бесплодию, что повышает значимость упомянутой патологии. Доказано, что чаще всего возбудителями этого заболевания являются представители условно-патогенной микрофлоры. Хронический эндометрит — это до конца неизученная патология, связанная с неблагоприятными репродуктивными исходами, такими как неудачная имплантация и повторный выкидыш. Большинство ученых предполагают, что воспаление развивается на фоне длительной персистенции инфекционного агента. По мнению других ученых, причиной возникновения и развития хронического эндометрита является аутоиммунный процесс, способствующий прогрессированию воспаления. В статье описаны механизмы нарушения рецептивности, микроциркуляции эндометрия и изменения соотношения клеток иммунной системы. В данной статье мы ставим своей целью дать обзор диагностики, этиологии, патофизиологии и лечения хронического эндометрита, его влияния на рецептивность эндометрия и его связи с репродуктивной дисфункцией. **Цель исследования** — выделить основные обсуждаемые аспекты ведения пациенток с хроническим эндометритом, определить перспективные методы диагностики. **Материалы и методы.** Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных «Киберленинка» и PubMed. **Результаты и обсуждения.** В статье рассматриваются методы лабораторной, ультразвуковой и инструментальной диагностики, применяемые в России и за рубежом. Золотым стандартом диагностики является гистологическое исследование материала ткани эндометрия на седьмой-десятый дни менструального цикла. В статье описаны механизмы нарушения рецептивности, микроциркуляции эндометрия и изменения соотношения клеток иммунной системы. **Заключение.** Хронический эндометрит остается важной проблемой в современном обществе, так как имеет социальное значение: частота репродуктивных потерь находится на высоком уровне. Существует необходимость дальнейшего изучения особенностей этиологии и патогенеза хронического эндометрита с целью улучшения представления течения воспалительного процесса и усовершенствования методов терапии и профилактики данного заболевания для реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, привычное невынашивание беременности

Для цитирования: Эседова, А. Э. Значение маркеров дисфункции эндометрия в патогенезе хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / А. Э. Эседова, М. А. Идрисова, А. М. Гаджиева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 82-89. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-82-89>.

@ Эседова А.Э., Идрисова М.А., Гаджиева А.М., 2021

SIGNIFICANCE OF ENDOMETRIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSSESAsijat E. Esedova ¹, Muminat A. Idrisova ², Aminat M. Gadzhieva ³¹⁻³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia¹ <https://orcid.org/0000-0002-9311-1791>² <https://orcid.org/0000-0002-3251-5418>³ amina.gadzhieva1989@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1693-5033>**Abstract**

Introduction. A review of the literature considering the problem of reproductive health against the background of chronic endometritis is presented. According to the literature, in the etiology and pathogenesis of infertility and habitual miscarriage, the main cause is the «uterine factor» (24-62%). Chronic inflammation in the uterine mucosa can lead to infertility, which increases the significance of this pathology. It is proved that most often the causative agents of this disease are representatives of conditionally pathogenic microflora. Chronic endometritis is an unexplored pathology associated with unfavorable reproductive outcomes, such as unsuccessful implantation and repeated miscarriage. Most scientists assume that inflammation develops against the background of a long-term persistence of an infectious agent. According to other scientists, the cause of the occurrence and development of chronic endometritis is an autoimmune process that contributes to the progression of inflammation. The article describes the mechanisms of impaired receptivity, endometrial microcirculation and changes in the ratio of cells of the immune system. In this article, we aim to give an overview of the diagnosis, etiology, pathophysiology and treatment of chronic endometritis, its effect on endometrial receptivity and its relationship with reproductive dysfunction. **The aim of the study** is to identify the main discussed aspects of the management of patients with chronic endometritis, to determine promising diagnostic methods. **Materials and methods.** The analysis and systematization of the data were carried out on the basis of scientific publications in the common database of Cyberleninka and PubMed. **Results and Discussions.** The article discusses the methods of laboratory, ultrasound and instrumental diagnostics used in Russia and abroad. The «gold standard» of diagnostics is a histological examination of the endometrial tissue material on the 7th-10th day of the menstrual cycle. The article describes the mechanisms of impaired receptivity, endometrial microcirculation and changes in the ratio of cells of the immune system. **Conclusion.** Chronic endometritis remains an important problem in modern society, as it has a social significance: the frequency of reproductive losses is at a high level. There is a need to further study the features of the etiology and pathogenesis of chronic endometritis in order to improve the presentation of the course of the inflammatory process and improve the methods of therapy and prevention of this disease for the realization of reproductive function.

Keywords: chronic endometritis, infertility, habitual miscarriage.**For citation:**

Esedova, A. E. Significance of endometrial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic endometritis in women with reproductive losses / A. E. Esedova, M. A. Idrisova, A. M. Gadzhieva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 82-89. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-82-89>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Европейскому обществу репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), привычная потеря беременности (RPL) обозначается в виде потери 2-х или более беременностей, даже не последовательных, происходящих до 20 недель беременности, что согласуется с определением Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM) [50]. На сегодняшний день улучшение демографической ситуации населения и есть основной вектор политики государства (Итоговая коллегия Министерства здравоохранения РФ, 2018 г.).

Как известно, нарушение репродукции имеет ряд своих причин, среди которых маточный составляет от 20% до 60% [1]. Причем, связано это в первую очередь с ростом количества воспалительных заболеваний половых органов, а именно, хронических форм. В частности, хотелось бы выделить хронический эндометрит (ХЭ), частота которого превышает более чем в два раза распро-

страненность других заболеваний органов малого таза [2]. ХЭ как самостоятельная нозологическая единица выделена впервые в Международной статистической классификации болезней еще в 1975 году, а по итогам XVIII Всемирного конгресса акушеров-гинекологов решено, что диагноз ХЭ следует устанавливать абсолютно всем женщинам, в анамнезе имеющих неразвивающуюся беременность, без дополнительного обследования.

Цель исследования — выделить основные обсуждаемые аспекты ведения пациенток с хроническим эндометритом, определить перспективные методы диагностики у пациенток, относящихся к группе риска по репродуктивным потерям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных «Киберленинка» и PubMed за период 2008-2020 гг. В процессе поиска использовались ключевые слова: хронический эндометрит,

бесплодие, привычное невынашивание беременности. В представленный обзор были включены публикации по выявлению маркеров у пациенток репродуктивного возраста с привычной потерей плода на фоне хронического воспаления эндометрия. Не включены статьи по данному заболеванию у пациенток, не перенесших самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность в анамнезе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Важно, что максимальная частота ХЭ проявляется на возраст женщин от 25 до 35 лет — наиболее важный возрастной промежуток в осуществлении репродуктивной функции. Научный интерес к ХЭ возрастает с каждым годом, так как приводит к нарушению менструального цикла и имплантационной способности и, как следствие, к бесплодию, привычному невынашиванию беременности, провальных попыток ЭКО. Учитывая данные осложнения, распространенность ХЭ составляет более 70-80%, что делает эту проблему действительно социально значимой [5, 6, 7].

Эндометрий является уникальной тканью, подвергающейся ежемесячным циклическим изменениям, приводящим к менструации, пролиферации, секреции и децидуализации под влиянием стероидов яичников. Эндометрий содержит большое разнообразие иммунокомпетентных клеток, естественных киллеров (НК), макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов, состав и плотность которых периодически колеблется [8].

ХЭ является клинико-морфологическим заболеванием с рядом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного характера, который приводит к нарушению его циклической нормальной трансформации, рецептивности эндометриальной ткани и развитию бесплодия, отличается длительным и малосимптомным течением и требует тщательной диагностики и лечения у женщин с патологией репродуктивной функции [3, 4]. ХЭ — это локализованное воспаление слизистой оболочки эндометрия с наличием отека, повышенной плотностью стромальных клеток, созреванием между эпителиоцитами и фибробластами стромы, а также наличием плазмноклеточно-инфильтрата в строме [10]. Эти изменения на уровне микроокружения эндометрия могут влиять на восприимчивость эндометрия [11].

На сегодняшний день имеется множество исследований, доказывающих, что факторами риска возникновения ХЭ являются воспалительные заболевания органов малого таза, инвазивные вмешательства в полость матки (раздельно-диагностические выскабливания полости матки после абортов, выкидышей и неразвивающихся беременностей и др., аспирационная биопсия ткани эндометрия, введение внутриматочной спирали, гистеросальпингография, гистероскопия и т. д.), инфекционные процессы органов малого таза как специфические, так и неспецифические (сальпингиты, оофориты, сальпингооофориты и т. д.), наличие инородных тел, подслизистых миом, полипозных образований, участки задержанных продуктов зачатия, неполного аборта, оперативные вмешательства на органах малого таза, такие как кесарево сечение, субмукозная миомэктомия и др. [8, 9].

Однако стоит отметить, что существенная роль принадлежит все же микробному элементу, вызывающему ХЭ. Микробиотопы эндометрия ха-

рактеризуются преобладанием микробных ассоциаций, что существенно снижает в свою очередь эффективность проводимой терапии [10, 11, 12].

Наиболее частыми инфекционными агентами являются обычные бактерии, часто встречающиеся в мочеполювой области. Повреждающие агенты непрерывно персистируют в полости матки, вызывая повреждения, что способствует формированию патологического ответа на беременность, а именно приводят к нарушениям процессов имплантации плодного яйца, плацентации, инвазии и формирования хориона, что в последующем формирует бесплодие и невынашивание беременности [13, 14, 15].

Эндометриопатия, которая имеет место при хроническом воспалительном процессе, может быть вызвана большим количеством инфекционных ассоциаций, но чаще всего этиология ХЭ остается неизвестной, так как характеризуется отсутствием специфической микрофлоры (в такой ситуации используют термин «неспецифический ХЭ») и, соответственно, применяется эмпирическая антибактериальная терапия [16, 17]. В свою очередь специфический ХЭ бывает бактериальный, хламидийный, вирусный, микоплазменный, протозойный, грибковый, паразитарный и саркоидоз. По данным отечественных ученых, по клинике бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии сопровождается ассоциацией облигатно-анаэробных микроорганизмов, условно-патогенной флоры и вирусов [18].

Исследования Л.А. Сеидовой, С.Г. Перминовой, Т.А. Демура наглядно продемонстрировали, что ряд инфекций, найденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при диагностике материала из цервикального канала и полости матки у пациенток, страдающих ХЭ, распределялся следующим образом: уреоплазма — до 40%, генитальный герпес — до 35%, цитомегаловирус (ЦМВ) — до 19%, хламидии — до 15%, микоплазма — до 12% [19]. Данные научно-исследовательской работы профессора Н.В. Зароченцевой, А.К. Аршакян показали, что генитальный герпес выделен у почти 70% пациенток, вирус папилломы человека — до 55%, цитомегаловирус — до 40%, вирус Эпштейна-Барра — около 20%, кандиды — до 60%, хламидии — до 4%, бактериальный вагиноз — до 40%, уреоплазма — до 16%, микоплазма — до 25% [20]. В свою очередь ученый Е. Cicinelli и соавт. выявили возбудителя воспаления лишь у 48 (77%) из 62 пациенток с ХЭ: в 34 случаях из 49 преобладали бактерии (Str. Agalactiae, E. Coli, Ent. Faecalis и др.) — 70,7%, хламидии — в 5 (8,6%) случаях, а микоплазмы и уреоплазмы были выявлены в 14 (29,6%) случаях. Рост условно-патогенной микрофлоры в биоптате эндометрия у пациенток группы контроля не выявлен. ЦМВ выявлен в 2,5% случаев [19].

В некоторых районах мира, в частности в Республике Дагестан, широко распространены микобактерии туберкулеза, являющиеся основной причиной бесплодия (40-75% случаев), вызывая несостоятельность имплантации из-за изменения иммунного ответа на уровне эндометриальной ткани, гормональных изменений и высвобождения антифосфолипидных антител [22].

Сегодня общепризнано, что матка не является стерильной полостью и что присутствие микроорганизмов не равнозначно воспалению [23]. Бессимптомное присутствие бактерий в полости эндометрия в трансцервикальных образцах или

культурах, полученных в образцах после гистерэктомии, было сообщено несколькими исследователями [24, 25]. В последнее время метагеномика, исследуя гипервариабельные области генов рибосомной 16S рРНК, позволяет определить родовой порядок и виды бактерий, что приводит к подтверждению наличия до 12 различных типов бактерий в 95% биопсий эндометрия, выполненных у пациенток, перенесших гистерэктомию по нераковым показаниям [26]. O. Bougie et al. [27] представляют данные, свидетельствующие о том, что эндометрий постоянно подвергается воздействию бактерий из половых путей. Поэтому наличие патологии также определяется взаимодействием инфекционного агента с микроокружением эндометрия [28].

