

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ **Том 22**

№ 1

2023

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. Volkova, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmozherova, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolenskaya, 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. Moskaev, 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

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, МАТЕРИНСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Чуланова Ю.С., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Чулков В.С., Ушакова К.А., Томилова А.Г., Филиппова Н.А., Яковлева Ю.А.

Акушерство и гинекология.....4

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ 25-ГИДРОКСИКАЛЬЦИФЕРОЛА СЫВОРОТКИ КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Ищенко Л.С., Казачков Е.Л., Алиева А.А., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И.,
Ищенко Ю.С.

Акушерство и гинекология.....14

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ БОЛИ, ДООПЕРАЦИОННОЙ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И ЛАБОРАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА МАТКЕ

Попов М.О., Давыдова Н.С., Собетова Г.В., Бердникова А.А., Воронова Л.Н.

Анестезиология и реаниматология.....23

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ В КОРРЕКЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ПРЕДТРАНСПОРТНОЙ
ПОДГОТОВКИ НОВОРОЖДЕННЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А.

Анестезиология и реаниматология.....32

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ АБЛЯЦИОННОГО ФРАКЦИОННОГО ЛАЗЕРНОГО
ФОТОТЕРМОЛИЗА, ПРОВЕДЕННОЙ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦА

Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В., Долгушин И.И., Зиганшин О.Р., Никушкина К.В.

Аллергология и иммунология / Дерматовенерология.....41

НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ СООТНОШЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Захарьян Е.А., Ибрагимова Р.Э.

Кардиология.....51

НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА АНГИОГЕННЫХ И НЕЙРОГЕННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ
ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А., Абдулкеримов Т.Х., Максимова А.Ю., Полушина Л.Г.

Клиническая лабораторная диагностика.....57

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОГОВИЦЫ С МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМой

Бердникова Е.В., Тур Е.В., Кожеевникова Т.Ю.

Офтальмология.....63

ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ

Измозжерова Н.В., Бахтин В.М., Яковлева А.А., Башинджагян М.А., Макаров Е.А., Кабанова К.А.

Фармакология, клиническая фармакология.....72

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТИ ПРИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Миляева Н.М., Ковалев В.В., Куликов А.В., Багиянц В.А.

Акушерство и гинекология.....78

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОБОСТРЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Казачкова Э.А., Воропаев Д.Д., Дроздова Е.А., Бердникова Е.В., Николаева И.С., Казачков Е.Л.

Акушерство и гинекология.....85

КРИСС-КРОСС СЕРДЦЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННОГО

Старков В.Ю., Шестаков Е.В.

Кардиология.....90

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ВКЛАД МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ В РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Исламиди Д.К., Белых Н.С., Ковалев В.В., Миляева Н.М.

Акушерство и гинекология.....96

ПОСТКОВИДНЫЙ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ СИНДРОМ И СВЯЗЬ COVID-19 С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Камышеникова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н., Павлова Ю.С., Болховитина О.А.

Внутренние болезни.....104

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Макеев О.Г., Николаева К.И., Мыльникова Е.С.

Дерматовенерология.....111

ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ВРАЧУ-ИНТЕРНИСТУ О СНЕ?

Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Баженова О.В., Гришина И.Ф.

Кардиология.....120

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМИИ

Жариков Ю.О., Гурцев М.Х., Самсонова М.Д., Тер-Акопян К.А., Ярцев П.А.

Хирургия.....127

ОБЗОР СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «КЛЕТОЧНАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ»

Василевский В.В., Захарова Ю.А., Бахарев А.А., Федотова О.С., Остапчук А.В.

Эпидемиология.....136

ПОЗДРАВЛЕНИЯ

Об академике РАН О.П. Ковтун.....147

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

PLACENTA PREVIA: RISK FACTORS, MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES

Chulanova Yu.S., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L., Chulkov V.S., Ushakova K.A., Tomilova A.G., Filippova N.A., Tarasova L.B., Yakovleva Yu.A.

Obstetrics and gynecology5

THE RELATIONSHIP OF SERUM 25-HYDROXYCALCIFEROL LEVELS WITH THE SEVERITY OF THE NEW COVID-19

CORONAVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

Khaidukova Yu.V., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Ishchenko L.S., Kazachkov E.L., Aliyeva A.A., Voropaev D.D., Voropaeva A.I., Ishchenko Yu.S.

Obstetrics and Gynecology15

COMPARATIVE ANALYSIS OF PAIN LEVELS, PREOPERATIVE ANXIETY, DEPRESSION AND LABORATORY PARAMETERS DURING UTERINE SURGERY

Popov M.O., Davidova N.S., Sobetova G.V., Berdnikova A.A., Voronova L.N.

Anesthesiology and Intensive care24

PREDICTING THE NEED FOR INTENSIVE CARE CORRECTION DURING PRE-TRANSPORT STABILIZATION OF NEWBORNS, REQUIRING MEDICAL EVACUATION

Mukhametshin R.F., Kovtun O.P., Davydova N.S., Kurganski A.A.

Anesthesiology and Intensive care33

ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF WOMEN AFTER ABLATIVE FRACTIONAL LASER PHOTOTHERMOLYSIS PROCEDURE FOR THE CORRECT OF INVOLUTIONAL FACIAL SKIN CHANGES

Kuznetsova E.K., Mezentseva E.A., Kudrevich Y.V., Dolgushin I.I., Ziganshin O.R., Nikushkina K.V.

Allergology and Immunology / Dermatovenerology42

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Zahar'jan E.A., Ibragimova R.Je.

Cardiology52

IMPAIRMENT OF THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND NEUROGENIC POLYPEPTIDES OF THE ORAL FLUID IN FRACTURES OF THE MAXILLA

Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Kopenkin M.A., Abdulkherimov T.Kh., Maximova A.Yu., Polushina L.G.

Clinical laboratory diagnosis58

RELATIONSHIP BETWEEN CORNEAL BIOMECHANICAL INDEXES AND OPTIC DISC MORPHOMETRIC INDEXES IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Berdnikova E.V., Tur E.V., Kozhevnikova T.Ju.

Optalmology64

EFFECT OF FLUOROQUINOLONES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF LABORATORY RABBITS

Izmozherova N.V., Bakhtin V.M., Yakovleva A.A., Bashindzhagyan M.A., Makarov E.A., Kabanova K.A.

Pharmacology, clinical pharmacology73

CLINICAL CASES

PROGRESSIVE DETACHMENT OF THE NORMALLY LOCATED PLACENTA: THE CLINICAL CASE OF FAILED MATERNAL DEATH IN MASSIVE BLOOD LOSS

Milyaeva N.M., Kovalev V.V., Kulikov A.V., Bagiyants V.A.

Obstetrics and Gynecology79

PREGNANCY AND VISUAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH AN EXAMINATION OF MULTIPLE SCLEROSIS

Kazachkova E.A., Voropaev D.D., Drozdova E.A., Berdnikova E.V., Nikolaeva I.S., Kazachkov E.L.

Obstetrics and Gynecology86

CRISS-CROSS HEART: A CLINICAL CASE OF A RARE CONGENITAL HEART DEFECT IN A NEWBORN

Starkov V.Yu., Shestak E.V.

Cardiology91

LITERATRE REVIEWS

CONTRIBUTION OF THE UTERINE CAVITY MICROBIOTA TO THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL ENDOMETRIAL PROCESSES

Islamidi D.K., Belyh N.S., Kovalev V.V., Milyaeva N.M.

Obstetrics and Gynecology97

POST-COVID MUSCULO-ARTICULAR SYNDROME AND COVID-19 ASSOCIATION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Kamyshnikova L.A., Pisankina D.S., Payudis A.N., Pavlova Yu.S., Bolkhovitina O.A.

Internal medicine105

EXPERIMENTAL MODELS OF ATOPIC DERMATITIS FOR PRECLINICAL RESEARCHES

Antonova S.B., Ufimtseva M.A., Makeev O.G., Nikolaeva K.I., Mylnikova E.S.

Dermatovenerology112

WHAT IS IMPORTANT FOR AN INTERNIST TO KNOW ABOUT SLEEP?

Brodovskaya T.O., Grischenko O.O., Bazhenova O.V., Grishina I.F.

Cardiology121

RISK FACTORS FOR ADVERSE OUTCOMES OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY

Zharikov Yu.O., Gurtsev M.Kh., Samsonova M.D., Ter-Akopyan K.A., Yartsev P.A.

Surgery128

Literature Review

REVIEW OF A SERIES OF CLINICAL OBSERVATIONS OF THE USE OF "CELL CULTURE FOR SUBSTITUTION THERAPY"

Wasielewski V.V., Zakharova Yu.A., Bakharev A.A., Fedotova O.S., Ostapchuk A.V.

Epidemiology137

GREETINGS

About O.P. Kovtun, Academician of the Russian Academy of Sciences147

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, МАТЕРИНСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫЮ. С. Чуланова¹, Е. Г. Сяндюкова², С. Л. Сашенков³, В. С. Чулков⁴, К. А. Ушакова⁵, А. Г. Томилова⁶,
Н. А. Филиппова⁷, Л. Б. Тарасова⁸, Ю. А. Яковлева⁹

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ y.chul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5507-9471>² seg269@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>³ sashensl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6007-1041>⁴ vschulkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>.⁵ usksu@ya.ru⁶ burmistrovaarinaa@yandex.ru⁷ filnat_69@mail.ru⁸ tarasovalb12@gmail.com⁹ yakovlevoi@mail.ru**Аннотация**

Введение. Предлежание плаценты (ПП), особенно инвазивные формы (placenta accreta spectrum PAS), одна из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. **Цель исследования** – выделить основные факторы риска предлежания плаценты на основании изучения особенностей анамнеза, исходов беременности и родов для матери и плода. **Материалы и методы.** Ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки: 1 группа – 64 пациентки с ПП, 2 группа – 30 женщин с нормальными родами. Изучены анамнез женщин, исходы беременности. Статистические расчеты: критерии Манна-Уитни, χ^2 Пирсона, показателя отношение шансов (ОШ). **Результаты.** Вероятность ПП повышает наличие в анамнезе женщины операций кесарева сечения (ОШ 20,53 (7,2–58,53), $p < 0,001$), преждевременных родов (ОШ 4,29 (1,45–12,68), $p = 0,04$), аборт (ОШ 3,77 (2,32–6,12), $p = 0,004$), в том числе искусственного (ОШ 14,16 (4,95–40,53), $p = 0,001$) и самопроизвольного (ОШ 3,65 (2,01–6,62), $p = 0,02$), а также соматические заболевания (ОШ 6,17 (3,8–10,02), $p < 0,001$), особенно наличие анемии (ОШ 19,84 (6,95–56,61), $p < 0,001$), заболеваний ЖКТ (ОШ 13,18 (4,6–37,75), $p = 0,002$), избыточной массы тела / ожирения (ОШ 6,23 (2,14–18,14), $p = 0,015$), варикозной болезни (ОШ 5,37 (1,84–15,72), $p = 0,005$). Угроза невынашивания ($p = 0,012$), плацентарные нарушения ($p = 0,012$), анемия ($p = 0,026$), генитальная инфекция ($p = 0,023$) регистрировались чаще у женщин с предлежанием плаценты. Все женщины с ПП были родоразрешены кесаревым сечением, часто преждевременно (45,3 %; $p < 0,001$), экстренно (45,3 %, $p < 0,001$) по поводу кровотечения (37,5 %, $p < 0,001$). Расширение объема операции потребовалось в 37,5 % случаях, гемотрансфузия – 50,0 %. Морфофункциональные показатели (масса, рост, оценки по шкале Апгар) детей от матерей с ПП были достоверно меньше, а частота асфиксии, респираторного дистресс-синдрома, ИВЛ больше, чем в группе контроля. **Обсуждение.** ПП и PAS – потенциально опасные патологии для жизни и здоровья женщины и ребенка, что подтверждают результаты настоящего исследования. Однако на амбулаторном этапе выявлены проблемы диагностики данной патологии. Кроме общеизвестных факторов риска аномальной плацентации, обсуждаются ассоциации ПП с низким социально-экономическим статусом женщины и рядом соматических нозологий, таких как ожирение, анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта, варикозная болезнь, влияние которых, вероятно, опосредованное. Частота прогестероновой поддержки при предлежании плаценты оказалась выше в сравнении с контролем ($p = 0,005$), поэтому нельзя исключить связь избыточного использования гестагенов с аномальной плацентацией. **Заключение.** Факторами риска ПП оказались наличие в анамнезе кесарева сечения, абортов, преждевременных родов, низкий социально-экономический статус, соматическая патология (избыточная масса тела / ожирение, анемия, заболевания ЖКТ, варикозная болезнь). ПП ассоциировано с высокой частотой угрозы невынашивания, плацентарных нарушений, генитальной инфекции, преждевременных родов, операций кесарева сечения, кровотечений, снижением морфофункциональных показателей новорожденных, перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Ключевые слова: предлежание и вращение плаценты, факторы риска, исходы беременности

Для цитирования: Чуланова Ю.С., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. с соавт. Предлежание плаценты: факторы риска, материнские и перинатальные исходы. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):4-13. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-4-13>.