Персистенция микробного агента в виде инфекции в маточной полости приводит к нарушению стадии регенерации, тканевого обмена веществ, и как итог в эндометрии подключаются вторичные повреждения в виде нарушений кровотока ткани эндометрия, что в свою очередь приводит к ишемическим процессам и гипоксии ткани [35]. Затяжное наличие в ткани инфекционного провокатора при хроническом течении воспаления способствует непрерывному антигенному раздражению. Как известно, стерильность эндометрия в норме обеспечивает цервикальная слизь с факторами защиты в цервикальном канале, в связи с периодическим отторжением функционального слоя, эту функцию в полости матки выполняет эндометрий. Однако при ХЭ воспалительные изменения наблюдаются и в базальном слое эндометрия, из-за чего он и утрачивает данную барьерную функцию [21].

Нарушенный процесс стадий десквамации и регенерации функционального слоя эндометрия и изменение микроциркуляции его приводит к нарушению менструаций (гиперполименореей / гипомеменореей), перименструальным кровянистым выделениям, дисменореей, диспареунии и болевому синдрому [22]. Как отмечено выше, специфических клинических симптомов ХЭ не имеет, но ключевой симптом заболевания — это перименструальные кровяные выделения, которые отмечают почти все пациентки. Особое внимание хотелось бы обратить и на неспецифические клинические симптомы ХЭ, такие как тазовая боль, аномальное маточное кровотечение, диспареуния, выделения из влагалища, вагинит, рецидивирующий цистит и умеренный желудочно-кишечный дискомфорт [12]. Неспецифическое качество симптомов и важность выполнения биопсии эндометрия для подтверждения диагноза ХЭ затрудняют оценку распространенности этого состояния [47].

К сожалению, на сегодняшний день диагностика ХЭ представляет собой сложную задачу для практикующего гинеколога в связи с отсутствием клинических ключевых симптомов, отсутствием адекватности диагностических процедур. Клинические проявления ХЭ, такие как тазовая боль, выделения из влагалища, диспареуния и аномальные вагинальные кровотечения, неспецифичны и у 25% пациентов ХЭ протекают бессимптомно [37]. Более того, маркеры воспаления периферической крови, такие как С-реактивный белок (СРБ), лейкоцитоз, лептин и ИЛ-6, не предсказывают наличие ХЭ [8], все это приводит к отсутствию или отсроченному началу лечения, необоснованному назначению антибактериальной терапии и формированию антибиотикорезистентности [24].

Следует отметить, что по результату ряда исследований, диагностические мероприятия в отношении выявления ХЭ зависят от анализа таких данных, как анамнез заболевания, симптомы клинические, использование метода ПЦР (из цервикального канала, полости матки), микроскопия мазков из влагалища, шейки матки, уретры, посевов на условно-патогенную флору и иммуногистохимии [25]. С целью диагностики часто применяется пайпель-биопсия эндометрия, данная диагностическая методика нивелирует контакт со средой влагалища [46].

Определенная роль в диагностике ХЭ принадлежит трансвагинальному ультразвуковому исследованию органов малого таза с доплерографией на 5/7 день цикла и 22/25 дни цикла. Еще в 1993 году В.Н. Демидовым были разработаны эхографические критерии, являющиеся главными диагностическими маркерами ХЭ: неровный контур эндометрия и шероховатая линия спирального эндометрия передне- и задней стенок полости матки, наличие в маточной полости пузырей газа, в зоне базального слоя ткани эндометрия — гиперэхогенные включения, спайки / синехии в виде изо- или гиперэхогенного образования в полости матки (известный в литературе синдром Ашермана), в субэндометриальном слое миометрия — диффузно-очаговые и кистозные изменения, также расширение вен в данном слое больше трех миллиметров, а параметрия — больше пяти миллиметров, изменения толщины и повышение эхогенности эндометрия в стадию пролиферации, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения микроциркуляции, атрофия эндометрия при затяжном процессе, неоднородная эхоструктура эндометрия, причем отмечается наличие нескольких из перечисленных диагностических признаков. Важно отметить, что нарушение гемодинамики в артериях матки, а именно увеличение систоло-диастолического отношения является одним из существенных признаков воспалительного процесса в матке [45].

Было проведено достаточное количество исследований, в результате которых определена связь между выраженностью микрососудистых нарушений со степенью истончения М-Эхо, а именно снижение визуализации артериол (базальных и спиральных артерий) и высокой резистентности кровотока при показателях М-эхо менее семи миллиметров в сосудах матки. В ходе разработок альтернативных методов диагностики ХЭ на 5-7-е сутки после овуляции в ожидаемое окно имплантации проводили ультразвуковое исследование с доплерографией. В итоге у пациенток без ХЭ кровотока не был нарушен (78,5%), а у пациенток, страдающих ХЭ, доплерография выявила нарушение кровотока (43,7% случаев), преобладало уменьшение кровотока в базальных артериях в 54,5% [26].

Золотым стандартом диагностики хронического эндометрита является гистероскопическое исследование. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита составляет 96%, а УЗИ — только 75%. Доминированием данного метода является возможность осмотра полости матки и получения соскоба эндометрия для последующей гистологии [20, 21]. Визуализация полости матки помогает определить изменения в полости матки, точно удалить патологические ткани, что играет существенную роль

для пациенток, планирующих беременность. При ХЭ гистероскопическая картина характеризуется неравномерной толщиной ткани эндометрия (31%), полипами (31,5%), неравномерной окраской и гиперемией слизистой оболочки (22,2% и 12,9%), внутриматочными синехиями (5%), также отражается в виде локальной или диффузной гиперемии с центрально расположенными белесоватыми очагами [28]. В случае гипер- и гипопластического вариантов ХЭ с подозрительных участков берется материал с целью исследования морфологии, либо производится выскабливание полости матки [29].

В диагностике ХЭ общепринятым золотым стандартом является гистологическое исследование материала ткани эндометрия на 7-10-ый день менструального цикла, в момент, когда участок отторжения функционального слоя избавился от «некротизированного» эпителия [30]. Морфологическими маркерами ХЭ являются фиброз стромы, плазматические клетки, склероз спиральных артерий, воспалительные инфильтраты в виде «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое и во всех отделах функциональной зоны эндометрия. Однако основным маркером ХЭ является наличие плазматических клеток. У пациенток же с ХЭ аутоиммунного характера при гистероскопии выявляются отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки в связи с повреждением рецепторного аппарата гранулоцитов, существенное угнетение тканевых протективных иммунных реакций, скопление лимфоцитов в виде очагов по типу «лимфоидных фолликулов», фиброз стромы и, в последующем, атрофия. Правда их гистологическая идентификация иногда затруднена наличием мононуклеарной клеточной инфильтрации, митоза и пролиферации стромальных клеток, плазматическим появлением стромальных клеток (фибробластов и мононуклеарных клеток) или децидуальной трансформацией эндометрия в позднюю секреторную фазу [44].

Исследования последних лет позволили получить дополнительные сведения и знания в области морфофункционального состояния имплантационного эндометрия. Иммуногистохимические, молекулярно-генетические, а также гистологические маркеры — гены NOX (NOXA10, NOXA11), интерлейкины-6,11, стероидные гормоны, пиноподии, ростовые факторы — играют существенную роль в установлении полноценного «окна имплантации» [31].

Предполагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности эндометриальных пиноподий. Отмечено, что именно в месте образования пиноподий и происходят опознавательные взаимодействия между эмбрионом и эндометрием. По мнению большинства исследователей, наличие пиноподий служит благоприятным прогностическим сигналом рецептивности эндометрия в максимальном отношении [32]. Однако до оценки морфологии ткани эндометрия необходимо удостовериться в отсутствии воспалительного процесса в острой стадии в полости матки и гормональной дисфункции, так как имплантационная способность эндометрия нивелирована, возможно, за счет нарушения рецептивности ткани эндометрия из-за изменения экспрессии генов при воспалительном процессе в стадии хронизации [42].

Во время естественного «нормального» менструального цикла в ткани эндометрия происходит ряд изменений: циклических, морфологических, а также биологических, которые необходимы для формирования рецептивности эндометрия, а рецептивность — это залог процесса имплантации. В свою очередь, как известно, гормонально-зависимой тканью является эндометрий, разделяющийся на слои, — базальный и функциональный. Последний является высокочувствительным и восприимчивым к воздействию таких гормонов, как эстроген, прогестерон и андрогены. И тут на фоне ХЭ происходят изменения в местном иммунитете: локально происходит резкая активация клеточных и гуморальных процессов воспаления, усиливается инфильтрация ткани эндометрия лейкоцитами, повышается титр аутоантител к собственным тканям в результате изменения антигенной структуры клеток. По оценке местного иммунитета было проведено интересное исследование [36], в котором достаточно наглядно продемонстрирована интенсивность воспалительного процесса в ткани эндометрия на фоне ХЭ. Плазматических клеток и макрофагов в эндометрии в два раза превышало, по итогам проведенной работы [38], по отношению к таким же показателям у здоровых пациенток, причем более чем в четыре раза уровни экспрессии в макрофагах превышали показатели в группе контроля. Интересно, что значительно изменилось и клеточное депо при иммунном фенотипировании клеток ткани эндометрия: повысилось общее количество Т-лимфоцитов, увеличилось число моноцитов / макрофагов, а также выявлен рост больших гранулярных лимфоцитов. Превысил более чем в два раза и показатель контроля экспрессии эпидермального фактора роста, стимулирующего пролиферацию клеток эпителия стромы и эндотелиальной стенки сосудов. В итоге по уровню экспрессии рецепторов, изучаемый железистый эпителий ткани эндометрия должен был соответствовать стадии секреции цикла, а по данным гистологии соответствовал пролиферативной стадии [34]. Однако при ХЭ повышена не только стадия пролиферации клеток ткани эндометрия, но и апоптоз (гибель клеток, генетически детерминированная), при этом гармонию между данными процессами поддерживает тканевой обмен веществ, контролируя преобладание одного из них. Развитие при ХЭ патологической пролиферации эндометрия или атрофии ткани эндометрия возможно при нарушении баланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток [41].

Внимание репродуктологов направлено к периоду имплантационного окна, связанного непосредственно, как уже описано выше, с состоянием ткани эндометрия, а для характеристики состояния эндометрия в этот период ученый А. Psychoyos предложил впервые использовать такой термин, как «рецептивность» эндометрия [39]. При ХЭ нарушается его рецептивность за счет присутствия в эндометрии патогенных микроорганизмов, что приводит к срыву процессов имплантации и развитию патологических вариантов. По данным многих авторов, необходимым этапом для осуществления имплантации является аппозиция — это основа для синхронного созревания эндометрия и развития эмбриона в присутствии факторов роста, простагландинов, молекул адгезии, компонентов межклеточного вещества. В то же время имплантация представляет собой физиологический процесс с участием медиаторов воспале-

ния: лейкоцитов, цитокинов и других эндометриальных факторов. Все эти клетки и их медиаторы играют существенную роль в регуляции иммунного ответа и роста трофобласта. Затем идет этап адгезии — формирование функциональных связей между мембранами клеток трофобласта и эпителия полости матки в месте внедрения эмбриона [33]. Крайний этап — это инвазия трофобласта между эпителиальными клетками и его прорастание в строму базального уровня, приводящего к децидуальной трансформации клеточного компонента. Наличие ХЭ может изменить восприимчивость эндометрия, создавая неадекватное микроокружение, которое препятствует нормальной имплантации. В частности, последние данные [4, 9] предполагают, что эндометрий одной трети бесплодных пациенток, страдающих ХЭ, экспрессирует высокий уровень рецептора эстрогена и прогестерона. В своем исследовании ученый Е.А. Михнина (2009 г.) и соавт. продемонстрировали снижение чувствительности ткани эндометрия к гормону прогестерона на фоне ХЭ, что может быть возможным механизмом нарушения репродуктивной функции эндометрия, и это нашло свое подтверждение и в ряде других работ [7, 9].

Однозначно акцент многих исследователей был сделан и на ангиогенез — фундаментальный механизм в формировании рецептивности, процесс образования новых кровеносных сосудов, составляющий функциональную подготовку эндометриальной ткани и его готовность к имплантации, ведь именно эндометрий есть основная структура в реализации процесса имплантации, что в свою очередь является сложным процессом взаимообмена между плодным яйцом и клетками ткани эндометрия [48]. По данным ряда зарубежных авторов, у пациенток с ХЭ расстройство рецептивности эндометрия включает повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, резкое снижение экспрессии лейкоингибирующего фактора в четыре раза, что существенно ухудшает рецептивность ткани эндометрия и приводит к провальной имплантации. Нормальный рост сосудистой сети обеспечивает полноценную плацентацию, за счет чего и происходит качественная транспортировка питательных веществ, кислорода к эмбриону, а также защитная функция [49]. Для ХЭ характерное выраженное нарушение взаимодействий между клетками, поражение экстрацеллюлярного матрикса, преобладание именно незрелого коллагена (III тип), существенное усиление апоптоза клеток в поверхностных структурах ткани эндометрия, склероз стромы вокруг сосудов, дисфункция архитектоники сосудистой ткани, нарушение гормональных рецепторов, высокие уровни провоспа-

лительных цитокинов и в итоге ишемия ткани — все это способствует выраженному снижению «рецептивности» ткани эндометрия и приводит к созданию условий, в которых «нормальные» имплантация и плацентация не представляются возможными [43].