@ Чуланова Ю.С., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Чулков В.С., Ушакова К.А., Томилова А.Г., Филиппова Н.А., Тарасова Л.Б., Яковлева Ю.А., 2023

@ Chulanova Yu.S., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L., Chulkov V.S., Ushakova K.A., Tomilova A.G., Filippova N.A., Tarasova L.B., Yakovleva Yu.A., 2023.

PLACENTA PREVIA: RISK FACTORS, MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES

Yu. S. Chulanova¹, E. G. Syundyukova², S. L. Sashenkov³, V. S. Chulkov⁴, K. A. Ushakova⁵, A. G. Tomilova⁶, N. A. Filippova⁷, L. B. Tarasova⁸, Yu. A. Yakovleva⁹

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹y.chul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5507-9471>

²seg269@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>

³sashensl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6007-1041>

⁴vschulkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>.

⁵usksu@ya.ru

⁶burmistrovaarinaa@yandex.ru

⁷filnat_69@mail.ru

⁸tarasovalb12@gmail.com

⁹yakovlevoi@mail.ru

Abstract

Introduction. Placenta previa (PP), especially invasive forms (placenta accreta spectrum PAS), is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. **The aim of the study** is to study the features of the anamnesis, pregnancy and childbirth outcomes for the mother and fetus with placenta previa, and to identify the main risk factors for this pathology. **Materials and methods.** Retrospective cohort study by continuous sampling method: Group 1 – 64 patients with PP, 2 – 30 women with normal childbirth. The anamnesis of women and pregnancy outcomes were studied. Statistical calculations: Mann-Whitney criteria, χ^2 Pearson, odds ratio indicator (OSH). **Results.** The probability of PP increases in a woman's history with cesarean section in anamnesis (OR 20.53 (7.2–58.53), $p < 0.001$), premature birth (OR 4.29 (1.45–12.68), $p = 0.04$), abortion (OR 3.77 (2.32–6.12), $p = 0.004$), including induced (OR 14.16 (4.95–40.53), $p = 0.001$) and spontaneous (OR 3.65 (2.01–6.62), $p = 0.02$), as well as somatic diseases (OR 6.17 (3.8–10.02), $p < 0.001$), especially the presence of anemia (OR 19.84 (6.95–56.61), $p < 0.001$), gastrointestinal diseases (OR 13.18 (4.6–37.75), $p = 0.002$), overweight/obesity (OR 6.23 (2.14–18.14), $p = 0.015$), varicose veins (OR 5.37 (1.84–15.72), $p = 0.005$). The threat of miscarriage ($p = 0.012$), placental disorders ($p = 0.012$), anemia ($p = 0.026$), genital infection ($p = 0.023$) were recorded more often in women with placenta previa. All women with PP were delivered by operation caesarean section, often prematurely (45.3 %; $p < 0.001$), urgently (45.3 %, $p < 0.001$) because of bleeding (37.5 %, $p < 0.001$). The expansion of the volume of surgery was required in 37.5 % of cases, hemotransfusion – 50.0 %. Morphofunctional indicators of children from mothers with PP were significantly lower, and the frequency of asphyxia, respiratory distress syndrome, artificial lung ventilation was higher than in the control group. **Discussion.** PP and PASS are potentially dangerous pathologies for the life and health of women and children, which is confirmed by the results of this study. However, problems of diagnosis of this pathology were revealed at the outpatient stage. In addition to the well-known risk factors for abnormal placentation, associations of PP with a low socio-economic status of a woman and a number of somatic nosologies, such as obesity, anemia, gastrointestinal tract diseases, varicose veins, the influence of which is probably indirect. The association of abnormal placentation with excessive use of gestogens during pregnancy cannot be ruled out. **Conclusions.** The risk factors for PP were the presence of a history of cesarean section, abortions, premature birth, low socio-economic status, somatic pathology (overweight / obesity, anemia, gastrointestinal diseases, varicose veins). PP is associated with a high frequency of the threat of miscarriage, placental disorders, genital infection, premature birth, cesarean section operations, bleeding, decreased morphofunctional indicators of newborns, perinatal morbidity and mortality.

Keywords: placenta previa, placenta accreta spectrum, risk factors, pregnancy outcomes

For citation:

Chulanova YuS, Syundyukova EG, Sashenkov SL et al. Placenta previa: risk factors, maternal and perinatal outcomes. Ural medical journal 2023;22(1):4-13. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-4-13>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день акушерские кровотечения остаются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Предлежание плаценты, особенно его инвазивные формы, занимают лидирующие позиции в структуре нозологий при массивных кровотечениях в акушерской практике [1, 2, 3, 4]. В России кровотечение в связи с предлежанием плаценты занимает второе место в структуре материнской летальности [5].

Предлежание плаценты (placenta praevia) – это локализация плаценты в области нижнего маточного сегмента, когда она полностью или частично перекрывает область внутреннего зева шейки матки [4, 6]. Также к неполному варианту предлежания плаценты часто относят расположение ее в пределах 2 [4, 7] или 3 см [8] от внутреннего зева. Вращение плаценты – это патологическое состояние беременности, связанное с избыточной инвазией плаценты в стенку матки. Согласно рекомен-

дациям FIGO [9], RCOG [10], ACOG и SMFM [11] предпочтительным термином при аномальной инвазии плаценты является placenta accreta spectrum (PAS). Данная патология требует оперативного родоразрешения, часто сопровождается неконтролируемой кровопотерей, расширением объема операции, массивной инфузионно-трансфузионной терапией, реанимационными мероприятиями, летальностью, а также отдаленными последствиями в виде нарушения репродуктивного здоровья женщины и синдрома Шихана [3, 4, 12]. Однако в настоящее время не разработаны единые регламентированные патоморфологические критерии PAS, имеются проблемы антенатальной диагностики патологии, нет четких представлений о времени родоразрешения этих пациенток, отсутствуют общепринятые хирургические методики оказания помощи при предлежании и вращении плаценты [9, 13].

Таким образом, предлежание и вращение плаценты остаются значимой медико-социальной проблемой в современном акушерстве, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – выделить основные факторы риска предлежания плаценты на основании изучения особенностей анамнеза, исходов беременности и родов для матери и плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки историй родов 94 женщин, которые были родоразрешены в клинике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск) в 2020 году. Критериями включения в исследование явились срок беременности 22 недели и более, диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации. Критериями исключения из исследования стали наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных расстройств и психических заболеваний, алкоголизма, наркомании. План исследования соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. В процессе исследования изучен семейный и личный анамнез женщин, исходы беременности и родов (путем изучения медицинской документации: диспансерная книжка беременной женщины, история родов). В основную группу (группа 1) были включены 64 беременные с предлежанием плаценты, группу контроля (группа 2) составили 30 женщин с нормальными родами. К предлежанию плаценты относили расположение плаценты в нижнем сегменте матки, когда она полностью или частично перекрывала область внутреннего зева шейки матки или расстояние от ее нижнего края до внутреннего зева было менее 3 см (по данным УЗИ) [8].

Изучены семейный и личный анамнез женщин, исходы беременности и родов (результаты получены методом анализа медицинской документации: диспансерная книжка беременной жен-

щины, история родов). Сведения, содержащиеся в рассматриваемых материалах, не подпадают под действие Перечня сведений, составляющих государственную тайну (статья 5 Закона Российской Федерации «О государственной тайне»), не относятся к Перечню сведений, отнесенных к государственной тайне, утвержденному Указом Президента Российской Федерации от 30 ноября 1995 г. № 1203, не подлежат засекречиванию.

Диагноз, классификации нозологий акушерской патологии устанавливались согласно действующим клиническим рекомендациям (https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).

Статистические методы исследования выполнены с помощью лицензионного статистического пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), а непрерывные переменные – в виде медианы и межквартильного размаха [(Me (Q1–Q3))]. Межгрупповые различия оценивали с помощью критериев Манна – Уитни, хи-квадрата Пирсона. Проводился расчет отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом [ОШ (95 % ДИ)]. Значение $p \leq 0,05$ принималось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин с предлежанием плаценты (32,5 (29–35) лет) оказался значимо больше в сравнении с группой контроля (29 (27–30); $p < 0,001$). При анализе социально-экономического статуса выявлено, что пациентки группы 1 значимо чаще, чем в группе контроля, имели среднее образование (12,5 % против 0 случаев; $p = 0,04$) и занимались физическим трудом (18,8 % против 3,3 %; $p = 0,045$). Во 2-й группе основная часть когорты были служащими (50 % против 15,6 %; $p < 0,001$). 55 (85,9 %) женщин с предлежанием плаценты и 25 (83,3 %) группы контроля состояли в законном браке.

У женщин, которые участвовали в исследовании, показатели исходного веса, роста и индекса массы тела были статистически сопоставимы. Обращает внимание, что общая прибавка массы тела во время беременности у пациенток с предлежанием плаценты (10,1 (7–12,7) оказалась достоверно ниже аналогичного параметра контрольной группы (12 (11,8–13; $p = 0,003$), что, вероятно, связано с более короткой продолжительностью беременности в группе 1.

Частота экстрагенитальных заболеваний у пациенток с предлежанием плаценты оказалась статистически значимо выше, чем у женщин с нормальными родами (таблица 1). При изучении структуры соматической патологии установлено, что избыточная масса тела / ожирение, анемия, варикозная болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достоверно чаще встречались у пациенток группы 1 в сравнении с группой контроля. Среди женщин с нормальными родами оказалась выше частота медикаментозно компенсированного гипотиреоза.

При изучении паритета оказалось, что пациентки с предлежанием плаценты чаще в сравнении с группой контроля были повторнородящими

Таблица 1.

Экстрагенитальные заболевания женщин основной и контрольной групп, % (n)

Нозологии соматической патологии	1 группа (n = 64)		2 группа (n = 30)		p
	абс.	%	абс.	%	
Экстрагенитальные заболевания	50	78,1	11	36,7	p < 0,001
Избыточная масса тела / ожирение	11	17,2	0	0	p = 0,016
Заболевания сердечно-сосудистой системы	7	10,9	0	0	p = 0,061
Анемия	26	40,6	1	3,3	p < 0,001
Варикозная болезнь	14	21,9	0	0	p = 0,006
Заболевания желудочно-кишечного тракта	20	31,3	1	3,3	p = 0,003
Гипотиреоз	4	6,3	7	23,3	p = 0,017
Заболевания органов дыхания	6	9,4	0	0	p = 0,085
Инфекции мочевых путей	9	14,1	4	13,3	p = 0,92

(78,1 % против 36,7 %; $p = 0,001$). Следует отметить, что число беременностей (3 (2–4); $p < 0,001$) и родов (1 (1–2); $p = 0,001$) в анамнезе женщин группы 1 оказалось достоверно больше, чем в группе 2 (2 (1–2) и 1 (0–1) соответственно). Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 54 (84,4 %) группы 1 и 15 (50 %) группы 2 ($p < 0,001$). При этом у женщин с аномальной плацентацией в сравнении с группой контроля зарегистрирована высокая частота аборт (57,8 % против 26,7 %; $p = 0,004$), в том числе искусственных (32,8 % против 13,3 %; $p = 0,001$) и самопроизвольных (35,9 % против 13,3 %; $p = 0,024$). Среднее количество аборт в группе 1 также оказалось выше, чем в группе 2 (1 (0–2) против 0 (0–1); $p = 0,001$). Осложнения течения родов в прошлом имели 10

(15,6 %) пациенток с предлежанием плаценты, что не отмечено в группе контроля ($p = 0,022$), достоверные отличия получены по частоте операций кесарева сечения (40,6 %; $p < 0,001$) и преждевременных родов (12,5 %; $p = 0,044$). У женщин с аномальной плацентацией отмечена тенденция к увеличению числа случаев привычного невынашивания (10,9 % против 0; $p = 0,061$) и бесплодия (7,8 % против 3,3 %; $p = 0,41$). Частота гинекологических заболеваний в группах была статистически сопоставимой. Отмечена отчетливая тенденция к числу случаев воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) в группе 1 (10,9 % против 0; $p = 0,061$).

Факторы риска предлежания плаценты, полученные по результатам расчета показателя ОШ, представлены на рисунке 1. Протективными в от-

Рис. 1. Факторы риска предлежания плаценты, ОШ (95 % ДИ), $p \leq 0,05$

Осложнения беременности во втором триместре, % (n)

		1 группа (n = 64)		2 группа (n = 30)		p
		абс.	%	абс.	%	
Нозологии акушерских осложнений						
Осложнения беременности во втором триместре		64	100,0	4	13,3	p < 0,001
Гестационный сахарный диабет		16	25	7	23,3	p = 0,86
Угроза прерывания беременности		12	18,8	0		p = 0,012
	РАП/швы	1	1,6	0		p = 0,5
	гормональная поддержка	17	26,6	1	3,3	p = 0,008
Предлежание плаценты		64	100	0		p < 0,001
	полное предлежание плаценты	39	60,9	0		p < 0,001
	врастание плаценты	2	3,1	0		p = 0,33
Кровотечение во втором триместре		12	18,8	0		p = 0,012
Преэклампсия		4	6,3	0		p = 0,17
преэклампсия умеренная		4	6,3	0		p = 0,17
Плацентарная недостаточность		12	18,8	0		p = 0,012
	нарушение маточно-плодового кровотока	12	18,8	0		p = 0,012
	нарушения маточного кровотока	12	18,8	0		p = 0,012
	нарушения пуповинного кровотока	1	1,6	0		p = 0,5
	нарушения пуповинного кровотока 3-й степени	1	1,6	0		p = 0,5
	ЗРП	2	3,1	0		p = 0,33
Аntenатальная гибель плода		1	16%	0		p = 0,5
Маловодие		2	3,1	0		p = 0,33
Многоводие		1	1,6	1	3,3	p = 0,58
Анемия		17	26,6	2	6,7	p = 0,026
Инфекция мочевых путей		4	6,3	1	3,3	p = 0,56
Генитальная инфекция		10	15,6	0		p = 0,023

ношении предлежания плаценты оказались наличие высшего образования (ОШ 0,24 (95 % ДИ 0,08–0,73), p = 0,05) и профессии служащая (ОШ 0,22 (95 % ДИ 0,13–0,37), p = 0,002).

Срок постановки на учет беременных с аномальной локализацией плаценты (9 (8–11,75) недель) оказался достоверно меньше в сравнении с группой контроля (10,5 (10–12); p = 0,005), что, вероятно, связано с более высокой частотой гестационных осложнений (71,9 % против 33,3 %; p < 0,001). В первом триместре достоверно чаще у женщин группы 1 встречались предлежание хориона (48,4 % против 0; p < 0,001) и цервиковагинальные инфекции (15,6 % против 0; p = 0,023). Обращает внимание, что до 14 недель беременности (в том числе по результатам экспертного УЗИ на сроке 11–13,6 недель) предлежание хориона/плаценты диагностировано только у половины пациенток группы 2, что, безусловно, следует отнести к дефектам диагностики патологии. Признаки врастания плаценты на этом этапе не описаны. 10 (15,6 %) беременных группы 1 и 4 (13,3 %) группы 2 в первом триместре на учете не состояли.

Частота осложнений беременности во втором триместре также оказалась выше в группе 1 (таблица 2). Аномальная локализация плаценты диагностирована у всех беременных соответствующей группы на сроке гестации 18–21,6 недель, у 60,9 % выявлен вариант полного предлежания плаценты, однако признаки врастания плаценты (пять случаев, подтверждены гистологически) по данным исследования не описаны. Во втором триместре PAS диагностировано в двух случаях на сроке 26 и 27

недель по данным экспертного УЗИ матки в специализированном акушерском стационаре 3 уровня только на этапе госпитализации пациентки по поводу кровотечения. Предлежание плаценты с кровотечением стало показанием для родоразрешения 3 (4,7 %) пациенток данной группы до 28 недель, в одном случае кровотечение стало причиной антенатальной гибели плода на сроке 23 недели. Достоверно чаще из гестационной патологии в группе с аномальной плацентацией встречались угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, анемия, генитальная инфекция. Плацентарные нарушения у пациенток с предлежанием плаценты были представлены в основном нарушением маточного кровотока, однако в одном случае диагностировано нарушение пуповинного кровотока 3-й степени в сочетании с задержкой роста плода (ЗРП). Манифестация плацентарной недостаточности была на сроке 26 (20–31,8) недель. У 6,3 % женщин группы 1 зарегистрирована умеренная преэклампсия. Генитальная инфекция диагностирована только у женщин с предлежанием плаценты: у 10 (15,6 %) женщин это была цервиковагинальная инфекция с двухэтапной топической терапией, в 2 (3,1 %) случаях выявлены критерии внутриматочной инфекции, что стало показанием для системной антибактериальной терапии.

Частота осложнений беременности в третьем триместре была выше в группе пациенток с аномальной плацентацией (100,0 % против 36,7 %; p < 0,001). Полное предлежание плаценты диагностировано у 36 (59 %) женщин, маркеры врастания плаценты (3 случая) выявлены впервые только в третьем

Медикаментозное обеспечение женщин основной и контрольной групп, % (n), (Me (Q1–Q3))

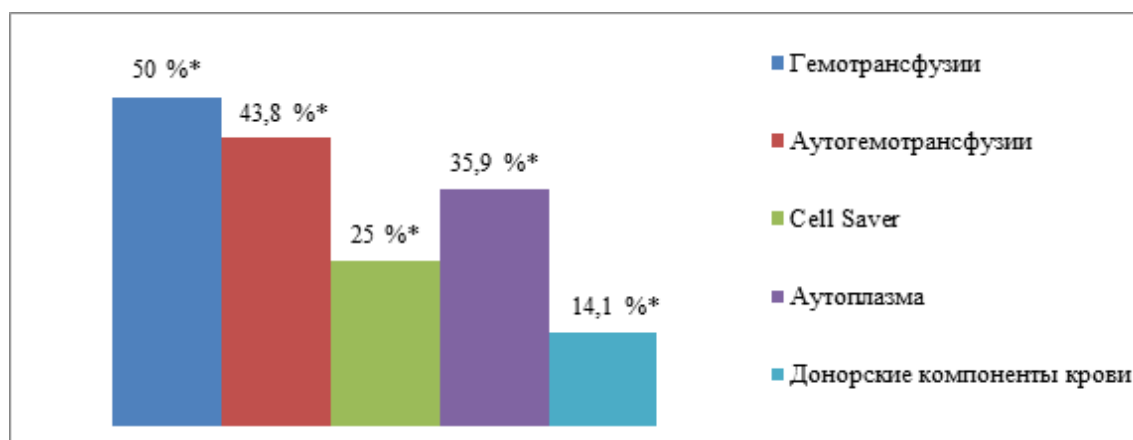
Лекарственные препараты	1 группа (n = 64)		2 группа (n = 30)		p
	абс.	%	абс.	%	
Гестагены					
1 триместр	18	28,1	2	6,7	p = 0,018
2 триместр	20	31,3	1	3,3	p = 0,003
3 триместр	9	14,8	0	0	p = 0,028
всего	24	37,5	3	10	p = 0,005
Ацетилсалициловая кислота					
2 триместр	7	10,9	0	0	p = 0,061
3 триместр	6	9,7	0	0	p = 0,08
всего	8	12,5	0	0	p = 0,044
Низкомолекулярные гепарины					
1 триместр	4	6,3	0	0	p = 0,17
2 триместр	6	9,7	0	0	p = 0,08
3 триместр	8	12,9	0	0	p = 0,041
Всего	12	18,8	0	0	p = 0,012

триместре по результатам экспертного ультразвукового исследования медицинского учреждения 3 уровня. Предлежание плаценты с кровотечением и/или вращением стало показанием для досрочного родоразрешения в 26 (20,3 %) случаях. Среди акушерских осложнений значимо чаще в сравнении с группой контроля у женщин с аномальной плацентацией встречались угроза прерывания беременности (14,8 % против 0; $p = 0,028$), плацентарная недостаточность (26,2 % против 0; $p = 0,018$), анемия (37,7 % против 6,7 %; $p = 0,002$). У 11,5 % женщин группы 1 в третьем триместре диагностированы нарушения маточного кровотока, 3,3 % – плодового кровотока, 4,9 % – ЗРП (все случаи с ранней манифестацией до 32 недель). Декомпенсированная плацентарная недостаточность (нарушение пуповинного кровотока 3-й степени) выявлена в 1 (1,6 %) случае, антенатальная гибель плода зарегистрирована в 2 (3,3%) случаях. Преэклампсия диагностирована у 7 (11,5 %) беременных с предлежанием плаценты (группа 2 – 0; $p = 0,055$), в том числе 4 (6,6 %) случая с ранней

манифестацией (до 34 недель) и 2 (3,3 %) случая тяжелой степени. Неправильное положение плода чаще выявлялось в группе 1 (9,8 % против 0, $p = 0,077$). Обращает внимание, что цервиковагинальная инфекция выявлена у 20 % беременных группы контроля, что достоверно отличалось от группы сравнения (3,3 %; $p = 0,008$).

Результаты анализа медикаментозного обеспечения женщин с предлежанием плаценты в сравнении с группой контроля представлены в таблице 3. Гормональную поддержку (гестагены) в каждом из триместров беременности получали большее число женщин с аномальной плацентацией в сравнении с группой контроля. Аналогичные данные получены по применению ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Профилактика РДС (дексаметазон) проведена 35,9 % беременных с предлежанием плаценты на сроке гестации 31 (26–33) неделя.

Срок родоразрешения женщин с аномальной плацентацией (37 (35–37) недель) оказался достоверно меньше в сравнении с группой контроля

Рис. 2. Менеджмент крови пациенток с предлежанием плаценты, %, * $p \leq 0,05$

(38 (37–39); $p < 0,001$), что связано с высокой частотой преждевременных родов (45,3 %; $p < 0,001$). Основная часть преждевременных родов состоялась на сроке более 34 недель (29,7 %; $p = 0,001$). Все пациентки с предлежанием плаценты были родоразрешены кесаревым сечением, при этом половина операций (45,3 %) была выполнена в экстренном порядке ($p < 0,001$). Основными показаниями к операции среди женщин группы 1 являлись предлежание плаценты (98,4 %), в том числе с кровотечением (25,0 %) и/или placenta accreta (6,3 %). Объем кровопотери (700 (500–1080) мл; $p < 0,001$) и частота случаев кровотечений (28,1 %; $p < 0,001$) при предлежании плаценты были значимо выше в сравнении группой контроля (250 (250–300) мл, 0 случаев соответственно). Зарегистрировано 4 (6,3 %) случая массивного кровотечения (более 1500 мл). С целью профилактики кровотечения в 18 (28,1 %) случаев оперативного лечения использована баллонная тампонада матки ($p = 0,001$), 3 (4,7 %) – временный турникет. Расширение объема оперативного вмешательства во время кесарева сечения при предлежании плаценты потребовалось в 24 (37,5 %) случаях ($p < 0,001$): 20 (31,3 %) случаев перевязки маточных сосудов ($p = 0,001$), 7 (10,9 %) – метропластики ($p = 0,061$), 6 (9,4 %) – гемостатических швов ($p = 0,085$), 2 (3,1 %) – надвлагалищной ампутации матки.