Но на сегодняшний день до сих пор отсутствует маркер той самой «рецептивности» эндометрия, чтобы использовать его в практике врача для анализа непосредственно степени поражения ткани эндометрия [40]. В научной же литературе продолжается дальнейшая дискуссия и изучение рецепторного аппарата эндометрия, активное изучение влияния различных патологических процессов в эндометрии на данное его свойство у пациенток с невынашиванием беременности, неразвивающейся беременностью, провальными попытками ЭКО [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения и совершенствования проблемы диагностики и лечения инфекционно-зависимого ХЭ. С позиции репродуктологии ХЭ представлен клинически значимой единицей, учитывая существенный рост диагноза ХЭ с каждым годом, что приводит к бесплодию, привычному невынашиванию беременности, неудачным попыткам ЭКО, что делает проблему социально значимой.

Гистероскопия в руках экспертов может считаться хорошим инструментом в сочетании с гистологией для диагностики ХЭ. Тем не менее, консенсус в отношении строгих критериев является обязательным для постановки диагноза в сочетании иммуногистохимии с традиционной гистологией. Наконец, будущие исследования должны быть направлены на пересмотр минимального объема биопсии и количества плазматических клеток, необходимых для диагностики.

Метагеномика и лучшее понимание микробиоты репродуктивного тракта позволят исследователям разработать методы лечения, направленные не только на устранение патогенной флоры, но и на создание флоры, благоприятствующей репродуктивному успеху.

Существует реальная необходимость дальнейшего изучения особенностей этиологии и патогенеза ХЭ с целью улучшения представления течения воспалительного процесса и усовершенствования методов терапии и профилактики данного заболевания, улучшая тем самым рецептивность ткани эндометрия, его имплантационную способность и реализацию репродуктивной функции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Летяева О. И., Зиганшин О. Р., Абрамовских О. С. Терапия рецидивирующих урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста // Врач. М., 2016. – № 1. – С.77-81.
2. Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Воропева Е. Е. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки полости матки при хроническом эндометрите // Научная медицина. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 25. – С.127-131.
3. Алборов, Д. К. Дифференцированная этапная медицинская реабилитация женщин с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции : дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2018. – 141 с.
4. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 144 с.
5. Кабулова И. В., Гасиева М. А., Хашхожева А. С. Эффективность комплексной реабилитационной терапии после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах // Вестник РГМУ : Материалы II Междунар. конф. молодых ученых «Современные вопросы акушерства и гинекологии». – М., 2008. – С. 93–94.
6. Побединский Н. М., Балтуцкая О. И., Омеляненко А. И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Аку-

шерство и гинекология. М., 2000. – № 3. – С. 5–8.

7. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абакарова П. Р. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : Литтера, 2007. – 994 с.
8. Гомболевская Н. А., Марченко Л. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита: обзор литературы // Проблемы репродукции. – М., 2012. – Т.18. – № 1. – С.42-46.
9. Михнина, Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 31 с.
10. Петров, Ю. А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. – 2011 – № 11 (часть 3). – С. 563–565.
11. Петров Ю. А., Сидеропулос Н. Х. Эффективность комплексной терапии в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2011. – С. 149.
12. Цаллагова Л. В., Кабулова И. В., Мирзаева Л. М. Использование электротерапии в комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : Матер. трудов XX, юбилейн. междунар. конгресса / Под ред. Л. В. Адамян. – М., 2007. – С. 311–313.
13. Бессмертная В. С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием // Архив патологии. – 2008. – № 4. – С. 31–34.
14. Петров, Ю. А. Реализация репродуктивной функции после лечения хронического эндометрита // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2012. – С. 140–141.
15. Радзинский В. Е., Петров Ю. А., Полина М. Л. Хронический эндометрит в современной перспективе // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. № 1. – С. 178–181.
16. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / Cicinelli E., Malleo M., Tinelli R. et al. // Reproductive Sciences. – 2014. – Vol. 21 (5). – P.640-647.
17. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli M. Matteo R. Tinelli A. et al. // Human reproduction. – 2015. – Vol. 30. – № 2. – P. 323-330.
18. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues // Microbes Infect. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 173-183.
19. Сеидова Л. А., Перминова С. Г., Демура Т. А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала // Акушерство и гинекология. – М., 2015. – № 5. – С. 74-79.
20. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Зароченцева Н. В., Аршакян А. К., Меньшикова Н. С., Титченко Ю. П. // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2013. – № 5. – С.21-27.
21. Перспективы использования комплексной оценки клиноморфологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом / Манухин И. Б., Акуленко Л. В., Мачарашвили Т. К., Ибрагимова Э. О. // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 72-76.
22. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol. 66. – № 5. – P. 410-415.
23. Шуршалина А. В., Демура Т. А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акушерство и гинекология. М., 2011. – № 7. – С. 9-13.
24. Кравченко П. Н., Олейник Е. К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2013. – № 3. – С.18-29.
25. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. R. Guglielmino et al. // American journal of reproductive immunology. – 2013. – Vol. 69. – № 5. – P. 509-517.
26. Рудакова Е. Б., Давыдов П. В., Давыдов В. В. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С.23-27.
27. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting / Bougie O., Lortie K., Shenassa H. et al. // J.Minim.Invasive. Gynecol. – 2015. – Vol. 22 (3). – P. 446-450.
28. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий // Научно-практический медицинский журнал лечение и профилактика. – 2013. – № 2. – С. 59-64.
29. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом / Гайдарова А. Х., Самарина Е. А., Кульчицкая Д. Б., и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 80-83.
30. Гаджиева, Ф. Р. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза // Проблемы репродукции. – М., 2010. – Т.16. – № 5. – С. 85-87.
31. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы : дис. ... док. биол. наук. – М., 2014. – 249 с.
32. Fatemi, H. M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity // Reproductive biomedicine. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 530-538.
33. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2013. – № 1. – С.34-38.
34. Robbins G. R., Wen H., Ting J. P-Y. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases // Mol. Cell. – 2014. Vol. 54. № 2. P. 297-308.
35. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Левиашвили М. М., Демура Т. А., Мишиева Н. Г. и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 65-69.
36. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н., Коваленко М. А. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 1. – С. 15-25.
37. C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 101. – № 1. – P. 242-247.
38. Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Пальченко Н. А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (Обзор литературы) // Проблемы Репродукции. – М., 2013. – Т. 19. – № 4. – С.51-59.
39. Psychoyos, A. Scanning electron microscopy of the surface of the rat uterine epithelium during delayed implantation // Journal of reproduction and fertility. – 1971. – Vol. 26. – № 1. – P. 137-138.
40. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity // Reproductive biomedicine. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 497-505.

41. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Laganà A. S., Vitagliano A., Noventa M. et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2018; 298(4):675–684.
42. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Vitagliano A., Noventa M., Saccone G. et al. // Fertil Steril. – 2018; 109(1):84–96.
43. Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference / Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M. et al. // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2018; 47(1):33–34.
44. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis / Cozzolino M., Vitagliano A., Di Giovanni M. V. et al. // Reprod Biomed Online. – 2018; 36(5):524–542.
45. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K. et al. // Am J Reprod Immunol. – 2016; 75(1):13–22.
46. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(–) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? / Kitaya K., Yamaguchi T., Yasuo T. et al. // J Reprod Immunol. – 2007; 76(1–2):45–53.
47. Michels T. C. Chronic endometritis // Am Fam Physician. – 1995; 52(1):217–222.
48. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Meyn L. A. et al. // Obstet Gynecol. – 2012; 120(1):37–43.
49. Greenwood S. M., Moran J. J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations // Obstet Gynecol. – 1981; 58(2):176–184.
50. Farooki, M. A. Epidemiology and pathology of chronic endometritis // Int Surg. – 1967; 48(6):566–573.
51. Polisseni F., Bambirra E. A., Camargos A. F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol Obstet Invest. 2003; 55(4):205–210.

Сведения об авторах

А. Э. Эседова — доктор медицинских наук, профессор
 М. А. Идрисова — кандидат медицинских наук
 А. М. Гаджиева — аспирант

Information about the authors

A. E. Esedova — Doctor of Science (Medicine), Professor
 M. A. Idrisova — MD
 A. M. Gadzhieva — Postgraduate student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 21.09.2021; одобрена после рецензирования 29.09.2021;
 принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 21.09.2021; approved after reviewing 29.09.2021;
 accepted for publication 08.11.2021.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 5. С. 90-97.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 5. P. 90-97

Обзор литературы
УДК: 616.441:613.648.4
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-5-90-97

РАЗВИТИЕ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Лариса Дмитриевна Гордиенко ¹, Татьяна Петровна Киселева ²,
Иван Иванович Гордиенко ³, Наталья Александровна Цап ⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹ larissa_gordienko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9807-6745>

² kistapet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3960-5096>

³ ivan-gordienko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

⁴ tsapna-ekat@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Аннотация

Введение. Рассмотрены вопросы воздействия ионизирующего излучения и радиации на организм медицинского персонала. **Материалы и методы.** Проанализировано 50 современных источников. Показана актуальность исследования постоянного, длительного по времени влияния низких доз радиации ввиду возрастания применения источников ионизирующего излучения в различных областях научной и практической деятельности человека, в том числе в медицине. **Результаты и обсуждение.** Благодаря анализу многочисленных литературных данных выявлено, что оперирующие врачи, сталкивающиеся в своей работе с источниками ионизирующей радиации, часто не имеют достаточного уровня защиты ткани щитовидной железы от излучения. Выявлено, что подавляющее большинство исследований, освещающих тиреоидную патологию у медицинского персонала, работающего с рентгеновскими лучами, направлено на выявление рисков именно рака щитовидной железы и не учитывает патологию неопухолевого генеза. Проанализированы данные научных публикаций, позволяющих сделать вывод об эффектах хронического воздействия ионизирующего излучения, а именно рентген-лучей, в малых дозах на ткани щитовидной железы с морфологической и функциональной точки зрения. **Заключение.** Установлено на основании анализа данных экспериментальных исследований, что под влиянием низкодозированного рентгеновского излучения происходит разобщение межклеточных контактов тиреоцитов, что может приводить к снижению синтеза тиреоидных гормонов и, как следствие, к развитию гипотиреоза.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, щитовидная железа, медицинские работники.

Для цитирования: Развитие тиреоидной патологии у медицинских работников при хроническом воздействии ионизирующего излучения в малых дозах / Л. Д. Гордиенко, Т. П. Киселева, И. И. Гордиенко, Н. А. Цап // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 90-97. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-90-97>.

@ Гордиенко Л.Д., Киселева Т. П., Гордиенко И.И., Цап Н.А., 2021

DEVELOPMENT OF THYROID PATHOLOGY IN MEDICAL WORKERS WITH CHRONIC EXPOSURE TO LOW DOSES IONIZING RADIATIONLarisa D. Gordienko ¹, Tat'jana P. Kiseleva ², Ivan I. Gordienko ³, Natal'ja A. Tsap ⁴¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ larissa_gordienko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9807-6745>² kistapet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3960-5096>³ ivan-gordienko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>⁴ tsapna-ekat@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>**Abstract**

Introduction. The literature review deals with the effects of ionizing radiation and radiation on the body of medical personnel. **Materials and methods.** 50 actual sources were analyzed. The relevance of the study of the constant, long-term influence of low doses of radiation is shown, in view of the increasing use of sources of ionizing radiation in various fields of scientific and practical human activity, including medicine. **Results.** Thanks to the analysis of numerous literature data, it was revealed that operating doctors, who are faced in their work with sources of ionizing radiation, often do not have a sufficient level of protection of the thyroid tissue from radiation. It was revealed that the overwhelming majority of studies highlighting thyroid pathology in medical personnel working with X-rays are aimed at identifying the risks of thyroid cancer and does not take into account the pathology of non-tumor genesis. Analyzed the data of scientific publications, allowing to draw a conclusion about the effects of chronic exposure to ionizing radiation, namely X-rays, in low doses on the thyroid tissue from a morphological and functional point of view. **Discussion.** It was established on the basis of the analysis of experimental data that under the influence of low-dose X-ray radiation, the intercellular contacts of thyrocytes are disconnected, which can lead to a decrease in the synthesis of thyroid hormones and, as a consequence, to the development of hypothyroidism. **Conclusion.** Based on the analysis of the experimental data, it has been established that under the influence of low-dose X-rays there is a disconnection of intercellular contacts of thyrocytes, which may lead to a decrease in the synthesis of thyroid hormones and, consequently, to the development of hypothyroidism.

Keywords: ionizing radiation, thyroid gland, medical professionals.

For citation:

Development of thyroid pathology in medical workers with chronic exposure to low doses of ionizing radiation / L. D. Gordienko, T. P. Kiseleva, I. I. Gordienko, N. A. Tsap // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 90-97. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-90-97>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в здравоохранении большая роль отводится профилактике и раннему выявлению заболеваний, в том числе и профессионально обусловленных. Активно продвигается диспансеризация населения и скрининги, что позволяет улучшать качество оказываемой медицинской помощи и, как следствие, увеличивать среднюю продолжительность жизни. В связи с этим все большую актуальность в последние годы обретают исследования, направленные на изучение эпидемиологии профессиональной заболеваемости.

Медицинские работники являются одной из наиболее крупных профессиональных групп, подверженной воздействию сразу нескольких факторов риска. В России, по статистическим данным, численность врачей в 2017 г. составила 698 тысяч человек, среднего медицинского персонала — 1525 тысяч [1]. Как сообщает Ермолина Т.А. и соавторы [2], сотрудники здравоохранения, в том числе средний медперсонал, занимают 5 место по распространенности профзаболеваний. Показано, что уровень смертности у медицинских работников младше 50 лет в среднем на 32% выше, чем у лиц того же возраста, не относящихся к данной сфере деятельности. Стоит отметить, что у оперирующих врачей эта цифра достигает 40%. Несмо-

тря на то, что фактическая выявляемость профзаболеваний не превышает 10% от их общего числа, фактическая распространенность профессиональной патологии у врачей и медицинских сестер намного выше, чем это представлено в официальной статистике [3]. Возможными причинами могут являться особенности профессиональной деятельности, ведь многие врачи получают медицинскую помощь по месту работы у своих коллег или вовсе назначают себе лечение самостоятельно, как результат — получаемые статистические данные об уровне заболеваемости медиков оказываются заведомо ниже.

Как и в других сферах деятельности, специалисты в области здравоохранения при исполнении профессиональных обязанностей подвергаются воздействию неблагоприятных факторов производственной среды. Обычно такие факторы подразделяются в зависимости от природы их происхождения на следующие категории: химические (к ним относят высокоактивные лекарственные препараты, средства для наркоза, цитостатики и т. д.), биологические (патогенные микроорганизмы, в том числе вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита В и С, устойчивые к антибактериальным препаратам бактерии), физические (лазерное, ионизирующее и неионизирующее излучения, шум, вибрация и т. д.) и нервно-эмоци-

ональные (эмоциональное и интеллектуальное напряжение, сменная работа, приводящая к нарушению биологических ритмов и т. д.) [4, 5].

В связи с увеличением количества лучевых диагностических и лечебных мероприятий возрастает актуальность изучения роли воздействия физических вредных производственных факторов в развитии профессиональной патологии у медицинского персонала. Особый интерес представляют различные виды ионизирующей радиации, источником которой для врачей и медсестер чаще всего являются аппараты для рентген-диагностики.

Принято полагать, что медицинский персонал, не относящийся к непосредственной работе с рентгеновскими аппаратами, менее подвержен воздействию рентгеновского излучения во время проведения диагностических и лечебных процедур ввиду применения ограничительных профилактических мероприятий. Но данные многочисленных исследований показывают, что воздействию рентгеновских лучей подвержены не только сотрудники рентген-кабинетов, но и оперирующие врачи, использующие в своей практике многоканальные телевизионные установки для рентгенохирургических вмешательств. При этом наибольшему облучению подвержены травматологи-ортопеды, работа которых невозможна без рентгенологического контроля [6, 7, 8].

Опасность воздействия ионизирующего излучения (ИИ) на организм человека была неоднократно доказана влиянием техногенных катастроф, профессиональными изменениями здоровья у сотрудников атомных электростанций [9, 10, 11]. В исследовании, проведенном Yurt A. (2014), было показано, что различные виды ионизирующего излучения, в том числе рентгеновского, могут привести к местным лучевым повреждениям или лучевой болезни, к гипоталамическому, астеническому или астеноневрогенному синдрому [12].

Эндокринная система при облучении работает как одно из адаптационных, координирующих звеньев, выступающих в функциональном трио с нервной и иммунной системами. По общепринятому положению все эндокринные железы подвержены повреждению при радиационном воздействии, но в разной степени. Наиболее чувствительны к облучению гипофиз, щитовидная железа и половые железы [13, 14, 15].

Особенности ответа тканей ЩЖ на облучение ионизирующей радиацией с разными дозами и экспозицией неоднократно доказывались данными многочисленных исследований, в которых осуществлялась оценка состояния функции ЩЖ у ликвидаторов Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), жителей региона Семипалатинского ядерного испытательного полигона (СИЯП) и других территорий, где имела место та или иная техногенная радиационная катастрофа [9, 10]. Так, было показано, что риски возникновения РЩЖ выше у населения, проживающего на загрязненных после аварии на ЧАЭС территориях РФ (Брянская, Калужская, Тульская, Орловская области), при этом большему риску подвержена та группа населения, у которой облучение пришлось на возрастной период от 0 до 14 лет [11].

Однако стоит отметить, что в практической деятельности современного врача имеет место краткосрочное воздействие малых доз ионизирующего излучения, но в постоянном режиме. Поэтому научный интерес вызывает изучение патогенеза

развития тиреоидной патологии у медицинских работников, индуцированный именно хроническим воздействием радиации в малых дозах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение поиска релевантных и актуальных научных публикаций осуществлялось с использованием наиболее распространенных баз данных доказательной медицины, таких как Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, а также в электронных научных библиотеках (CyberLinka, e-library) и в специализированной поисковой системе Google Scholar. Для оптимизации поиска были обозначены следующие критерии: исследования, опубликованные на английском, русском, немецком, украинском языках. Преимущество отдавалось новым исследованиям, выполненным после 2015 года, при этом принимались во внимание данные крупных научных трудов, подходящих для обзора и опубликованных ранее.

При проведении поиска подходящих публикаций отдавалось предпочтение исследованиям высокого методологического качества: мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям, также принимались во внимание публикации результатов научных исследований с дизайном «случай-контроль» и поперечные одномоментные наблюдения [16, 17].

Ключевыми словами для поиска служили ионизирующее излучение и функция щитовидной железы, влияние рентгеновского излучения на организм, рентгеновское излучение и функция щитовидной железы, ионизирующее излучение в медицине, радиационно-индуцируемые заболевания у медицинских работников, x-ray and thyroid, thyroid gland, x-ray, medical staff, radiation and health of medical personnel.

Всего было найдено 106 литературных источников, соответствующих выбранным ключевым словам, из которых для последующего анализа были отобраны 51: отсеивались исследования, в которых оценивались риски тиреоидной патологии у пациентов, а не у медицинского персонала, изучалась вероятность возникновения патологии других органов и систем у медицинских работников под воздействием рентгеновского излучения, а также исследования низкого методологического качества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ионизирующее излучение в работе медицинского персонала

Рентгеновское излучение, как сообщает Комлева Ю. В. и соавторы [18], считается одной из самых распространенных причин развития лейкоза, рака кожи и лучевой катаракты у медицинского персонала. Несмотря на то, что в последнее время активно проводится изучение роли медицинского облучения как на пациентов, так и на врачей, имеющиеся литературные данные о последствиях воздействия ионизирующей радиации в медицинской практике остаются достаточно противоречивыми и немногочисленными.

На сегодняшний день для населения, работающего с источниками ионизирующего излучения, используются следующие меры защиты от радиации: защита расстоянием, временем, экранированием (экраны и средства индивидуальной защиты (СИЗ), содержащие тяжелые металлы) и химическая. В здравоохранении наиболее часто используется защита расстоянием и экранирова-

нием. Примером может служить исключение нахождения врача в момент исследования в одном помещении с источником ионизирующего излучения или использование просвинцованных фартуков и воротников при наличии необходимости быть в момент исследования непосредственно рядом с пациентом (в операционной) [19].

Согласно правилам СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности» НРБ-99/2009 от 07 июля 2009 года, нормы облучения для хирургов такие же, как и для населения в целом, и составляют 1 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв в год [20].

В исследовании, проведенном в 2015 году Saeman M.R. и соавторами [21], было установлено, что среднее время использования рентген-установки за одну операцию составляет 12,8 секунды, при этом среднегодовое время хирурга, проведенное под воздействием рентгеновских лучей, составляет 15,4 минуты, таким образом, расчетная годовая доза облучения составила 1,5 мГр/год на каждого врача с учетом постоянного и правильного использования средств индивидуальной защиты.

Воздействие ионизирующего излучения на ткани щитовидной железы

В настоящее время детально доказана повышенная чувствительность тканей щитовидной железы к воздействию ионизирующей радиации [22, 23]. Это подтверждает факт выявления значительного роста как злокачественной, так и доброкачественной патологии ЩЖ у населения, которое подверглось радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, а также у жителей территории, прилегающей к СЯП, в сравнении с интактным взрослым населением [24, 25, 26].

Согласно результатам исследования, проведенного в 2014 году Еспенбетовой М. Ж. и соавторами [26, 27], было выявлено, что очаговые новообразования в ткани щитовидной железы различного характера у ликвидаторов аварии на ЧАЭС выявлены в среднем у 40,7% исследуемых, в то время как у жителей региона СЯП данная патология встречалась у 50,5% обследованных. Необходимо отметить, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, по данным ультразвукового исследования, преобладали образования размерами менее 20 мм, а у жителей СЯП наблюдалась противоположная картина — образования чаще превышали 20 мм в диаметре. Таким образом, представленные результаты исследования говорят о чувствительности тиреоидной ткани в равной степени не только к высокодозированному облучению, но и к радиации в сравнительно небольших дозах, что, несомненно, увеличивает риски возникновения патологии ЩЖ, в частности, узловых одиночных и множественных образований как доброкачественного, так и злокачественного характера [28].

Опыт прошлого века, где имели место крупные радиационные катастрофы (бомбардировка Хиросимы и Нагасаки, авария на ЧАЭС, производственном объединении «Маяк»), позволил прийти к однозначному выводу, что облучение ионизирующей радиацией тиреоцитов в больших дозах увеличивает риски развития рака щитовидной железы. Это подтверждается многочисленными исследованиями, в которых оценивались отдаленные риски возникновения рака щитовидной железы у населения, подвергнувшегося облучению. Неоднократно установлено, что риски значительно возрастают, что подтверждает высокую чувствительность тиреоидной ткани к радиации [29, 30, 31, 32, 33].

Необходимо отметить, что рак щитовидной железы представляет весьма актуальную проблему: на его долю приходится 1-3% от всех злокачественных опухолей, причем подавляющее число пациентов с РЩЖ — это лица молодого возраста [34].

Исследования прошлого века рассматривают воздействие ионизирующей радиации как один из ведущих патогенетических факторов развития РЩЖ, но необходимо учитывать, что изучению подвергалось воздействие радиации в достаточно высоких дозах [29, 30, 31]. В то время как в профессиональной деятельности современного медицинского работника редко можно встретить высокодозированное облучение, чаще всего на практике врач сталкивается с ионизирующим излучением в низких дозах, но несущим постоянный характер. В связи с чем все чаще в последние годы можно встретить данные исследований, направленные на изучение роли низкодозированного облучения тканей щитовидной железы у медицинских работников.

В ряде исследований, проведенных в Южной Корее в 2018-2019 гг. Lee et al. [35, 36], было выявлено, что распространенность рака щитовидной железы в популяции медиков, работающих с рентген-оборудованием, на порядок выше, чем в общем населении, однако статистическая значимость данных различий доказана не была. Стоит отметить, что в данных исследованиях считалось, что 80% медиков и более полностью соблюдают всевозможные приемы техники безопасности при контакте с источниками радиации, а именно используют защитные воротники и фартуки.

Необходимо обратить внимание, что не только в этих исследованиях не нашлось прямой взаимосвязи между возникновением рака щитовидной железы и воздействием рентгеновских лучей на медицинский персонал.

Так, 2018 году Little M.P. и соавторы опубликовали исследование, в котором оценивали вероятность возникновения РЩЖ у сотрудников рентген-кабинетов. Показано, что из 76415 рентген-технологов лишь у 415 человек в течение жизни было зарегистрировано злокачественное новообразование тканей щитовидной железы, что свидетельствует об отсутствии связи медицинской радиации и возникновения РЩЖ у врачей-рентгенологов [37]. Отсутствие выявленной взаимосвязи может объяснить тот факт, что сотрудники рентген-кабинетов обычно не находятся в момент исследования непосредственно в помещении, где находится оборудование и источник ионизирующего излучения. Данная категория медицинских работников, как правило, имеет полную защиту от воздействия рентгеновских лучей.

Доказано, что ношение просвинцованных средств индивидуальной защиты значительно снижает процент поглощенной тканями радиации. Так, Schueler B.A. и соавторами (2012) сообщалось, что использование средств защиты со свинцовым слоем толщиной 5 мм уменьшает радиационное облучение на 97–99% [38].

В 2011 году было проведено исследование, в котором с помощью дозиметрического датчика определялся уровень облучения рентгеновскими лучами на поверхности защитного фартука и под ним. Установлено, что подавляющее большинство лучей средство защиты успешно отражает [39]. Lee S.Y. и соавторы [40] в ходе своего исследования, выполненного в 2013 году, показали, что для

защиты тканей щитовидной железы воротник должен плотно прилегать к шее, иначе средняя эффективность снижается. Таким образом, даже полное соблюдение всех правил техники безопасности не дает 100% защиты от воздействия ионизирующей радиации в условиях операционной, тем не менее эти меры являются необходимыми и обязательными, чтобы минимизировать риски отдаленных негативных воздействий.