Гемотрансфузия проведена 50 % пациенткам с предлежанием плаценты ($p < 0,001$), в том числе аутогемотрансфузия 43,8 % женщинам ($p < 0,001$) (рисунок 2). На предоперационном этапе заготовка аутоплазмы выполнена 23 (35,9 %) беременным с аномальной плацентацией ($p < 0,001$), в последующем компоненты крови пациента были возвращены во время операции. В 25 % случаях во время операции применялся аппарат Cell Saver с аутогемотрансфузией эритроцитарной массы. Донорские препараты крови использованы в 9 (14,1 %) случаях у женщин с аномальной плацентацией и кровотечением во время операции ($p = 0,032$).

Масса и рост новорожденных от матерей с предлежанием плаценты (2960 (2330–3207,5) граммов; 50 (46–51) см) оказались значимо ниже, чем в контрольной группе (3150 (3007,5–3322,5), $p = 0,002$; 52 (50–52), $p < 0,001$ соответственно). Оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах у детей группы 1 (7 (5–8) и 8 (6–8) баллов) также были достоверно меньше аналогичных параметров группы 2 (8 (8–8) и 8,5 (8–9) соответственно; $p < 0,001$). В группе 1 зафиксирован высокий процент детей с асфиксией (32,8 %; $p < 0,001$), в том числе тяжелой степени (10,9 %; $p = 0,061$). Респираторный дистресс-синдром (РДС) и дыхательная недостаточность зарегистрированы у 10 (15,6 %; $p = 0,023$) новорожденных, что потребовало реанимационных мероприятий и использования ИВЛ. Случаев ранней неонатальной смертности не зарегистрировано.

Послеродовый период у пациенток группы 1 достоверно чаще в сравнении с группой контроля осложнился анемией (34,4 % против 6,7 %; $p = 0,004$). У рожениц группы 2 выявлен 1 случай инфекции мочевых путей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предлежание и вращение плаценты – потенциально опасные патологии для жизни и здоровья

женщины и ребенка [1, 2, 3, 4]. Действительно, в результате настоящего исследования установлена высокая частота угрозы прерывания беременности, плацентарных нарушений, преждевременных родов, кесарева сечения, в том числе с расширением объема оперативного вмешательства и гемотрансфузией, акушерских кровотечений, рождения детей с низкими морфофункциональными показателями.

Следует обратить внимание на проблемы диагностики предлежания и вращения плаценты. Согласно результатам настоящего исследования предлежание хориона/плаценты до 14 недель беременности (в том числе по результатам экспертного УЗИ на сроке 11–136 недель) описано только у половины пациенток. Вероятно, специалисты, проводившие исследование, не считают необходимым вносить данную патологию в заключение в связи с тем, что почти 90 % предлежащих плацент, выявленных в первой половине беременности, к третьему триместру «меняют свою локализацию» [14, 15]. На сроке 18–216 недель предлежание плаценты было диагностировано у всех беременных, однако ни в одном из пяти случаев аномальной инвазии плаценты признаки вращения не описаны. Согласно мнению современных авторов, квалифицированный специалист с ранних сроков обязан точно визуализировать локализацию плаценты и маркеры PAS, что является решающим в улучшении исходов беременности [9]. Однако результаты популяционных исследований свидетельствуют об отсутствии правильной диагностики PAS до родов в 2/3 случаев [13], при этом точность антенатальной диагностики специалистами экспертных центров может достигать 90 % [16]. Макухина Т.Б. и соавт. (2022) указывают, что низкое расположение плодного яйца по данным УЗИ уже на сроке 5–10 недель беременности в сочетании с наличием гематомы в полости матки при прогрессировании беременности у женщин с ≥ 1 рубцом после кесарева могут быть значимыми прогностическими предикторами PAS [17].

Основная причина предлежания плаценты неизвестна [4, 18]. Установлено, что формирование данной патологии связано с повреждением эндометрия и рубцовыми изменениями матки, приводящими к нарушению процессов аппозиции и адгезии бластоцисты [4, 18, 19]. Согласно многочисленным исследованиям факторами риска placenta previa являются возраст женщины старше 35 лет, табакокурение, паритет, искусственный и самопроизвольный аборт в анамнезе, послеоперационный рубец на матке, бесплодие и применение вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность [6, 18, 20, 21]. Сходные данные получены по результатам настоящего исследования. Кроме того, выявлены ассоциации предлежания плаценты с низким социально-экономическим статусом женщины и рядом соматических нозологий, таких как ожирение, анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта, варикозная болезнь. В доступных литературных источниках описания связи аномальной плацентации с социально-экономическим уровнем беременности мы не выявили. Вероятно, имеется опосредованное влияние низкого социально-экономического

статуса на формирование основных факторов риска предлежания и вставания плаценты: использование низкоэффективных методов контрацепции, незапланированные беременности, высокая частота аборт, акушерские осложнения, оперативное родоразрешение [22, 23].

В недавнем метаанализе сообщается о связи между ожирением во время беременности и PAS (ОШ 1,4, (95 % ДИ 1,0–1,8) [24], что, вероятно, вторично связано с более высокой частотой операций кесарево сечение по поводу акушерских осложнений у пациенток с избыточной массой, с нарушением заживления ран и повышенным риском их инфицирования [25]. Результаты исследования Smith C. et al. (2019) указывают на высокую частоту предлежания плаценты среди женщин с анемией [26], что может быть обусловлено нарушением инвазии плаценты в результате ишемизации тканей матки и изменением иммунологической толерантности [18]. При анализе доступных литературных источников ассоциаций заболеваний желудочно-кишечного тракта, варикозной болезни и предлежания плаценты нами не установлено. Нельзя исключить, что совокупность данных нозологий, включая анемию, может быть проявлением синдрома дисплазии соединительной ткани, которая, в свою очередь, является вероятным фактором риска аномальной плацентации [27].

Требуется обсуждения вопрос медикаментозного обеспечения женщин с предлежанием плаценты. Оказалось, что использование гестагенов в каждом из триместров беременности при аномальной плацентации оказалось выше в сравнении с группой контроля в связи с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и высокой частотой угрозы невынашивания. На сегодняшний день имеются данные, что повышенная концентрация прогестерона может менять активность инвазии ворсин трофобласта в связи со смещением иммунологического равновесия в сторону противовоспалительных цитокинов [28]. Кроме того, пациентки с предлежанием плаценты, в том числе ее вставанием, часто применяли ацетилсалициловую кислоту и НМГ. Имеются данные, что

ацетилсалициловая кислота может влиять на процессы инвазии плодного яйца. Так, Murtoniemi et al (2018) сообщили о связи между низкими дозами аспирина, начатыми в сроке менее 14 недель беременности, и более высоким продольным увеличением концентрации сывороточного плацентарного фактора роста (PlGF) у женщин с высоким риском преэклампсии [29]. Кроме того, использование аспирина может значимо повышать противовоспалительный потенциал плаценты за счет блокировки пути NF- κ B, инициируемой toll-подобными рецепторами, что приводит к снижению высвобождения воспалительных цитокинов и препятствует активации циклооксигеназы-2 [30]. Однако вопросы влияния некоторых лекарственных препаратов на локализацию плаценты и глубину ее инвазии, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, факторами риска предлежания плаценты оказались: наличие в анамнезе женщины операций кесарева сечения (ОШ 20,53 (95 % ДИ 7,2–58,53), $p < 0,001$), преждевременных родов (ОШ 4,29 (95 % ДИ 1,45–12,68), $p = 0,04$), аборта (ОШ 3,77 (95 % ДИ 2,32–6,12), $p = 0,004$), в том числе искусственного (ОШ 14,16 (95 % ДИ 4,95–40,53), $p = 0,001$) и самопроизвольного (ОШ 3,65 (95 % ДИ 2,01–6,62), $p = 0,02$), а также соматические заболевания (ОШ 6,17 (95 % ДИ 3,8–10,02), $p < 0,001$), особенно наличие анемии (ОШ 19,84 (95 % ДИ 6,95–56,61), $p < 0,001$), заболеваний ЖКТ (ОШ 13,18 (95 % ДИ 4,6–37,75), $p = 0,002$), избыточной массы тела / ожирения (ОШ 6,23 (95 % ДИ 2,14–18,14), $p = 0,015$). Протективным в отношении предлежания плаценты оказались наличие высшего образования (ОШ 0,24 (95 % ДИ 0,08–0,73), $p = 0,05$) и профессии служащая (ОШ 0,22 (95 % ДИ 0,13–0,37), $p = 0,002$).

Предлежание плаценты ассоциировано с высокой частотой угрозы невынашивания, плацентарных нарушений, генитальной инфекции, преждевременных родов, операций кесарево сечение, кровотечений, снижением морфофункциональных показателей новорожденных, перинатальной заболеваемостью и смертностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gonzalez R.M., Gilleskie D. Infant Mortality Rate as a Measure of a Country's Health: A Robust Method to Improve Reliability and Comparability. *Demography*. 2017;54(2):701–720. <https://doi.org/10.1007/s13524-017-0553-7>.
2. Walther F., Kuester D., Bieber A. et al. Are birth outcomes in low risk birth cohorts related to hospital birth volumes? A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):531. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03988-y>.
3. Helenius K., Longford N., Lehtonen L. et al. Neonatal Data Analysis Unit and the United Kingdom Neonatal Collaborative. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ*. 2019;367:l5678. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5678>.
4. Hentschel R., Guenther K., Vach W., Bruder I. Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F390–F395. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314956>.
5. Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y. et al. Canadian Neonatal Network; Australian and New Zealand Neonatal Network. Outborns or Inborns: Where Are the Differences? A Comparison Study of Very Preterm Neonatal Intensive Care Unit Infants Cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology*. 2016;109(1):76–84. <https://doi.org/10.1159/000441272>. PMID: 26583768.
6. Gould J.B., Danielsen B.H., Bollman L. et al. Estimating the quality of neonatal transport in California. *Journal of Perinatology*. 2013;33(12):964–970. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.57>.
7. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. М.: Изд-во «Сотис», 2007. 140 с.

8. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C. et al. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*. 1992;90(4):561–567.
9. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03576.x>.
10. Ковтун О.П., Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С. Оценка предиктивной ценности шкалы NTISS в отношении исходов у новорожденных. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(5):11–20. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-11-20>.
11. Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А. Транспортабельность новорожденных на этапе предтранспортировки. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(3):51–59. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-51-59>.
12. Lin A., Taylor K., Cohen R.S. Triage by Resource Allocation for Inpatients: A Novel Disaster Triage Tool for Hospitalized Pediatric Patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2018 ;12(6):692–696. <https://doi.org/10.1017/dmp.2017.139>.
13. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(10):1373–1380. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315665>.
14. Lee S.K., Zupancic J.A., Pendray M., Thiessen P., Schmidt B., Whyte R., Shorten D., Stewart S.; Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J Pediatr*. 2001;139(2):220–226. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.115576>.
15. Broughton S.J., Berry A., Jacobe S. et al. Neonatal Intensive Care Unit Study Group. The mortality index for neonatal transportation score: a new mortality prediction model for retrieved neonates. *Pediatrics*. 2004;114(4):e424–e428. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0960-L>.
16. van Kaam A.H., Rimensberger P.C., Borensztajn D., De Jaegere A.P. Neovent Study Group. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a crosssectional study. *J Pediatr*. 2010;157(5):767–771. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.043>.
17. Durrmeyer X., Marchand-Martin L., Porcher R. et al. Abstinence or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:490–496. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312104>.
18. Fanaroff A.A., Fanaroff J.M. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol*. 2006;30(3):151–155. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.04.006>.
19. Rysavy M.A., Mehler K., Oberthür A. et al. An Immature Science: Intensive Care for Infants Born at ≤ 23 Weeks of Gestation. *J Pediatr*. 2021;233:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.006>.
20. Barfield W.D. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol*. 2018 ;45(3):565–577. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.007>.
21. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(3):153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>.
22. Harrison M.S., Goldenberg R.L. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):74–79. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>.
23. Manuck T.A., Rice M.M., Bailit J.L. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):103. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.004>.
24. Zaigham M., Källén K., Olofsson P. Gestational age-related reference values for Apgar score and umbilical cord arterial and venous pH in preterm and term newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1618–1623. <https://doi.org/10.1111/aogs.13689>.
25. Bouzada M.C.F., Nogueira Reis Z.S., Brum N.F.F. et al. Perinatal risk factors and Apgar score ≤ 3 in first minute of life in a referral tertiary obstetric and neonatal hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(6):820–824. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1673708>.
26. Cnattingius S., Johansson S., Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(1):49–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915075>.
27. Platt M.J. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>.
28. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M. et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300–308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>.
29. Dumpa V., Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin Perinatol*. 2018;42(7):444–452. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.006>.
30. Wu T., Wang Y., Xiong T. et al. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep*. 2020;10(1):13609. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70603-z>.
31. Giannoni E., Agyeman P.K.A., Stocker M. et al. Swiss pediatric sepsis study. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018;201:106–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>.
32. Glaser M.A., Hughes L.M., Inah A., Newberry D. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49–60. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000769>.
33. Fidanovski D., Milev V., Sajkovski A. et al. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;133(1–2):29–35. <https://doi.org/10.2298/sarh0502029f>.
34. Ngercham S., Kittiratsatcha P., Pacharn P. Risk factors of pneumothorax during the first 24 hours of life. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(8):135–141.

35. Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Soong W.J. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. J Chin Med Assoc. 2012;75(11):551–559. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.08.001>.

Сведения об авторах

Юлия Сергеевна Чуланова;
Елена Геннадьевна Сюндюкова – доктор медицинских наук, доцент;
Сергей Львович Сашенков – доктор медицинских наук, профессор;
Василий Сергеевич Чулков – доктор медицинских наук, доцент;
Ксения Александровна Ушакова;
Арина Григорьевна Томилова;
Наталия Александровна Филиппова – кандидат медицинских наук;
Людмила Бернардовна Тарасова – кандидат медицинских наук, доцент;
Юлия Александровна Яковлева – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

Yulija S. Chulanova;
Elena G. Syundyukova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Sergey L. Sashenkov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Vasilij S. Chulkov – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Ksenija A. Ushakova
Arina G. Tomilova
Natalija A. Filippova –
Ph.D. in medicine;
Ljudmila B. Tarasova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
Yulija A. Yakovleva – Ph.D. in medicine, Associate Professor

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациенток, вошедших в исследование.

Informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled in the study.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022; одобрена после рецензирования 19.12.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 07.11.2022; approved after reviewing 19.12.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ 25-ГИДРОКСИКАЛЬЦИФЕРОЛА СЫВОРОТКИ КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

Ю. В. Хайдукова¹, Е. Е. Воропаева², Э. А. Казачкова³, Л. С. Ищенко⁴, Е. Л. Казачков⁵,
А. А. Алиева⁶, Д. Д. Воропаев⁷, А. И. Воропаева⁸, Ю. С. Ищенко⁹

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ jumi.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8751-7149

² katya_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0800-3380

³ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058

⁴ lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134

⁵ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421

⁶ alievaa.ak@mail.ru

⁷ voropaev.dd@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922

⁸ anna.voropaeva11223@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5368-1458

⁹ ischenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607

Аннотация

Введение. Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у женщин в период беременности имеет различное течение – от бессимптомного до тяжелого и крайне тяжелого. В настоящее время изучаются ассоциации тяжести течения НКИ COVID-19 с уровнем в сыворотке крови 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), который является активным метаболитом витамина D. Имеются немногочисленные сведения о связи дефицита витамина D с тяжелым течением НКИ в общей популяции, еще меньше данных, отражающих уровень 25(OH)D в сыворотке крови беременных женщин, страдающих НКИ различной степени тяжести. **Цель исследования** – провести клиничко-лабораторные сопоставления, включая уровень активного метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови, у беременных женщин с НКИ COVID-19 различной степени тяжести. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 29 беременных женщин, проживающих в г. Челябинске и Челябинской области, поступивших в акушерский стационар инфекционного госпиталя для пациентов с НКИ COVID-19 во время 3–4 волны пандемии. Группу 1 составили 16 беременных с тяжелым течением НКИ COVID-19. В группу 2 вошли 13 беременных с легким течением НКИ COVID-19. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у этих пациенток определяли путем хемолюминесцентного иммуноанализа. **Результаты.** У пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19 статистически значимо чаще выявляется дефицит витамина D, в то время как адекватные уровни последнего не регистрируются. **Обсуждение.** Дефицит витамина D может способствовать более выраженному системному ответу с развитием цитокинового шторма и обуславливать тяжелое течение НКИ COVID-19. **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь дефицита витамина D с тяжестью НКИ COVID-19 у беременных. Полагаем, что дефицит витамина D можно рассматривать как предиктор тяжелого течения НКИ COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, витамин D, 25-гидроксикальциферол, беременность

Для цитирования: Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. с соавт. Взаимосвязь уровня 25-гидроксикальциферола сыворотки крови с тяжестью новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 14-22. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-14-22>.

@ Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Ищенко Л.С., Казачков Е.Л., Алиева А.А., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., 2023

@ Khaidukova Yu.V., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Ishchenko L.S., Kazachkov E.L., Aliyeva A.A., Voropaev D.D., Voropaeva A.I., Ishchenko Yu.S.,

THE RELATIONSHIP OF SERUM 25-HYDROXYCALCIFEROL LEVELS WITH THE SEVERITY OF THE NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

Yu. V. Khaidukova¹, E. E. Voropaeva², E. A. Kazachkova³, L. S. Ishchenko⁴, E. L. Kazachkov⁵, A. A. Aliyeva⁶, D. D. Voropaev⁷, A. I. Voropaeva⁸, Yu. S. Ishchenko⁹

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ jumi.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8751-7149² katty_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0800-3380³ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058⁴ lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134⁵ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421⁶ alievaa.ak@mail.ru⁷ voropaev.dd@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922⁸ anna.voropaeva11223@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5368-1458⁹ ischenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607**Abstract**

Introduction Novel coronavirus infection (NCI) COVID-19 in women during pregnancy has a different course – from asymptomatic to severe and extremely severe. Associations between the severity of NCI COVID-19 and the serum level of 25-hydroxycalciferol (25(OH)D), which is an active metabolite of vitamin D, are currently being studied. There are few data on the association of vitamin D deficiency with severe NCI in the general population, even less data reflecting the level of 25(OH)D in the blood serum of pregnant women suffering from NCI of varying degrees of severity. **Purpose of research** was to conduct clinical laboratory comparisons, including the level of the active metabolite of vitamin D 25-hydroxycalciferol in the blood serum of pregnant women with COVID-19 NCI of varying degrees of severity. **Materials and methods.** Under observation there were 29 pregnant women living in Chelyabinsk and Chelyabinsk region, who were admitted to the maternity obstetric service of the infectious hospital for patients with NCI COVID-19 during the 3rd–4th wave of the pandemic. Group 1 consisted of 16 pregnant women with severe NCI COVID-19. Group 2 included 13 pregnant women with mild NCI COVID-19. Serum 25(OH)D levels in these patients were determined by chemiluminescent immunoassay. **Results.** The patients with severe NCI COVID-19 are statistically more likely to be deficient in vitamin D, while adequate levels of the latter are not recorded. **Discussion.** Vitamin D deficiency may contribute to a more prominent systemic response with the development of a cytokine storm and cause a severe course of NCI COVID-19. **Conclusions.** The conducted research demonstrated the relationship of vitamin D deficiency with the severity of NCI COVID-19 in pregnant women. We suggest that vitamin D deficiency can be considered as a predictor of the severe course of NCI COVID-19.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, vitamin D, 25-hydroxycalciferol, pregnancy

For citation:

Khaidukova YuV, Voropaeva EE, Kazachkova EA et al. The relationship of serum 25-hydroxycalciferol levels with the severity of the new COVID-19 coronavirus infection in pregnant women. Ural medical journal 2023;22(1):14-22. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-14-22>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у женщин в период беременности имеет различное течение – от бессимптомного до тяжелого и крайне тяжелого [1–4]. Беременные предрасположены к развитию более тяжелого течения НКИ COVID-19 по сравнению с небеременными. При этом риск возникновения тяжелых форм выше у женщин старше 35 лет, имеющих ожирение, сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, артериальную гипертензию, курящих табак [5–8].

При легком течении НКИ вирус SARS-CoV-2 эффективно нейтрализуется иммунной системой, в то же время иммунная дисфункция повышает восприимчивость к инфекционным агентам, в том числе к SARS-CoV-2, и может влиять на тяжесть течения НКИ COVID-19 [9–11]. В настоящее время изучаются ассоциации тяжести течения

НКИ COVID-19 с уровнем в сыворотке крови 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), который является активным метаболитом витамина D. Известно, что витамин D обладает иммуномодулирующими свойствами: усиливает активность факторов врожденного иммунитета и модулирует адаптивный иммунитет, ингибируя его и тем самым снижая риск «цитокинового шторма» [12, 13].

В то же время низкую обеспеченность витамином D имеют не менее 50 % населения планеты, дефицит выявлен у 20,0–90,0 % женщин репродуктивного возраста. По мнению ряда авторов, нормальная беременность является фактором риска низких уровней витамина D в сыворотке крови, а частота встречаемости дефицита и недостаточности последнего у беременных варьирует от 10 до 98 % [14–17]. Имеются немногочисленные сведения о связи дефицита витамина D с тяжелым течением НКИ в общей популяции

[18–20], еще меньше данных, отражающих уровень 25(OH)D в сыворотке крови беременных женщин, страдающих НКИ различной степени тяжести [21].

Цель исследования – провести клинико-лабораторные сопоставления, включая уровень активного метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови, у беременных женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование с последующим ретроспективным анализом данных. Метод исследования – сплошной, направленный по обращаемости.

Под наблюдением находились 29 беременных женщин, проживающих в г. Челябинске и Челябинской области, поступивших в акушерский стационар инфекционного госпиталя для пациентов с НКИ COVID-19 во время 3–4 волны пандемии. Группу 1 составили 16 беременных с тяжелым течением НКИ COVID-19. В группу 2 вошли 13 беременных с легким течением НКИ COVID-19. Степень тяжести НКИ COVID-19 определяли согласно временным методическим рекомендациям [22, 23].

Критерии включения: одноплодная спонтанно наступившая беременность, репродуктивный возраст, идентифицированный антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале, срок гестации на момент манифестации НКИ COVID-19 – III триместр беременности, письменное информированное согласие на участие в исследовании, наличие и доступность медицинской документации.

Критерии не включения: аутоиммунные и ревматические болезни, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные опухоли, туберкулез, ВИЧ-инфекция, психиатрические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания, заболевания кожи, вегетарианство (веганизм), прием витамина D во время настоящей беременности.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Использованы данные следующих медицинских документов: индивидуальная медицинская карта беременной и родильницы – форма № 111/у-20, история родов – форма № 096/у-20, история развития новорожденного – форма № 097/у.

Обследование пациенток, включая компьютерную томографию для оценки степени поражения легочной ткани, и лечение беременных проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» [24] и согласно действующим на момент поступления пациентки временным рекомендациям [22, 23]. Для оценки насыщенности организма витамином D определяли уровень его промежуточного активного метаболита 25(OH)D в сыворотке крови. Для исследования использовали венозную кровь в объеме 2,0 мл. Образцы крови забирали по стандартной методике в пробирку типа Vacutainer при госпитализации в акушерский стационар, отстаивали в течение 30 минут и со скоростью 1000 оборотов в минуту центрифугировали для получения сыворотки крови.