С учетом основных норм безопасности международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) работодатели, в том числе в медицинских организациях, обязаны предоставить своим работникам всю необходимую информацию о возможных рисках для здоровья, связанных с эксплуатацией источников ионизирующего излучения даже при соблюдении правил техники безопасности на рабочем месте, а также обязаны информировать лиц, работающих в условиях постоянного облучения, о потенциальных рисках для здоровья и обеспечивать сотрудников всеми средствами индивидуальной защиты [41, 42].

Однако реалии далеки от рекомендованных норм: даже с учетом наличия в каждой операционной полного комплекта средств индивидуальной защиты от ионизирующего излучения (фартук, воротник, шапочка, очки), как показывает практика, сами врачи часто пренебрегают соблюдением всех требований техники безопасности.

Согласно опыту специалистов из США (Wayne State University, 2015 год) [43], защитный воротник для экранирования радиации от щитовидной железы чаще всего в операционной отсутствует. Это обусловлено тем, что данное средство индивидуальной защиты помимо надлежащего хранения должно подвергаться обработке согласно всем требованиям асептики и антисептики после каждого оперативного вмешательства, что на практике не выполняется. По этой причине даже при наличии защитного воротника в комплекте хирурги отказываются от его ношения, оставляя ткани щитовидной железы беззащитными перед рентгеновскими лучами.

В исследовании Горещкого О.С. и соавторов (2019), что 13,3% рентгенохирургов не используют защитный воротник для щитовидной железы при проведении оперативного вмешательства. Установлено, что более четверти медицинского персонала, вошедшего в исследование, недооценивает негативное влияние ионизирующей радиации [44].

Несколько исследований, проведенных в 2012-2020 годах, позволили установить, что уровень знаний в отношении собственной радиационной безопасности среди оперирующих врачей достаточно низкий: хирурги не понимают всего масштаба, наносимого радиацией вреда для организма, не учитывают отсроченные эффекты и, как следствие, могут пренебрегать некоторыми средствами защиты [45, 46, 47, 48].

Стоит отметить, что помимо сложностей при обработке воротника, долгосрочное его использование напрямую связано с усталостью оперирующего врача: к концу операционного дня значительно снижается внимательность, быстрота реакции, что может негативно сказываться на качестве оказываемой медицинской помощи. Именно по этой причине специалисты все чаще отказываются от использования защитного воротника во время оперативных вмешательств [49].

Роль рентгеновских лучей в развитии патологии щитовидной железы неопухолевого генеза

Несмотря на то, что подавляющее большинство исследований, целью которых является поиск причин развития РЩЖ у медицинского персонала, подвергающегося хроническому воздействию рентгеновских лучей, не находят статистически значимой связи между данным профессиональным фактором риска и частотой возникновения онкопатологии тканей щитовидной железы, актуальным представляется изучение рисков развития тиреоидной патологии неопухолевого генеза в данной группе населения. Это обусловлено тем, что во всех вышеуказанных научных работах не исследуются функциональные нарушения щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), аутоиммунные процессы, а также злоообразование у медиков из группы риска по патологии щитовидной железы.

В экспериментальных исследованиях, проведенных Кувенёвой О.Н. и соавторами в 2013 году [50], было изучено воздействие низких доз рентгеновского излучения с разной экспозицией на ткани щитовидной железы лабораторных крыс. Было доказано, что тиреоциты являются весьма чувствительными к действию рентген-лучей, особенно их апикальная и базальная части. Согласно результатам электронной микроскопии, выполненной облученным животным после аутопсии, было выявлено, что длительное по времени облучение тканей щитовидной железы низкими дозами рентгеновской радиации приводит к ряду морфологических изменений в структуре органа на микроскопическом уровне, а именно: происходит увеличение объема коллоида фолликулов, уменьшается высота фолликулярного эпителия, происходит разобщение межклеточных контактов, в результате чего отмечается значительное расширение межклеточного пространства. Все данные морфологические признаки в первую очередь свидетельствуют о снижении функциональной активности клеток щитовидной железы у подопытных животных в ответ на воздействие рентген-лучами. При изучении структурных и функциональных изменений в самой клетке было показано, что нарушения, вызванные радиацией, носят неспецифический характер и соответствуют стандартному комплексу реакций в ответ на неблагоприятное воздействие. В первую очередь происходит изменение в структуре ядра: определяется расширение перинуклеарного пространства, нуклеопикноз, повреждение наружной ядерной мембраны и ее дегрануляция, уменьшение числа и объема ядрышек. Как результат данных структурных изменений ядерного аппарата клетки, на функциональном уровне отмечается снижение синтеза РНК и, следовательно, белка, что отображается снижением функциональной активности тиреоцита после облучения. Необходимо отметить, что авторами исследования выявлены изменения не только в структуре ядер клеток щитовидной железы у подопытных животных, но и в структуре органелл. Установлено, что в гранулярной эндоплазматической сети резко и значительно расширяются цистерны («ажурный» вид клеток при электронной микроскопии), в митохондриях наблюдается набухание и уплотнение матрикса, а в комплексах Гольджи происходит значимое уменьшение размеров и количества вакуолей [51].

Все вышеуказанные морфофункциональные изменения, вызванные в клетках щитовидной железы воздействием рентгеновских лучей, свидетельствуют в первую очередь о том, что в той или иной степени все органеллы тиреоцитов чувствительны к действию рентгеновского излучения. При этом все вышеописанные структурные изменения могут приводить к снижению синтетической активности тиреоцита и, как следствие, снижению продукции тиреоидных гормонов, что в конечном итоге рано или поздно приведет к развитию гипотиреоза. Стоит отметить, что выявленное воздействие рентгеновских лучей на ядерный аппарат тиреоцитов не только опасно снижением продукции РНК и, как следствие, снижением процессов синтеза, но и повышенной вероятностью возникновения точечных мутаций, которые могут дать начало тиреоидной неоплазии [50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ткани щитовидной железы являются весьма чувствительными к ионизирующему излучению, что неоднократно доказывалось опытом многочисленных радиационных катастроф.

Медицинские работники на рабочем месте достаточно часто сталкиваются с источниками ионизирующего излучения — рентген-аппаратами.

Хирурги разных специальностей стабильно подвержены воздействию рентгеновского излучения, находясь в операционных. Это обусловлено тем, что при проведении лечебных манипуляций во многих ситуациях требуется выполнение рентгенографии или рентгеноскопии для оценки эффективности проводимого вмешательства, например, при сопоставлении костных отломков переломов.

В условиях операционной исключается защита организма медицинского персонала расстоянием или экранированием свинцовой стеной, а защита жизненно-важных органов осуществляется с помощью просвинцованного фартука и воротника, специальных очков и шапочек. Стоит отметить, что эффективность проводимых мероприятий может быть снижена при нарушении техники безопасности.

Собственный опыт, основанный на оценке работы оперирующих специалистов г. Екатеринбург-

га, показал, что даже защитный фартук, который всегда есть в наличии, надевают не все врачи. В то же время защитный воротник чаще всего отсутствует, а при его наличии медицинские работники все-равно не используют данный вид средств защиты. Это обусловлено в первую очередь тяжестью воротника, его массивными размерами, что ограничивает подвижность в шейном отделе позвоночника и доставляет значительное неудобство.

Таким образом, можно сделать вывод, что ткань щитовидной железы хирургов довольно часто остается незащищенной перед действием ИИ. Суммарное время действия рентгеновского аппарата во время одного оперативного вмешательства может достигать нескольких минут, в течение которых часть рентген-лучей, производимых рентгеновской трубкой, оказывают влияние на ткани щитовидной железы медицинских работников. Необходимо учесть, что доза излучения достаточно мала, чтобы вызвать острое поражение тиреоцитов, но при этом облучение имеет хронический характер и длится годами, что способствует суммации патологических эффектов и увеличивает риски развития тиреоидной патологии.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования, оценивающие отдаленные результаты хронического рентгеновского излучения на ткани щитовидной железы, показывают в основном риски возникновения злокачественной онкопатологии.

Практически вся проанализированная нами научная литература посвящена исследованию связи риска онкологических заболеваний ЩЖ с воздействием ионизирующих излучений, в то время как распространенность рака щитовидной железы обычно на порядок ниже распространенности многих неонкологических заболеваний органа. Утверждение справедливо для заболеваний тиреоидной ткани опухолевого и неопухолевого генеза. Например, показатели заболеваемости множественным узловым зобом уверенно демонстрируют дозовый тренд [10]. Аналогичные исследования для широкого спектра неонкологических заболеваний как никогда актуальны. Когорта медицинского персонала для этого — самая подходящая группа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Россия в цифрах. 2019: Крат. Стат. Сб./Росстат-М., 2019 – 549 с.
2. Состояние здоровья медицинских работников. Обзор литературы / Ермолина Т. А. Мартынова Н.А., Калинин А.Г. и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 3. – С.197-200.
3. Куракова, Н. Г. Синдром выгорания врачей лучше всего лечится с помощью повышения зарплаты // Менеджер здравоохранения. – 2011. – № 7. – С. 64–69.
4. Гатиятуллина, Л. Л. Состояние здоровья медицинских работников // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С.69–75.
5. Соленова Л. Г., Некрасова Е. А. Медицинские работники: профессиональные канцерогенные факторы и онкологический риск // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 25-39. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-3-25-39>
6. Tracking cumulative radiation exposure in orthopaedic surgeons and residents: what dose are we getting? / Gausden E. B., Christ A. B., Zeldin R. et al. // JBJS. – 2017;99(15):1324-1329. <https://doi.org/10.2106/jbjs.16.01557>.
7. Hoffer C. E., Ilyas A. M. Fluoroscopic radiation exposure: are we protecting ourselves adequately? // J Bone Joint Surg Am. – 2015;97(9):721–5. <https://doi.org/10.2106/jbjs.n.00839>.
8. Occupational radiation exposure from C arm fluoroscopy during common orthopaedic surgical procedures and its prevention / Mahajan A., Sumant S., Atul K. S. et al. // J Clin Diagn Res. – 2015;9(3):RC01–4. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/10520.5672>.
9. Тиреоидная патология в отдаленные сроки после аварийного радиационного воздействия / Рабинович Е. И., Поволоцкая С. В., Обеснюк В. Ф. и др. // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 2. – С. 52–61. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.2.06.eng>.
10. Imaizumi M., Ohishi W., Nakashima E. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011) // JAMA internal medicine. – 2015;175(2):228-236. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.6692>.

11. Туманов, К. А. Оценка радиационных рисков заболеваемости раком щитовидной железы для населения загрязненных радионуклидами территорий России после аварии на Чернобыльской АЭС : автореф. ... дис. канд. биол. наук. – Обнинск, 2012. – 18 с.
12. Yurt, A. Evaluation of awareness on radiation protection and knowledge about radiological examinations in healthcare professionals who use ionized radiation at work // *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* –2014;23(2):48–53. <https://doi.org/10.4274/mirt.00719>.
13. Мавлютова Г. Х., Галямов А. Б., Рашитов Л. З. Повреждающие и стимулирующие эффекты ионизирующего излучения // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2015. – Т.7. – № 38. – С.37–39.
14. Воронцова З. А., Золотарева С. Н., Логачева В. В. Морфологические аспекты радиопротекции в эксперименте // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2014. – Т.21. – № 2. – С.90–94. <https://doi.org/10.12737/5008>
15. Little, M. P. The statistical power of epidemiological studies analyzing the relationship between exposure to ionizing radiation and cancer, with special reference to childhood leukemia and natural background radiation // *Radiat Res.* –2010;174(3):387–402. <https://doi.org/10.1667/RR2110.1>.
16. Гржибовский А. М., Иванов С. В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // *Наука и здравоохранение.* – 2015. – № 2. – С 5–18.
17. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай– контроль» в здравоохранении // *Наука и здравоохранение.* – 2015. – № 4. – С.5–17.
18. Комлева Ю. В., Махонько Н. Н., Шкробова Н. В. Заболевания медицинских работников от воздействия ионизирующего излучения и их профилактика // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2013. – Т. 3. – №. 11. – С. 1171–1173.
19. Дудоров В. Е., Бардина Т. А., Варфоломеев Н. А. Некоторые проблемы мер по защите населения до и после получения ионизирующего излучения // *Достижения вузовской науки* 2018. – 2018. –Т1 – С. 108–113.
20. Нормы радиационной безопасности (НРБ 99/2009): СанПиН 2.6.1.2523–09 (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 07 июля 2009 г. № 47). – Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2009. – С. 101.
21. Radiation exposure and safety practices during pediatric central line placement / Saeman M. R., Burkhalter L. S., Blackburn T. J. et al. // *J Pediatr Surg.* – 2015;50(6):992–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.03.022>.
22. Частота встречаемости патологии щитовидной железы у жителей территорий, прилегающих к бывшему Семипалатинскому испытательному ядерному полигону / Еспенбетова М. Ж., Жуманбаева Ж. М., Амренова К. Ш. и др. // *Academy.* – 2017. – №. 11. – С.64–68.
23. Тронько Н. Д., Пушкарев В. М. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС. Молекулярногенетические механизмы канцерогенеза в щитовидной железе // *Цитология и генетика.* – 2016. – Т.50. – № 6. – С.15–22.
24. Ogawa M. M., Sakasi H. Hiroshima, an experience that can never be forgotten: long-term follow-up of Hiroshima survivors // *International journal of dermatology.* 2011;(50):890–892. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05108.x>.
25. Шинкаркина А. П., Абросимов А. Ю., Лушников Е. Ф. Структура патологии щитовидной железы у молодого населения загрязненных радионуклидами территорий России по данным Чернобыльского банка ткани // *Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Международной научно-практической конференции / под общ. ред. А. В. Рожко.* – Гомель. – 2013. – С.120.
26. Состояние щитовидной железы у населения районов, прилегающих к бывшему семипалатинскому испытательному ядерному полигону / Еспенбетова М. Ж., Заманбекова Ж. К., Уватаева Ж.С. и др. // *Наука и здравоохранение.* – 2014. – № 5. – С.28–32.
27. Данные скрининга патологии щитовидной железы у жителей районов, подвергшихся радиационному облучению / Еспенбетова М. Ж., Заманбекова Ж. К., Сарсебаева Г. С. и др. // *Наука и здравоохранение.* – 2014. – №. 3. – С.22–25.
28. Риск развития нарушений неспецифической резистентности при длительном воздействии малых доз радиации / Пивина Л. М., Семенова Ю. М., Белихина Т. И. и др. // *Наука и Здравоохранение.* – 2017. – №. 5. – С.158–171.
29. Рожко, А. В. Чернобыльская катастрофа: медико-биологические закономерности формирования и прогнозирования тиреоидной патологии у населения // *Международный эндокринологический журнал.* – 2011. – №. 4(36). – С.84–93.
30. Радиоиндуцированная патология щитовидной железы у лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС во внутриутробном, детском и подростковом возрасте / Балева Л. С. Яковлева И. Н., Карахан Н. М. и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2013. – Т. 58. – №. 5. – С.82–86.
31. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у детей, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и потомков облученных родителей / Балева Л. С., Яковлева И. Н., Сипягина А. Е. и др. // *Вопросы практической педиатрии.* – 2012. – № 4. – С.13–16.
32. Radiation exposure and thyroid cancer incidence among Hiroshima and Nagasaki residents / Prentice R. L., Kato H., Yoshimoto K. et al. // *National cancer Institute monograph.* 1982;62:207–212.
33. Оценка риска заболевания раком щитовидной железы у населения при проживании вблизи ПО «Маяк» / Мартиненко И. А., Сокольников М. Э., Кошурникова Н. А. и др. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2016. – Т. 61. – №. 4. – С. 52–58.
34. Подходы к ранней диагностике рака щитовидной железы / Абдрашитова А. Т., Панова Т. Н., Дьякова О. Н. и др. // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2018. – Т. 25. – №. 3. – С. 139–148. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-139-148>.
35. Thyroid cancer risks among medical radiation workers in South Korea, 1996–2015 / Lee W. J., Preston D. L., Cha E. S. et al. // *Environmental Health.* –2019;18(1):1–10 <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0460-z>.
36. Projected lifetime cancer risks from occupational radiation exposure among diagnostic medical radiation workers in South Korea / Lee W. J., Choi Y., Ko S. et al. // *BMC cancer.* – 2018;18(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5107-x>.
37. Assessment of thyroid cancer risk associated with radiation dose from personal diagnostic examinations in a cohort study of US radiologic technologists, followed 1983–2014 / Little M. P. et al. // *BMJ Open.* –2018;8(5):1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021536>.
38. Schueler B. A., Balter S., Miller D. L. Radiation protection tools in interventional radiology // *J Am Coll Radiol.* – 2012;9:844–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2012.08.003>.
39. Tuohy C. J., Weikert D. R., Lee D. H. Hand and body radiation exposure with the use of mini C-Arm fluoroscopy // *J Hand Surg [Am].* – 2011;36(4):632–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.12.022>.
40. Types and arrangement of thyroid shields to reduce exposure of surgeons to ionizing radiation during intraoperative use of C-arm fluoroscopy / Lee S. Y., Min E., Bae J. et al. // *Spine.* –2013; 38: 2108–2112. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3182a8270d>.
41. Пожизненный радиационный риск в результате внешнего и внутреннего облучения: метод оценки / Меняйло А. Н., Чекин С. Ю., Кашеев В. В. и др. // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологиче-*

ского регистра). – 2018. – Т. 27. – № 1. – С.8.

42. Охрана здоровья медицинских работников в условиях модернизации здравоохранения / Аверьянова Т. А. Потеряева Е. Л., Труфанова Н. Л. и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 74. – № 2. – С. 79-83.

43. Feierabend S., Siegel G. Potential infection risk from thyroid radiation protection // J Orthop Trauma. –2015; 29(1): 18–20. <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000000161>.

44. Горещкий О. С., Бондаревский-Колотий В. А. Оценка соблюдения нормативных требований радиационной защиты персонала медицинских учреждений // В сборнике: Донецкие чтения 2019: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности : Материалы IV Международной научной конференции. – 2019. – С.161-163.

45. Nugent M., Carmody O., Dudeney S. Radiation safety knowledge and practices among Irish orthopaedic trainees // Irish Journal of Medical Science (1971-). – 2015;184(2):369-373. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1121-4>.

46. The radiation safety education and the pain physicians' efforts to reduce radiation exposure / Kim T. H., Hong S. W., Woo N. S. et al. // Korean J Pain. – 2017;30:104–115. <https://doi.org/10.3344/kjp.2017.30.2.104>.

47. Radiation safety and education in the applicants of the final test for the expert of pain medicine / Park P. E., Park J. M., Kang J. E. et al. // Korean J Pain. – 2012;25:16–21. <https://doi.org/10.3344/kjp.2012.25.1.16>.

48. Carmichael K. D., Bilbrew L. L. Underestimation of fluoroscopic exposure among orthopedic residents // Skeletal Radiology. – 2020;49(3):383-385. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03283-0>.

49. Wearing lead aprons in surgical operating rooms: ergonomic injuries evidenced by infrared thermography / Alexandre D., Prieto M., Beaumont F. et al. // J Surg Res. – 2017;209:227–233. – <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.10.019>.

50. Кувенева О. Н., Радионов С. Н. Морфологические изменения щитовидной железы под действием ионизирующего излучения // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16. – № 1. – С.124-126.

51. Кувенева, О. Н. Строение щитовидной железы крыс под действием разных видов излучений // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т.9. – № 3. – С.151-152.

Сведения об авторах

Л. Д. Гордиенко — ассистент кафедры
Т. П. Киселева — доктор медицинских наук, профессор
И. И. Гордиенко — кандидат медицинских наук
Н. А. Цап — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

L. D. Gordienko — department assistant
T. P. Kiseleva — Doctor of Science (Medicine), Professor
I. I. Gordienko — MD
N. A. Tsap — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 04.10.2021; одобрена после рецензирования 05.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.

The article was submitted 04.10.2021; approved after reviewing 29.09.2021; accepted for publication 08.11.2021.

ОСТРОЕ ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Н.В. Изможерова ¹, А.А. Попов ², А.И. Цветков ³, М.А. Шамбатов ⁴,
И.П. Антропова ⁵, Л.И. Кадников ⁶, В.Е. Испавский ⁷

¹⁻⁷ ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

⁵ ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ cp-gendir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>

⁴ shambatovma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

⁵ aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

⁶ kadm-leonid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

⁷ ispavsky@yandex.ru

Аннотация

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром и сердечно-сосудистые осложнения, наиболее частым из которых является острое повреждение миокарда (ОПМ), занимают ключевое место в структуре причин смерти больных с новой коронавирусной инфекцией. Отсутствие единого мнения о механизмах развития острого поражения миокарда, обоснованной тактики ведения пациентов с ОПМ, применении антикоагулянтной терапии у лиц с идентифицированным SARS-CoV-2 или подозрением на COVID-19 отражают необходимость поиска, анализа и обобщения имеющихся литературных данных по данной проблеме. **Материалы и методы.** Поиск и отбор научных публикаций проводился в поисковых системах PubMed, Google Scholar за период с декабря 2019 по сентябрь 2021 гг. **Результаты и обсуждения.** Повышение кардиоспецифичного тропонина I выявляется по меньшей мере у каждого десятого пациента с идентифицированным SARS-CoV-2, частота выявления повышенного уровня тропонина возрастает среди лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами инфекции. Механизм острого поражения миокарда у пациентов с COVID-19 малоизучен, на сегодня имеется несколько теорий патогенеза: высокая частота развития вирусного миокардита обуславливает прямое повреждение кардиомиоцитов вследствие высокой аффинности SARS-CoV-2 к ангиотензинпревращающему ферменту 2, экспрессируемому в миокарде; повреждение миокарда в рамках полиорганной недостаточности вследствие цитокинового шторма; повреждение микроциркуляторного русла при развитии коагулопатии. До трети летальных случаев у лиц, инфицированных 2019-nCoV, ассоциировано с развитием острого повреждения миокарда. При этом ввиду высокой частоты развития острого поражения миокарда достаточно сложно оценить истинную частоту развития острого инфаркта миокарда у больных COVID-19. В условиях пандемии возрастает время ожидания медицинской помощи, население, пытаясь сократить социальные контакты, реже обращается за медицинской помощью. В связи с этим для оказания эффективной медицинской помощи больным с ОИМ необходимо выработать алгоритмы оказания помощи, адаптированные к текущей эпидемиологической ситуации. **Заключение.** Лечение пациентов с вероятным развитием острого повреждения миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции должно проводиться в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. Назначение антикоагулянтной терапии необходимо осуществлять в профилактической дозе под контролем показателей гемостаза и широкого спектра биохимических показателей.

Ключевые слова: острое повреждение миокарда, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Для цитирования: Острое поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. И. Цветков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 98-104. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-98-104>.

@ Изможерова Н.В., Попов А.А., Цветков А.И., Шамбатов М.А.,
Антропова И.П., Кадников Л.И., Испавский В.Е., 2021

ACUTE MYOCARDIAL DAMAGE IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

N.V. Izmozherova ¹, A.A. Popov ², A.I. Tsvetkov ³, M.A. Shambatov ⁴,
I.P. Antropova ⁵, L.I. Kadnikov ⁶, V.E. Ispavsky ⁷

¹⁻⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁵ The Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ cp-gendir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>

⁴ shambatovma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

⁵ aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

⁶ kadn-leonid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

⁷ ispavsky@yandex.ru

Abstract

Introduction. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) and cardiovascular events, acute myocardial injury being the most frequent of the latter, are among the leading causes of death in COVID-19 patients. The lack of consensus on acute myocardial injury pathogenesis mechanisms, the patients management, treatment and rehabilitation logistics, the anticoagulant treatment in identified SARS-CoV-2 or suspected COVID-19 patients setting indicates the need to assess, analyze and summarize the available data on the issue. **Materials and methods.** Scientific publications search was carried out in PubMed, Google Scholar databases for the period from December 2019 to September 2021. **Results and Discussion.** Cardiospecific troponin I increase beyond reference limits is reported to occur in at least every tenth patient with identified SARS-CoV-2, the elevated troponin detection rate increasing among persons with moderate to severe course of the infection. The mechanisms of acute myocardial injury in patients with COVID-19 are poorly understood. By September 2021, there are several pathogenesis theories. A high frequency viral myocarditis direct cardiomyocytes damage is explained by the high SARS-CoV-2 affinity to ACE2 expressed in the myocardium. The cytokine storm related myocardial damage is reported a multiple organ failure consequence. Coagulopathy may also trigger myocardial microvessels damage. Up to every third death of SARS-CoV-2 infected persons is related to the acute myocardial injury. At the same time, due to the high incidence of the acute myocardial injury, it is rather difficult to assess the true incidence of acute myocardial infarction in patients with COVID-19. In the pandemic setting, the waiting time for medical care increases, the population, trying to reduce social contacts, is less likely to seek medical help. In this regard, in order to provide effective medical care to patients with acute myocardial infarction, it is necessary to develop algorithms for providing care adapted to the current epidemiological situation. **Conclusion.** The treatment of patients with probable development of acute myocardial damage against the background of new coronavirus infection should be performed in accordance with the current clinical guidelines. Anticoagulant therapy should be administered in a prophylactic dose under control of hemostasis parameters and a wide range of biochemical parameters.

Keywords: acute myocardial injury, acute myocardial infarction, ischemic heart disease, novel coronavirus disease, COVID-19.