Биообразцы хранили в морозильной камере при -20°C до времени проведения анализа. По имеющимся данным при таких условиях хранения в течение одного года не происходит потерь метаболитов витамина D [25]. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли путем хемолюминесцентного иммуноанализа в ООО «ИНВИТРО-Урал». Для трактовки полученных результатов использовали клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика»: дефицит витамина D – уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D – уровень 25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл, адекватные уровни витамина D – значение 25(OH)D более 30 нг/мл [26].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics v23.0 (IBM inc., Нью-Йорк, США) и онлайн-калькулятора Medcalc [27]. В связи с заведомо низкой точностью проверки нормальности распределения при небольшом количестве пациентов для описания количественных признаков в качестве меры центральной тенденции вычисляли медиану (Me), в качестве интервальной оценки – верхний и нижний квартили, данные в таблицах представлены в виде Me (LQ; UQ). Для оценки значимости различий между двумя группами для качественных признаков применяли критерий Фишера (pF) и критерий χ^2 ($p\chi^2$), для анализа количественных признаков – U-критерий Манна – Уитни. При расчете относительного риска для преодоления ошибки наличия нулевых значений к значению в каждой ячейке добавлено 0,5. Уровень значимости для всех статистических тестов принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных женщин составил 31 (18; 39) год и 34 (23; 39) года соответственно группам без статистически значимых различий между группами ($p = 0,095$). Место проживания, социальный статус и сфера занятости, наличие вредных привычек, возраст менархе и полового дебюта, группа крови женщин в сравниваемых группах не имели значимых отличий. Все беременные группы 1 имели положительный резус-фактор, в то время как 3 (23 %) женщины с легким течением НКИ COVID-19 были резус-отрицательными. Подавляющее большинство беременных обеих групп страдали той или иной соматической патологией. Практически у каждой второй пациентки с тяжелым течением НКИ COVID-19 беременность наступила на фоне хронической анемии – 7 (43,8 %), в то время как в группе 2 таких женщин не было – 0 (0 %) ($p = 0,006$).

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 10 (62,5 %) женщин группы 1 и 10 (76,9 %) группы 2. Частота встречаемости тех или иных гинекологических заболеваний, паритет были сопоставимы между пациентками двух групп (табл. 1).

У 13 (81,3 %) женщин группы 1 и у 12 (92,3 %) группы 2 данная беременность протекала с осложнениями (табл. 2). У каждой третьей женщины обеих групп диагностирован гестационный сахарный диабет, анемия беременных. Каждая четвертая бере-

Таблица 1

Соматические, гинекологические заболевания и репродуктивный анамнез пациенток

Показатель					Р
			Беременные с легким течением НКИ n = 13		
		%	абс.	%	
Соматические заболевания					
Нейроэндокринные нарушения (Е04.1, Е04.2, Е06.3 заболевания щитовидной железы, Е10 сахарный диабет)		25	3	23,1	pF = 1,0
Нейроэндокринные нарушения (Е66–Е67) (избыточная масса тела (ИМТ, ожирение))		68,8	7	53,9	$p\chi^2 = 0,422$
Заболевания органов дыхания (J06.9, J42, J45, J01)		0	4	30,8	pF = 0,03
Заболевания сердечно-сосудистой системы (I34.1, I83.9)		18,8	5	38,5	pF = 0,40
Заболевания глаз (H52)		25	2	15,4	pF = 0,66
Хроническая анемия (D50)		43,8	0	0	pF = 0,008
Гинекологические заболевания					
Эктопия шейки матки (N86)	4	25	2	15,4	pF = 0,66
Миома матки (D25)	2	12,5	1	7,7	pF = 1,0
Эндометриоз (N80)	0	0	1	7,7	pF = 0,44
Бесплодие (N97) (первичное, вторичное)	2	12,5	1	7,7	pF = 1,0
Репродуктивный анамнез					
Настоящая беременность первая (Z34.0)	3	18,8	1	7,7	pF = 0,605
Самопроизвольные выкидыши, в том числе неразвивающиеся беременности (O02–O03)	2	25	2	15,4	pF = 1,0
Медицинские аборт (O04)	4	25	3	23,1	pF = 1,0
Преждевременные роды (O60)	0	0	0	0	0
Роды одноплодные (O80–O84)	11	68,8	11	84,6	$p\chi^2 = 0,986$
Роды одноплодные, посредством кесарева сечения (O82)	3	18,8	8	61,5	pF = 0,026

Таблица 2

Течение данной беременности у пациенток исследуемых групп

Показатель	Количество пациенток исследуемых групп				p
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13		
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз (O21.0)	0	0	1	7,7	pF = 0,44
Анемия, сопровождающая беременность, роды и послеродовой период (O99.0)	5	31,3	5	38,5	$\text{p}\chi^2 = 0,684$
Гестационный сахарный диабет (O24.4)	6	37,5	5	38,5	$\text{p}\chi^2 = 0,958$
Лекарственный гепатит (K71)	2	12,5	0	0	pF = 0,49
Угрожающие преждевременные роды в III триместре (O47.0)	4	25	3	23,1	pF = 1,0
Нарушение гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса (O43.0)	6	37,5	5	38,5	$\text{p}\chi^2 = 0,958$

Таблица 3

Лабораторные показатели, имеющие статистически значимые различия, у пациенток исследуемых групп

Показатель	Исследуемые группы				Р (U-критерий Манна – Уитни)
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13		
	Показатель (Me)	Интервальное значение	Показатель (Me)	Интервальное значение	
Лейкоциты 10 × 9/л	7,2	4,8; 8,9	8,4	8,4; 12,2	0,02
Тромбоциты 10 × 9/л	179	141; 234	255	206; 325	0,032
Общий билирубин мкмоль/л	10,1	7,9; 14,3	7	5,5; 9	0,003
Креатинин мкмоль/л	69,5	55,8; 75,5	55	51; 62,5	0,012
С-реактивный белок мг/л	98,9	60; 154	24,6	12; 54	< 0,001
Фибриноген г/л	3,29	2,41; 3,86	5,4	5,2; 5,85	< 0,001
D-димер нг/мл	1697	331; 3000	529	43; 775	< 0,001
Ферритин нг/мл	149,41	44,5; 500	76,79	30; 121	< 0,001

Таблица 4

Статус витамина D в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп

Показатель	Количество пациенток исследуемых групп				RR	pX ²
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13			
	абс.	%	абс.	%		
Уровень 25(ОН)D < 20 (дефицит витамина D)	7	43,8	1	7,7	11,67 (0,79...171,3)	0,04
Уровень 25(ОН)D 20–30 (недостаточность витамина D)	9	56,2	6	46,2	8,31 (0,55...123,9)	
Уровень 25(ОН)D > 30 (адекватный уровень витамина D)	0	0	6	46,2	1	

Таблица 5

Оценка новорожденных по шкале Апгар в исследуемых группах

Оценка по шкале Апгар	Исследуемые группы				pχ ²
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13		
	абс.	%	абс.	%	
5 баллов	1	6,3	0	0	<0,01
6 баллов	7	43,8	0	0	
7 баллов	6	37,5	1	7,7	
8 баллов	1	6,3	4	30,8	
≥ 9 баллов	1	6,3	8	61,5	

менная до заболевания НКИ COVID-19 указывала на госпитализацию по поводу угрозы прерывания беременности. У 4 (25 %) женщин группы 1, 3 (23,1 %) группы 2 развились угрожающие преждевременные роды в третьем триместре, что также сопровождалось признаками внутриутробного страдания плода в виде нарушения маточно-фетального кровотока различной степени выраженности, без статистически значимых различий между группами.

Манифестация НКИ COVID-19 у всех пациенток произошла в III триместре гестации. При этом ни одна женщина не была вакцинирована от НКИ COVID-19. При изучении эпидемиологического анамнеза выяснено, что 12 (75 %) беременных группы 1 находились в семейном очаге НКИ COVID-19, в то время как у женщин группы 2 все члены семьи и рабочего коллектива были клинически здоровы (p = 0,000).

Женщины с тяжелым течением НКИ COVID-19 в среднем поступали в стационар на 4,19 дня болезни (2; 8). В группе с легким течением заболевания день болезни было определить сложно, так как жалобы при поступлении беременных были стертыми и ограничивались катаральными явлениями и субфебрильной температурой. В ряде случаев происходила родовая госпитализация у беременных высокого риска, имеющих положительный ПЦР-тест к РНК SARS-CoV-2. В группе 1 все женщины (100 %) предъявляли те или иные жалобы. Сухой кашель наблюдался у 13 (81,3 %) женщин, насморк и аносмия – у 4 (25 %), фебрильная температура отмечалась со средним значением 38,27°C (37,5; 39,8) у 14 (87,5 %) женщин. У 11 (68,6 %) пациенток к моменту госпитализации развилась одышка, и при поступлении в стационар они нуждались в

кислородной поддержке; 13 (81,25 %) пациенток 1 группы госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Все женщины группы 1 имели поражение легочной ткани той или иной степени выраженности: КТ-2 – 3 (18,8 %), КТ-3 – 7 (43,8 %), КТ-4 – 6 (37,4 %). У 12 (75 %) женщин группы 1 в динамике госпитализации наблюдали рост поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии и нарастание тяжести дыхательной недостаточности, что в совокупности с другими факторами потребовало досрочного родоразрешения. Медиана койко-дня составила 13,38 (4;50). Терапия СРАР (режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) потребовалась 6 (37,5 %) пациенткам, при этом медиана дней пребывания на СРАР составила 16 (6;35).

В таблице 3 представлены лабораторные показатели, имеющие статистически значимые различия, у пациенток исследуемых групп.

Обращают на себя внимание статистически значимо более высокие уровни С-реактивного белка, D-димера, ферритина, общего билирубина и креатинина в сыворотке крови, статистически значимы более низкие уровни лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена при тяжелом течении НКИ COVID-19. Уровни глюкозы крови, общего белка, АсТ, АлТ, а также АПТВ не имели статистически значимых отличий у пациенток исследуемых групп.

При изучении уровня 25(OH)D выявлены статистически значимые отличия его содержания в сыворотке крови у беременных с разной степенью тяжести НКИ COVID-19. Так, медиана уровня 25(OH)D у беременных с тяжелым течением НКИ COVID-19 составила 21 нг/мл (12; 27,8), что статистически значимо ниже, чем в группе с легким течением НКИ COVID-19 – 27 нг/мл (24,5;37) ($p = 0,024$). При этом у 7 (43,8 %) женщин с тяжелым течением НКИ COVID-19 выявлен дефицит витамина D, у 9 (56,3 %) – недостаточность витамина D, в то время как при легком течении дефицит витамина D диагностирован у 1 (7,7 %) пациентки, недостаточность – у 6 (46,2 %), и еще у 6 (46,2 %) пациенток установлены адекватные уровни витамина D ($p = 0,04$) (табл. 4). Относительный риск тяжелого течения для 2,042 (1,167...3,157)

У 9 (56,25 %) пациенток группы 1 имели место индуцированные преждевременные роды в связи с нарастанием явлений цитокинового шторма, респираторного дистресс-синдрома у матери и наличием респираторного дистресс-синдрома плода. Медиана срока преждевременных родов – 32,6 (28,6;36,1) недели. В группе 2 преждевременных родов не было ($p = 0,000$). Частота родоразрешений путем операции кесарева сечения в группах не имела статистически значимых различий: 12 (75 %) в группе 1 и 8 (61,5 %) – в группе 2 ($p = 0,436$).

В таблице 5 представлена оценка новорожденных по шкале Апгар. Как видно из таблицы, лишь 2 (15,4 %) детей в группе 1 родились в удовлетворительном состоянии, в то время как в группе 2 только 1 (7,7 %) новорожденный имел оценку по шкале Апгар на 1-й минуте менее 8 баллов ($p = 0,000$). Перинатальных потерь в исследуемых группах не оказалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторные сопоставления у беременных женщин с НКИ COVID-19 убедительно демонстрируют взаимосвязь тяжести течения заболевания и уровня 25(OH)D сыворотки крови. У пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19 ни в одном случае не выявляется адекватный уровень 25(OH)D, дефицит витамина D регистрируется в 43,8 % против 7,7 % у женщин с легким течением, недостаточность витамина D – у 56,3 % против 46,2 % при легком течении ($p = 0,04$).