For citation:

Acute myocardial damage in new coronavirus infection (COVID-19) / N. V. Izmozherova, A. A. Popov, A. I. Tsvetkov [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 98-104. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-98-104>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что основной мишенью для SARS-CoV-2 являются дыхательные пути, что обуславливает основные клинические проявления COVID-19 — сухой кашель, инспираторная одышка, повышенная утомляемость, развитие пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и полиорганная дисфункция — многие исследования отмечают высокую распространенность симптомов поражения сердечно-сосудистой системы (ССС). Уже в первых крупных публикациях, касающихся коморбидной патологии у пациентов, инфицированных COVID-19, установлено, что у лиц с ранее установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы наблюдаются более высокие риски инфицирования COVID-19 и развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. В мета-анализе шести исследований из

Китая, включившем 1527 пациентов с COVID-19, распространенность сахарного диабета составила 9,7%, гипертонической болезни — 16,4%, что сопоставимо с общепопуляционными показателями Китая, но распространенность других сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше [1]. Наличие сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировано с кратным повышением риска развития тяжелого течения COVID-19 и летальности. В крупном отчете китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, включившем 72 314 подтвержденных случаев COVID-19, общий коэффициент летальности составил 2,3%, среди пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями — 6%, 7,3% и 10,5% соответственно [2]. В исследовании, включившем 5700 пациентов с COVID-19,

госпитализированных в Нью-Йорке, наиболее распространенными коморбидными заболеваниями были артериальная гипертензия (57%), ожирение (42%) и сахарный диабет (34%) [3].

По данным другого мета-анализа, риски развития тяжелой и крайне тяжелой формы COVID-19 у пациентов с заболеваниями ССС в три раза выше, чем у пациентов без патологии ССС. В целом, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и заболевания органов дыхания представляют собой ключевые факторы риска развития тяжелых форм COVID-19, вакцинация среди пациентов данной группы рассматривается как необходимая мера [4].

По данным регистров, наиболее частыми осложнениями COVID-19 являются сердечно-сосудистые события, прежде всего, острое повреждение миокарда (ОПМ) [5]. Частота острого повреждения миокарда в ряде исследований, критерием ОПМ в которых считалось повышение кардиоспецифичного тропонина I выше 99-го перцентилля, достигала 12% среди лиц с идентифицированным вирусом SARS-CoV-2, среди лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами инфекции COVID-19 — 20% [6]. ОПМ являлось причиной каждой четвертой смерти от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [7].

Независимо от наличия в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы ОПМ является предиктором тяжелого течения COVID-19 [8]. У пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) или имевших тяжелое течение болезни повышение уровня тропонинов встречалось в несколько раз чаще. Напротив, у лиц с бессимптомным и легким течением инфекции частота повышения тропонинов была крайне низка (1-2%) [9]. Механизм повышения уровня тропонинов мало изучен. Большинство исследователей отмечает наибольшую значимость прямого (т. е. некоронарного) повреждения миокарда, обусловленного развитием вирусного миокардита и поражением сердца при системном воспалении [10]. По результатам аутопсии умерших от SARS во время вспышки в Торонто, вирусная рибонуклеиновая кислота была обнаружена в 35% образцов миокарда, что подтверждает прямое повреждение миокарда вирусом [10]. Исследований, описывающих частоту выявления подъема сегмента ST на электрокардиограмме среди инфицированных COVID-19, нет, ряд экспертов считает ее низкой [11]. Более чем в половине случаев причиной смерти больных с COVID-19 являлась острая сердечная недостаточность [6, 7]. Пациенты с ОПМ имели более высокую частоту развития ОРДС и более высокий уровень смертности [12]. У инфицированных COVID-19 значительно возрастают риски как венозной, так и артериальной тромбоэмболии, что обусловлено системным воспалением, гипоксией, иммобилизацией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром) [13].

Цель работы — анализ, систематизация и обобщение имеющихся литературных данных о механизме развития острого поражения миокарда, особенностях тактики ведения пациентов с ОПМ, применении антикоагулянтной терапии у пациентов с идентифицированным SARS-CoV-2 или подозрением на COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор научных публикаций проводился в поисковых системах PubMed, Google Scholar за период с декабря 2019 по сентябрь 2021 гг. Критерии включения: исследования, систематические

обзоры и метаанализы, текст которых полностью был доступен к ознакомлению. Критерии исключения: публикации на лабораторных животных, публикации, не предоставляющие доступ к информации в полном объеме, клинические случаи, письма и ответы на имеющиеся вопросы, отправленные в редакцию журналов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Патогенез повреждения миокарда при COVID-19

В патогенезе COVID-19, без сомнения, важную роль играет поражение микроциркуляторного русла вследствие прямого вирусного повреждения эндотелия [9]. Для COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен со сладжем эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами [13]. С одной стороны, для большинства наблюдений характерен выраженный альвеолярно-геморрагический синдром [14]. С другой, тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), что отличает изменения в легких при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 [13, 14].

Высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы обусловлена несколькими механизмами [15]. Прямое повреждение миокарда может быть обусловлено высокой аффинностью SARS-CoV-2 к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2), который является мембранной аминопептидазой, экспрессирующейся в миокарде и легких. АПФ2 играет важную роль в нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы как в норме, так и при патологии. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 может спровоцировать нарушение баланса между сигнальными путями АПФ2: АПФ→АТ-II→АТ-I→рецептор и АПФ2→АТ 1-7→MAS-рецептор, что приводит к острому повреждению миокарда и легких [16].

Более тяжелые формы COVID-19 характеризуются острой системной воспалительной реакцией и развитием цитокинового шторма, который может привести к повреждению нескольких органов с развитием полиорганной недостаточности. В ряде исследований продемонстрирован высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19 [16]. Также при COVID-19 часто развивается относительная ишемия миокарда, обусловленная повышенной кардиометаболической потребностью, связанной с системной инфекцией в сочетании с гипоксией, вызванной острым респираторным заболеванием [11]. Системное воспаление, а также повышение увеличения давления в коронарных артериях может спровоцировать разрыв бляшки и коронарный тромбоз, что может привести к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) [17].

Противовирусные препараты, глюкокортикоиды, антибиотики и другие средства, используемые для лечения больных COVID-19, обладают кардиотоксическим эффектом [17, 18]. Системное воспаление также способствует развитию электролитного дисбаланса, приводящего к аритмиям, особенно у пациентов с ранее развившимися кардиоваскулярными заболеваниями. Большое значение имеет гипокалиемия, развитие кото-

рой связано с взаимодействием SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [19]. Патогенез развития осложнений при гипокалиемии определяется увеличением потенциала покоя и ускорением деполяризации кардиомиоцитов и альвеолоцитов. Тяжелая гипокалиемия (<3 ммоль/л) повышает риски развития желудочковой аритмии и дисфункции дыхательных мышц [19].

В целом наиболее интегральным механизмом развития острого поражения ССС представляется «цитокиновый шторм», обусловленный нарушением регуляции иммунной системы [20]. Так, повышение сывороточной концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) среди пациентов с COVID-19 значительно чаще выявлялось у лиц с тяжелой формой коронавирусной инфекции, осложнившейся ОПМ [21]. Ввиду повышенного риска тромбообразования у страдающих COVID-19 необходимо проявлять особую бдительность в отношении признаков тромботических осложнений, назначать прямые антикоагулянты в профилактической дозе и проводить скрининговое исследование показателей гемостаза [22]. В условиях стационара следует оценивать широкий спектр биохимических показателей. Большинство отчетов указывают на то, что почти все госпитализированные пациенты с COVID-19 имели повышенные сывороточные уровни креатинкиназы — МВ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Повышенные уровни мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выявлялись почти у трети пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [23].

Особенности тактики ведения пациентов с ОИМ в условиях пандемии COVID-19

В сложившейся в связи с пандемией COVID-19 ситуацией необходимо разработать новые алгоритмы ведения пациентов с широко распространенными неотложными состояниями, в частности, с острым коронарным синдромом независимо от COVID-19 статуса, сохраняя эффективность лечебных мероприятий и обеспечивая безопасность медицинских работников и других пациентов учреждений здравоохранения [11, 17, 24]. Схожесть симптомов COVID-19 и острой сердечной недостаточности, загруженность системы здравоохранения и страх пациентов перед госпитализацией могут обуславливать увеличение времени до реперфузии [11, 17, 24, 25]. Небольшое исследование тактики ведения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) во время вспышки COVID-19 в Гонконге демонстрирует увеличение времени от начала симптомов до момента обращения к врачу, обусловленное как более поздним обращением, так и загруженностью системы здравоохранения [25]. Также в данной публикации отмечено снижение общего числа случаев обращения по поводу ИМпСТ, что отражает нежелание обращаться за медицинской помощью и диагностические ошибки, связанные с наличием признаков поражения респираторной системы. Учитывая указанные сложности, необходимы изменения в стратегии ведения пациентов с ОИМ во время пандемии COVID-19. В связи с задержкой оказания медицинской помощи рациональным является смещение акцента в диагностике на более доступные методы: данные клинического осмотра и электрокардиографии. Оптимальные стратегии лечения, применявшиеся до пандемии, могут оказаться потенциально неоптимальными

при неблагоприятной эпидемиологической обстановке.

Во время пандемии частота госпитализаций, связанных с ОКС, снизилась более чем на 40%. Выявлено несколько возможных причин снижения частоты госпитализаций пациентов с ОКС: нежелание пациентов посещать медицинские учреждения, воспринимаемые как места с повышенным риском заражения, кампания по сдерживанию распространения инфекции со стороны правительства и средств массовой информации. Отказ от обращения за медицинской помощью при ОКС может привести к опасным для жизни последствиям [26].

Повышение риска тромбообразования у пациентов с COVID-19 может быть обусловлено цитокиновым штормом, гипоксическим повреждением, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и/или повышенной активностью тромбоцитов [27]. Для этой группы пациентов было сформировано особое понятие «микротромбозов in situ», которые могут приводить к выраженному поражению органов-мишеней — легких, головного мозга, сердца [28].

Учитывая повышенный риск тромбозов у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, на сегодня остро стоят вопросы применения антикоагулянтов в реальной клинической практике, поскольку не до конца определены тактика и стратегия применения таковых на догоспитальном этапе и после выписки пациентов из стационара [21, 29].

Эксперты, занимающиеся эпидемией COVID-19, рекомендуют фибринолитическую терапию (ФТ) как альтернативу первичному чрескожному коронарному вмешательству (ПЧКВ) у пациентов ИМпСТ и положительным COVID-19 статусом [24, 25, 30]. Аргументами в пользу ФТ являются большая доступность метода и возможность проведения быстрой реперфузии миокарда с наименьшими затратами ресурсов учреждения и местной системы здравоохранения [24, 25, 30].

Золотым стандартом реперфузии при ИМпСТ является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), выполненное в течение 90 минут с первого медицинского контакта. Наибольшая задержка в проведении ЧКВ во время пандемии была связана с увеличением времени от появления симптомов до первого медицинского контакта [31]. Во время пандемии все население, в том числе пациенты с подозрением на ИМпСТ, должны восприниматься как потенциально инфицированные COVID-19, что увеличивает время от первого медицинского контакта до проведения ЧКВ.

Дополнительное время может быть затрачено как для верификации диагноза ОИМ (например, в некоторых случаях может потребоваться эхокардиография (ЭХО-КГ) для оценки наличия участков гипокинезии миокарда), так и для оценки статуса COVID-19 и необходимости дополнительных назначений (например, респираторная поддержка) [24]. Разработка и валидизация ускоренных тест-систем для оценки COVID-19 и создание единого реестра контактных лиц по COVID-19 может способствовать оптимизации лечения и сокращению времени, затрачиваемого на маршрутизацию пациента.

В зависимости от обеспеченности учреждения средствами индивидуальной защиты (СИЗ) для персонала и организации тестирования на COVID-19 время от первого контакта до ЧКВ также может увеличиваться.

У пациентов с атипичной клиникой, отсутствием биохимических или электрокардиографических маркеров повреждения миокарда рекомендуется дополнительная неинвазивная оценка в отделении неотложной помощи, направленная на определение статуса COVID-19 и верификации диагноза, в частности, оценки коронарной эмболии: традиционное трансторакальное или транsezофагеальное эхокардиографическое исследование [11, 16, 20, 24, 30]. В случаях расхождения данных электрокардиография (ЭКГ) и трансторакальной ЭХОКГ на этапе приемного отделения возможно проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в ангиорежиме [30].

Преимуществом инвазивного подхода к лечению ИМпСТ в современную эпоху является возможность диагностировать тромботическую коронарную окклюзию, прежде чем приступить к реперфузии миокарда. Тем не менее, пациентам с гемодинамической нестабильностью может потребоваться инвазивная оценка даже при решении в пользу ФТ [15].

При этом ряд исследований показал, что не для всех пациентов с COVID-19 с ОИМ как с элевацией ST, так и без нее, ПЧКВ безопасна. Среди пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелой легочной декомпенсацией (ОРДС) и находящихся на ИВЛ, отмечено увеличение летальности при реперфузионной терапии [30].

Решение о необходимости реперфузии и выборе между ФТ и ПЧКВ должно приниматься индивидуально, с учетом состояния пациента, прогностических факторов и особенностей здравоохранения в регионе [11, 16, 24, 25, 32].

Хотя фибринолиз в первую очередь был предложен в качестве терапевтической стратегии для пациентов с ИМпСТ с COVID-19 на основании учреждений Китая, он может быть применен в регионах с малым количеством центров, осуществляющих коронарные вмешательства [32].