Известно, что витамин D способствует защите от заражения острой респираторной вирусной инфекцией, в том числе НКИ COVID-19, отличается защитным действием против эндотелиальной дисфункции и тромбоза, участвует в метаболизме при нейтропротективном лечении НКИ COVID-19, кроме того, улучшает исходы при сепсисе и у больных в критическом состоянии [29, 30, 31]. Пациенты с более высоким содержанием витамина D в крови реже попадают в отделение интенсивной терапии, им реже требуется инсуфляция кислородом и искусственная вентиляция легких [32].

Установленный нами факт достоверного отличия содержания витамина D у пациенток представленных групп может объяснять тяжесть течения НКИ COVID-19 у беременных с дефицитом и недостаточностью витамина D за счет более ярко выраженного системного воспалительного ответа с развитием цитокинового шторма. Это согласуется с результатами исследования И. П. Кушниковой, Н. В. Нелидова [33], которые зарегистрировали более высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с НКИ COVID-19 и дефицитом витамина D, а также более высокий уровень ферритина и С-реактивного белка как маркеров цитокинового шторма у той же категории больных. Это совпадает с нашими данными, продемонстрированными статистически значимо более высокие уровни С-реактивного белка, ферритина у пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19.

Целесообразно отметить, что тромбоцитопения у беременных 1-й группы дополнительно демонстрирует тяжесть состояния, отражая потребление тромбоцитов с формированием тромбов на поврежденном эндотелии сосудов легких [34]. Более высокие уровни билирубина и креатинина, не выходя при этом за пределы нормативных значений, могут отражать начинающуюся органную дисфункцию. Патологические сдвиги в коагулограмме, достоверные различия в уровнях фибриногена, D-димера отражают коагулопатию при тяжелом течении НКИ COVID-19 у беременных, что согласуется с литературными данными [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь дефицита витамина D с тяжестью НКИ COVID-19 у беременных. Полагаем, что дефицит витамина D можно рассматривать как один из предикторов тяжелого течения НКИ COVID-19. Своевременное восполнение дефицита витамина D на прегравидарном этапе и продолжение дотации последнего во время беременности в совокупности с другими общепринятыми мероприятиями может способствовать профилактике тяжелого течения НКИ COVID-19 у акушерских пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология 2021;2:48–54. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>.
Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. Obstetrics and Gynecology 2021;2:48–54. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>.
2. Воропаев Д.Д., Кошкина А.И. Частота встречаемости различных форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин // Материалы международного молодежного форума «Неделя науки – 2020». Ставрополь, 2020: 12–14. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44577119_76131875.pdf
Voropayev DD, Koshkina AI. Frequency of different forms of new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women // Materials of the International Youth Forum "Science Week – 2020". Stavropol, 2020: 12–14. (In Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44577119_76131875.pdf
3. Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Михайлова С.А. с соавт. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда. Акушерство и гинекология. 2021;10:179–186. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186>.
Voropaeva EE, Ishchenko LS, Mikhailova SA et al. Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction. Obstetrics and Gynecology 2021;10:179–186. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186>.
4. Coronavirus (COVID-19) infections in pregnancy. Version 14. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/> (accessed: 10.10.2022).
5. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2021;31(5):1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>.
6. Lassi ZS, Ana A, Das JK et al. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity. J Glob Health 2021;11:05018. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.05018>.
7. Parums DV. Editorial: Maternal SARS-CoV-2 infection and pregnancy outcomes from current global study data. Med Sci Monit 2021;27:e933831. <https://doi.org/10.12659/MSM.933831>.
8. Coronavirus disease – Answers. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/coronavirus-disease-answers?query=pregnancy+and+covid&referrerPageUrl=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Femergencies%2Fdiseases%2Fnovel-coronavirus-2019%2Fcoronavirus-disease-answers> (accessed: 10.10.2022).
9. Долгушина Н.В., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю. с соавт. Влияние иммунного статуса на тяжесть течения COVID-19. Акушерство и гинекология 2020;9:129–137. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.129-137>.
Dolgushina NV, Krechetova LV, Ivanets TYu et al. The impact of the immune status on COVID-19 severity. Obstetrics and Gynecology 2020;9:129–137. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.129-137>.
10. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395(10224):565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
11. Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Садыков В.Ф. с соавт. Состояние иммунной системы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. Акушерство и гинекология 2021;8:75–85. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.75-85>.
Krechetova LV, Inviyeva EV, Sadykov VF et al. Immune status of COVID-19 patients with different disease severity. Obstetrics and Gynecology 2021;8:75–85. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.75-85>.
12. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev 2016;96(1):365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
13. Jeffery LE, Burke F, Mura M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J Immunol 2009;183(9):5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.
14. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В. с соавт. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(3):174–181. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
Zakharova IN, Maltsev SV, Zubkov VV et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art. Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(3):174–181. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
15. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. Терапевтический архив 2018;10:115–127. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-127>.
Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaja SS. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. The Therapeutic Archive 2018;10:115–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-127>.
16. Al-Beltagi M, Rowiesha M, Elmashad A et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. Pediatr Pulmonol 2020;55(1):108–115. <https://doi.org/10.1002/ppul.24552>.
17. Magnus P, Birke C, Vejrup K et al. Cohort profile update: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). Int J Epidemiol 2016;45(2):382–388. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw029>.
18. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. Br J Nutr 2013;110:1895–1902. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001438>.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет 2016;1:12–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
Gromova OA, Torshin IY, Spirichev VB. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. Medical Council = Meditsinskiy sovet 2016;1(1):12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
20. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. Chest 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
21. Sinaci S, Ocal DF, Yetesskin DFY et al. Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study. J Steroid Biochem Mol Biol 2021;213:105964. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105964>.

22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (17.11.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf> (дата обращения: 10.10.2022). Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1. (17.11.2021). (In Russ.). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf>.
23. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения: 10.10.2022). Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns in new coronavirus infection COVID-19. (In Russ.). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf.
24. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/ (дата обращения: 11.10.2022). On Approval of the Procedure of Medical Care in Obstetrics and Gynecology: Order of the Ministry of Health of Russia No. 1130n of 20.10.2020. (In Russ.). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/.
25. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Ann Clin Biochem* 2004;41(pt.4):272–281. <https://doi.org/10.1258/00045630412014>.
26. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии* 2016;4:60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
27. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology* 2016;62(4):60–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
28. MedCalc Software Ltd. Relative risk calculator. https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php (Version 20.210; accessed December 29, 2022).
29. Pagano M, Gauvreau K. 2000. Principles of Biostatistics. 2nd ed. Belmont, CA: Duxbury. 592 p.
30. Lodigiani C, Lapichino G, Garenzo L et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Tromb res* 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
31. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocr Pract* 2021;27(5):484–493. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.006>.
32. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and metaanalysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
33. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med* 2020;18:322. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>.
34. Кушникова И.П., Нелидова Н.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D и новая коронавирусная инфекция. *Вестник СурГУ. Медицина* 2021;2:71–76. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-2-71-76>.
35. Kushnikova IP, Nelidova NV. Immunomodulatory effects of vitamin D and new coronavirus disease. *SurSU Bulletin. Medicine = Vestnik SurGU. Medicina* 2021;2:71–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-2-71-76>.
36. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
37. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В. с соавт. Особенности гемостаза у беременных женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции Covid-19 в третьем триместре гестации. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2021;3:60–74. Ishchenko LS, Voropaeva EE, Khaidukova SV et al. Peculiarities of hemostasis in pregnant women during manifestation of new coronavirus infection Covid-19 in the third trimester of gestation. *South Ural Medical Journal*. 2021;3:60–74. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Юлия Владимировна Хайдукова – аспирант;
 Екатерина Евгеньевна Воропаева – доктор медицинских наук, доцент;
 Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор;
 Людмила Станиславовна Ищенко – кандидат медицинских наук, доцент;
 Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор;
 Алина Авзаловна Алиева – аспирант кафедры;
 Дмитрий Денисович Воропаев – студент;
 Анна Ивановна Воропаева – студент;
 Юлия Сергеевна Ищенко – студент

Information about the authors

Julija V. Khaidukova – Postgraduate student;
 Ekaterina E. Voropaeva – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
 Ella A. Kazachkova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 Ludmila S. Ishchenko – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
 Evgenij L. Kazachkov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 Alina A. Aliyeva – Postgraduate student;
 Dmitriy D. Voropaev – Student;
 Anna I. Voropaeva – Student;
 Julija S. Ishchenko – Student

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (20.09.2021).

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (20.09.2021).

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациенток, вошедших в исследование.

Informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled in the study.

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 16.01.2023; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 06.02.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 23-31.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 23-31.

Научная статья
УДК 618.1-089:616-009.7-089.5
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-23-31

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ БОЛИ, ДООПЕРАЦИОННОЙ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА МАТКЕ

М. О. Попов¹, Н. С. Давыдова², Г. В. Собетова³, А. А. Бердникова⁴, Л. Н. Воронова⁵

^{2,3} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹⁻⁵ Центральная городская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

¹ doctorjosef@mail.ru

² davidovaeka@mail.ru

³ sobetova@mail.ru

⁴ anna.berdnikova@mail.ru

⁵ lyuda.voronova.60@inbox.ru

Аннотация

Введение. Исследования показывают низкую эффективность послеоперационного обезболивания у пациенток гинекологического профиля. Психогенный компонент имеет немаловажное значение в формировании послеоперационного болевого синдрома. **Цель исследования** – установить факторы, влияющие на развитие неконтролируемого болевого синдрома у пациенток, перенесших операции на матке. **Материалы и методы.** Обследовано 30 пациенток, подвергшихся плановому оперативному лечению в объеме гистерэктомии, консервативной миомэктомии лапароскопическим, лапаротомным доступом или в сочетании с пластической операцией на промежности. Пациентки исследуемых подгрупп не отличались по возрасту, ИМТ, соматическому статусу. Послеоперационное обезболивание проводили эпидуральной анальгезией 0,2 % раствором ропивакаина. Изучали показатели дооперационной тревоги и депрессии (по шкале HADS), динамику показателей уровня С-реактивного белка, глюкозы, лактата, кислотно-основного состояния, гемостаза, а также уровня боли исходно и в послеоперационном периоде, скорость послеоперационного восстановления пациенток, удовлетворенность обезболиванием. **Результаты.** Наибольшее число достоверных различий в подгруппах было получено при делении по уровню дооперационной тревоги. Пациентки с повышенным уровнем дооперационной тревожности были менее активны в послеоперационном периоде, имели в три раза более высокий уровень С-реактивного белка в день выписки. У пациенток с депрессией уровень глюкозы был достоверно выше по сравнению с подгруппой без признаков дооперационной депрессии на третьи послеоперационные сутки, а уровень С-реактивного белка – на вторые сутки. Данные регрессионного анализа показывают взаимосвязь уровня дооперационной тревоги и неконтролируемой боли в послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля. **Обсуждение.** Динамика лабораторных показателей свидетельствует в пользу адекватной анестезиологической и противоболевой защиты в исследуемой группе. Используемый нами протокол противоболевой защиты при проведении оперативного вмешательства на матке позволяет уменьшить уровень послеоперационной боли и увеличить удовлетворенность пациенток обезболиванием. Влияние уровня тревоги и депрессии на выраженность болевого синдрома и течение послеоперационного периода обуславливают необходимость применения шкалы HADS в предоперационном периоде. Пациенткам с симптомами клинически выраженной дооперационной тревоги следует назначать консультацию психотерапевта и анксиолитические препараты на этапе дооперационного обследования. **Заключение.** Уровень догоспитальной тревоги является значимым фактором, влияющим на развитие неконтролируемого болевого синдрома. Шкала HADS позволяет определить группу «повышенного риска» по развитию неконтролируемой боли в послеоперационном периоде у пациенток, ожидающих операцию на матке, и является скрининговым тестом.