При сомнительном диагнозе ИМпСТ у COVID-19-инфицированного или вероятно инфицированного пациента необходимо проведение дополнительных неинвазивных методов. Пациенты с кардиогенным шоком, остановкой сердца вне больницы будут иметь наиболее высокую вероятность выявления ОИМ. Эти пациенты также будут подвергаться наибольшему риску инфицирования COVID-19 [31].

При развитии острой сердечной недостаточности у пациента, инфицированного или потенциально инфицированного COVID-19, необходимо проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). ЭКМО может снизить риск контакта с кардиоторакальной хирургической бригадой. На данный момент недостаточно данных, чтобы оценить эффективность методов лечения сердечно-сосудистой патологии, связанной с COVID-19, влияние этих методов на прогноз [33].

При ОКС без подъема ST коронарная ангиография у лиц с вероятным или подтвержденным COVID-19 может быть проведена в плановом порядке на амбулаторном этапе при достижении реconvалесценции по COVID-19 [11, 16, 30].

В целом лечение пациентов с вероятным развитием острого повреждения миокарда при возможности должно проводиться в соответствии с текущими клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям с учетом безопасности медицинского персонала и применением телемедицины.

Поскольку тестирование на COVID-19 становится все более доступным и быстрым, необходимо его выполнение на этапе приемного отделения всем пациентам, что позволит оценить риски и организовать маршрутизацию пациентов в соответствии с их COVID-19 статусом.

Резкое снижение числа случаев обращения с ОКС в период пандемии может привести к значительному увеличению потока пациентов после нормализации эпидемиологической обстановки и усилению долгосрочных осложнений, связанных с ИМ, таких как сердечная недостаточность, кардиогенный шок и другие механические осложнения, связанные с инфарктом, у пациентов с ОКС высокого риска [26].

Антикоагулянтная терапия у больных с идентифицированным SARS-CoV-2 или подозрением на COVID-19

Для определения показаний к назначению антикоагулянтной терапии возможно применение ряда шкал по оценке риска венозных тромбозов (ВТЭО), в частности, рекомендовано применение шкалы оценки риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных Padua [34]. В амбулаторных условиях следует рассматривать прежде всего подкожное введение профилактических доз нефракционированного (подкожно 5000 ЕД 3 раза в сутки) или низкомолекулярного гепарина (подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки) [22]. С учетом опыта исследований по профилактике ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, включая инфекцию, для профилактики тромбоза глубоких вен нижней конечностей (ТГВ) / тромбозов легочной артерии можно обсуждать также применение апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки, однако важно учитывать, что их эффективность при COVID-19 не изучалась. Кроме того, ни один из антикоагулянтов не одобрен в Российской Федерации для профилактики ТГВ / (тромбозов легочной артерии) ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, которые лечатся вне стационара. Всем больным с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19, которые лечатся дома, необходимо рекомендовать избегать длительного постельного режима.

Пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты по другим показаниям (фибрилляция предсердий, протезы клапанов, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии и другие тромботические осложнения в анамнезе или состояния с высоким риском ВТЭО), должны продолжать их прием в рекомендованной дозе. При лечении пациентов, принимающих варфарин в амбулаторных условиях, при отсутствии противопоказаний возможен переход на новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) или регулярное подкожное введение низкомолекулярного гепарина в связи с трудностью регулярного контроля международного нормализованного отношения [35]. У всех больных, госпитализированных с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19, рекомендуется использовать препараты гепарина, предпочтительно низкомолекулярный гепарин (НМГ) [34]. Применение антикоагулянтов не только снижает риск ВТЭО, но и снижает летальность у больных с выраженной коагулопатией [36].

Увеличение дозы гепарина с профилактической до промежуточной или лечебной должно быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, с одним из дополнительных факторов риска развития ВТЭО (ТГВ / ТЭЛА в анамнезе, длительная иммобилизация, ожирение) и тяжелым течением COVID-19 [36]. При наличии признаков развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания рациональным является применение промежуточных или профилактических доз НМГ. У больных с высоким риском ВТЭО должно быть рассмотрено применение высоких доз.

При развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания следует применять промежуточные или профилактические дозы гепарина. У пациентов с высоким риском ВТЭО или развившимися тромботическими / тромбоэмболическими осложнениями (осложнениях (ТГВ / ТЭЛА, артериальные тромботические / тромбоэмболические осложнения, включая раннее лечение острого коронарного синдрома) необходимо назначение лечебных доз гепарина [34]. До назначения антикоагулянтов требуется тщательный сбор анамнеза, оценка риска развития кровотечения и риска ВТЭО [33, 36]. У пациентов с COVID-19 средняя продолжительность применения средств для профилактики ВТЭО составляет 1-3 недели [33].

При наличии у пациента в анамнезе показаний для применения новых пероральных антикоагулянтов, при легком течении COVID-19 их прием может быть продолжен [37, 38]. При среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах заболевания необходимо использование активных в отношении SARS-CoV-2 препаратов, совместное использование которых с НПОАК может повысить риск развития нежелательных межлекарственных взаимодействий. Антикоагулянты противопоказаны при продолжающемся кровотечении, уровне тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9 / л$ (увеличенное протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) к противопоказаниям не относятся). Кроме того, НМГ

или фондапаринукс натрия нельзя использовать при выраженной почечной недостаточности (в зависимости от препарата — при клиренсе креатинина ниже 30 мл / мин.), а также у больных с быстроменяющейся функцией почек.

При развитии острого коронарного синдрома у инфицированного / вероятного инфицированного SARS-CoV-2 рекомендуется прием комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) с прасутгрелом [38]. При высоком риске кровотечений допустима монотерапия АСК или клопидогрелом [38]. При проведении чрескожного коронарного вмешательства необходимо назначить НМГ на весь период лечения COVID-19 [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое поражение миокарда, развивающееся на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), представляет собой следствие совокупности следующих процессов: прямое действие вирусного агента, нарушение баланса между сигнальными путями ангиотензинпревращающего фермента 2, острая системная воспалительная реакция и развитие цитокинового шторма, повышенная активность тромбоцитов и/или гиперкоагуляция, а также токсичность лекарственных препаратов, используемых в клинической практике для лечения инфекционного процесса.

Лечение пациентов с вероятным развитием острого повреждения миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции должно проводиться в соответствии с текущими клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям с учетом безопасности медицинского персонала и возможных применением телемедицинских технологий.

Назначение антикоагулянтной терапии необходимо осуществлять в профилактической дозе под контролем показателей гемостаза и широкого спектра биохимических показателей. Увеличение кратности, дозы и выбора определенного прямого антикоагулянта должно проводиться с учетом риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений у конкретного больного.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41(2): 145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
2. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. – 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Presenting characteristics, Comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M. et al. // *JAMA*. – 2020; 323(20): 2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
4. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // *Diabetes Metab Syndr*. – 2020; 14(3): 247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
5. Cardiovascular complications in COVID-19 / Long B., Brady W. J., Koefman A., Gottlieb M. // *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
6. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / Shi S., Qin M., Shen B. et al. // *JAMA Cardiol*. – 2020; 5(7): 802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
7. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / Wu T., Zuo Z., Kang S. et al. // *Aging Dis*. – 2020; 11(4): 874-894. doi: 10.14336/AD.2020.0520.
8. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management / Siripanthong B., Nazarian S., Muser D. et al. // *Heart Rhythm*. – 2020; 17(9): 1463-1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
9. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS / Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. // *Eur J Clin Invest*. – 2009; 39(7): 618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
10. Reperfusion of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era: Business as Usual? / Daniels M. J., Cohen M. G., Bavry A. A., Kumbhani D. J. // *Circulation*. – 2020; 141(24): 1948-1950. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122.
11. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. // *Thromb Res*. – 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
12. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System / Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. // *JAMA*. – 2020; 324(8): 799-801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
13. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / Guzik T. J., Mohiddin S. A., Dimarco A. et al. // *Cardiovasc Res*. 2020; 116(10): 1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
14. Maisch B. SARS-CoV-2 as potential cause of cardiac inflammation and heart failure. Is it the virus, hyperinflammation, or

MODS? // Herz. – 2020; 45(4): 321-322. doi: 10.1007/s00059-020-04925-z.

15. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China / Tam C. F., Cheung K. S., Lam S. et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2020; 13(4): e006631. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.

16. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem / Fresse A., Viard D., Romani S. et al. // Int J Cardiol. – 2021; 324: 255-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.028.

17. Kamp T. J., Hamdan M. H., January C. T. Chloroquine or Hydroxychloroquine for COVID-19: Is Cardiotoxicity a Concern? // J Am Heart Assoc. – 2020; 9(12): e016887. doi: 10.1161/JAHA.120.016887.

18. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China / Chen D., Li X., Song Q. et al. // JAMA Netw Open. – 2020; 3(6): e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.

19. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm // Nat Rev Immunol. 2020; 20(5): 277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.

20. Patterns of heart injury in COVID-19 and relation to outcome / Mishra A. K., Sahu K. K., Lal A., Sargent J. // J Med Virol. – 2020; 92(10):1747. doi: 10.1002/jmv.25847.

21. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action / Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E. et al. // Br J Haematol. – 2020; 189(5): 846-847. doi: 10.1111/bjh.16727.

22. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / Gao L., Jiang D., Wen X. S. et al. // Respir Res. – 2020; 21(1): 83. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w.

23. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes / Stefanini G. G., Montorfano M., Trabattini D. et al. // Circulation. – 2020; 141(25): 2113-2116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.

24. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China / Tam C. F., Cheung K. S., Lam S. et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2020; 13(4): e006631. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.

25. McFadyen J. D., Stevens H., Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications // Circ Res. – 2020; 127(4): 571-587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447.

26. Impact of COVID-19 on acute coronary syndrome-related hospitalizations: A pooled analysis / Singh S., Fong H. K., Desai R., Zwiderman A. H. // Int J Cardiol Heart Vasc. – 2021; 32: 100718. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100718.

27. Covid-19 and in situ pulmonary artery thrombosis / Mandal A. K. J., Kho J., Ioannou A. et al. // Respir Med. – 2020; 176: 106176. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106176.

28. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum / Barnes G. D., Burnett A., Allen A. et al. // J Thromb Thrombolysis. – 2020; 50(1): 72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.

29. Nallamothu B. K., Bates E. R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? // Am J Cardiol. – 2003; 92(7): 824-6. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00891-9.

30. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines / O'Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D. et al. // Circulation. – 2013; 127: e362-e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.

31. Chinese Society of Anesthesiology Expert Consensus on Anesthetic Management of Cardiac Surgical Patients With Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 / He Y., Wei J., Bian J. et al. // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020; 34(6): 1397-1401. doi: 10.1053/j.jvca.2020.03.026.

32. Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review / Haiduc A. A., Alom S., Melamed N., Harky A. // J Card Surg. – 2020; 35(10): 2679-2687. doi: 10.1111/jocs.14879.

33. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review / Carfora V., Spiniello G., Ricciolino R. et al. // J Thromb Thrombolysis. – 2020; 51(3): 642-648. doi: 10.1007/s11239-020-02242-0.

34. Management of Outpatient Warfarin Therapy amid COVID-19 Pandemic: A Practical Guide / Kow C. S., Sunter W., Bain A. et al. // Am J Cardiovasc Drugs. – 2020; 20(4): 301-309. doi: 10.1007/s40256-020-00415-z.

35. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia / Costanzo L., Palumbo F. P., Ardita G. et al. // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2020; 8(5): 711-716. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.

36. Evaluation of Remote Pharmacist-Led Outpatient Service for Geriatric Patients on Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation During the COVID-19 Pandemic / Li X., Zuo C., Lu W. et al. // Front Pharmacol. – 2020; 11: 1275. doi: 10.3389/fphar.2020.01275.

37. Safety and Efficacy of Apixaban For Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill ICU Patients with Severe COVID-19 Respiratory Disease / Wenzler E., Engineer M. H., Yaqoob M., Benken S. T. // TH Open. – 2020; 4(4): e376-e382. doi: 10.1055/s-0040-1720962.

38. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D. et al. // J Am Coll Cardiol. – 2020; 75(23): 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

39. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP) / Mahmud E., Dauerman H. L., Welt F. G. P. et al. // Catheter Cardiovasc Interv. – 2020; 96(2): 336-345. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.039 10.1002/ccd.28946.

Сведения об авторах

Надежда Владимировна Изможерова — доктор медицинских наук

Артем Анатольевич Попов — доктор медицинских наук

Андрей Игоревич Цветков — кандидат медицинских наук, доцент

Мураз Акбар оглы Шамбатов — аспирант

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук

Леонид Игоревич Кадников — аспирант

Владислав Евгеньевич Испавский — аспирант

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Science (Medicine)

Artem A. Popov — Doctor of Science (Medicine)

Andrei I. Tsvetkov — MD, Associate Professor

Muraz A. Shambatov — Postgraduate student

Irina P. Antropova — Doctor of Science (Biology)

Leonid I. Kadnikov — Postgraduate student

Vladislav E. Ispavsky — Postgraduate student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 25.10.2021; одобрена после рецензирования 28.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.

The article was submitted 25.10.2021; approved after reviewing 28.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.