Ключевые слова: операции на матке, уровень боли, дооперационная тревожность

Для цитирования: Попов М.О., Давыдова Н.С., Собетова Г.В. с соавт. Сравнительный анализ уровня боли, дооперационной тревоги, депрессии и лабораторных показателей при операциях на матке. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):23-31. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-23-31>.

@ Попов М.О., Давыдова Н.С., Собетова Г.В., Бердникова А.А., Воронова Л.Н., 2023

@ Popov M.O., Davidova N.S., Sobetova G.V., Berdnikova A.A., Voronova L.N., 2023

COMPARATIVE ANALYSIS OF PAIN LEVELS, PREOPERATIVE ANXIETY, DEPRESSION AND LABORATORY PARAMETERS DURING UTERINE SURGERY

M. O. Popov¹, N. S. Davidova², G. V. Sobetova³, A. A. Berdnikova⁴, L. N. Voronova⁵^{2,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹⁻⁵ Central City Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia¹ doctorjosef@mail.ru² davidovaeka@mail.ru³ sobetova@mail.ru⁴ anna.berdnikova@mail.ru⁵ lyuda.voronova.60@inbox.ru

Abstract

Introduction. Studies show a low efficiency of postoperative pain relief, especially in gynecological patients. The psychogenic component is of no small importance in the formation of postoperative pain syndrome. **Purpose of the study** was to determine the factors influencing the development of uncontrolled pain syndrome in patients who underwent uterine surgery. **Materials and methods.** We examined 30 patients who underwent elective surgery for hysterectomy, conservative myomectomy by laparoscopic or laparotomy access or in combination with perineal plastic surgery. Patients of the study subgroups did not differ in age, BMI, and somatic status. Epidural analgesia with 0.2 % ropivacaine solution was performed. We studied preoperative anxiety and depression scores (HADS scale), the dynamics of C-reactive protein level, glucose, lactate, acid-base status, hemostasis, and pain level initially and in the postoperative period, postoperative recovery rate of the patients and satisfaction with anesthesia. **Results.** The greatest number of reliable differences in the subgroups was obtained when dividing by the level of preoperative anxiety. Patients with an elevated level of preoperative anxiety were less active in the postoperative period and had three times higher levels of C-reactive protein on the day of discharge. Patients with depression had significantly higher glucose levels compared to the subgroup without signs of preoperative depression on the third postoperative day, and C-reactive protein levels on the second day. The data of regression analysis show the relationship between the level of preoperative anxiety and uncontrolled pain in the postoperative period in gynecological patients. **Discussion.** The dynamics of the laboratory indices testify in favor of adequate anesthesia and pain control in the study group. The protocol of pain control during uterine surgery that we use allows us to reduce the level of postoperative pain to acceptable values and increase patients' satisfaction with the recommended analgesia. The impact of anxiety and depression on the severity of pain and the course of the postoperative period among gynecological patients necessitates the use of the HADS scale in the preoperative period. Patients with symptoms of clinically pronounced preoperative anxiety should be prescribed counseling by a psychotherapist and anxiolytics at the preoperative examination stage. **Conclusions.** Prehospital anxiety level is a significant factor influencing the development of uncontrolled pain syndrome. The HADS scale identifies a "high risk" group for the development of uncontrolled pain in the postoperative period in patients awaiting uterine surgery and is a screening test.

Keywords: uterine surgery, pain level, preoperative anxiety

For citation:

Popov MO, Davidova NS, Sobetova GV et al. Comparative analysis of pain levels, preoperative anxiety, depression and laboratory parameters during uterine surgery. Ural medical journal 2023;22(1):23-310. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-23-31>

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире проводится более 310 млн оперативных вмешательств [1]. Периоперационная 30-суточная летальность остается высокой и составляет от 0,5 до 4 % [2, 3]. Среди причин неудачных исходов плановых и неотложных хирургических вмешательств неконтролируемая острая послеоперационная боль занимает лидирующую позицию. Проводимые исследования качества послеоперационного обезболивания свидетельствуют о его низкой эффективности и сигнализируют о необходимости принятия мер по его оптимизации [4]. Исследование Н. Gerbeshagen et al., включившее 105 клиник Германии, более 50 000 паци-

ентов, подвергшихся 179 видам различных хирургических вмешательств, показало, что первые две позиции по интенсивности послеоперационного болевого синдрома занимают оперативные вмешательства в объеме открытой гистерэктомии и консервативной миомэктомии. Уровень послеоперационной боли у этого контингента в первые сутки составил 7,5 балла цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) [5] с потребностью в морфине 30 и 24 мг соответственно [6].

Существенное значение в формировании послеоперационного болевого синдрома имеет психогенный компонент [7, 8]. Особенно это касается пациенток гинекологического контингента,

поскольку для них характерен высокий уровень ситуационно-личностной тревожности, они эмоционально лабильны, в связи с чем гораздо более восприимчивы к болезненным ощущениям [4, 9, 10]. Среди женщин с гинекологическими онкологическими заболеваниями распространенность тревоги и депрессии составляла 44,9 % и 36,1 % соответственно [11]. Ряд исследователей отмечает временную связь между выраженностью тревожно-депрессивных симптомов и уровнем боли [12, 13], влиянием болевого синдрома на качество жизни пациенток в течение первой послеоперационной недели [14], а также формированием хронического болевого синдрома [14, 15, 16]. Такая взаимосвязь может быть обусловлена общими биопсихосоциальными причинами боли и эмоциональных расстройств. Исследования, посвященные тазовой боли, показали, что депрессия и боль имеют много общих структурных, функциональных и клеточных путей. В частности, депрессия и боль могут активировать или нарушать многие из тех же процессов ЦНС, включая моноаминные нейротрансмиттеры, гормоны, связанные со стрессом в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, и высвобождение цитокинов микроглией [17, 18, 19].

Эти психофизиологические особенности, а также эффективность мер периоперационного информирования и психопрофилактики, продемонстрированы в ряде недавних исследований [2, 20, 21].

Тем не менее до настоящего времени остается нерешенной проблема развития неконтролируемого болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациенток, перенесших операции на матке, имеются вопросы о тактике лечения и профилактике интраоперационной и послеоперационной боли, что подтверждает необходимость дальнейших исследований [22].

Цель исследования – установить факторы, влияющие на развитие неконтролируемого болевого синдрома у пациенток, перенесших операции на матке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2018 по июль 2021 г. проведено исследование на базе ГБУЗ СО «ЦГКБ № 1» г. Екатеринбург (клиническая база кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России).

Дизайн: проспективное когортное нерандомизированное исследование.

Объект исследования: 30 пациенток, перенесших ампутацию матки, консервативную миомэктомию либо гистерэктомию лапароскопическим, лапаротомным, влагалищным или комбинированным доступом в плановом порядке.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия, возраст – не менее 18 лет, физический статус пациентов по классификации ASA – I–III.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, прием системных антикоагулянтов, сахарный диабет, аллергия на местные анестетики, противопоказания для применения нейроаксиальных блокад, интраоперационная конверсия доступа либо вида анестезии.

Физический статус пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) представляет собой оценку состояния пациента перед хирургическим вмешательством. Существует 5 классов физического статуса (от здорового пациента до больного в крайне тяжелом состоянии): ASA I – здоровый пациент; ASA II – пациент с легким системным заболеванием; ASA III – пациент с тяжелым системным заболеванием; ASA IV – пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни и ASA V – умирающий пациент. Дополнительный, шестой класс ASA VI используется при констатации смерти мозга больного и применяется в трансплантологии.

Исследуемая группа – 30 пациенток в возрасте $51 \pm 10,4$ года, с индексом здоровья ASA II (пациенты с легкими системными заболеваниями). Фиксировали наличие соматической патологии, уровень дооперационной тревоги и депрессии до операции по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale) [23]. Наличие риска нейропатической боли оценивали по шкале DN 4, вид операционного доступа, характер оперативного вмешательства, вид анестезии, количество используемых препаратов, койко-день. Шкала DN 4 – это диагностический опросник нейропатической боли, состоящий из двух блоков: первый, из семи вопросов, заполняется на основании опроса пациента, второй, из трех вопросов, – на основании клинического осмотра. Первый блок позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы, такие как спонтанная боль (ощущение жжения, болезненное ощущение холода, ощущение как от ударов током), парестезии, дизестезии (ощущение ползания мурашек, покалывание, онемение, зуд). Второй блок позволяет врачу выявить аллодинию и негативные сенсорные симптомы. Подсчет баллов опросника: сумма баллов выше 4 означает предположительное наличие у пациента нейропатической боли. Шкала DN4 идентифицирует нейропатическую боль у 86 % пациентов, а также обладает высоким уровнем чувствительности (82,9 %) и специфичности (89,9 %) [24, 25].

На начальном этапе исследования был разработан дневник, где пациентки отмечали время первой активизации, время первого приема жидкости и пищи, сроки разрешения пареза ЖКТ, наличие тошноты, рвоты, нарушения мочеиспускания, кожного зуда, необходимость в дополнительном обезболивании, удовлетворенность полученным обезболиванием по пятибалльной шкале (1 – отвратительное обезбоживание, боль была очень сильной, практически не уменьшалась; 2 – неудовлетворительно; 3 – удовлетворительно; 4 – хорошо; 5 – отлично, боль практически не ощущалась).

Исследуемая группа была поделена на подгруппы. Первое разделение – по виду операционного доступа: лапаротомия ($n = 19$) и лапароскопия ($n = 11$). Второе – по уровню самой сильной боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ): до 4 баллов включительно ($n = 17$) и с 5 баллов ($n = 13$). Уровень боли оценивали исходно, в момент первого подъема после операции, через 24 и 48 часов после операции и при выписке по ЦРШ (диапазон от 0 до 10 балла,

где 0 баллов соответствовало отсутствию боли, а 10 баллов соответствовало невыносимой боли).

В зависимости от уровня тревоги/депрессии (шкала HADS) проведено деление на две подгруппы: 1-я подгруппа – 0–7 баллов (отсутствие достоверных признаков тревоги/депрессии) ($n = 14$); 2-я подгруппа – 8 и более баллов (субклинически выраженная и достоверная тревога/депрессия) ($n = 16$).

Подгруппы сравнивали по возрасту, антропометрическим показателям, индексу здоровья ASA, наличию риска нейропатической боли, уровню боли в момент первого подъема после операции, через 24, 48 часов после операции и при выписке, времени активизации и восстановления работы ЖКТ, периоперационным осложнениям, необходимости в дополнительном обезболивании, удовлетворенности хирурга видом анестезии и послеоперационным обезболиванием, удовлетворенности полученным обезболиванием, срокам пребывания в стационаре, динамике маркеров стрессовой реакции, воспаления, метаболизма.

Определяли уровень глюкозы венозной крови (глюкозооксидажным методом), С-реактивного белка (турбидиметрическим методом), лактата (калориметрическим методом), МНО, АЧТВ (на аппарате «коагулометр автоматический АК-37»), PvO_2 , $PvCO_2$, pH (электродоселективным методом на анализаторе «Cobas b 121») исходно, через 24, 48 часов от момента операции и при выписке.

Анестезиологическое пособие и послеоперационное обезбоживание проводили по разработанному нами, утвержденному в ГБУЗ СО ЦГКБ № 1 г. Екатеринбурга «Протоколу периоперационной противоболевой терапии стационара» (приказ № 30 от 09.01.2020) [26].

При поступлении пациентки в операционную измеряли показатели гемодинамики, пунктировали периферическую вену, забор крови для исследования. Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) и пролонгации действия местного анестетика всем пациенткам внутривенно вводили дексаметазон 8 мг.

При проведении оперативного вмешательства лапаротомным доступом выполняли пункцию эпидурального пространства на уровне ThX-XI с установкой эпидурального катетера, краниально на глубину 4 см, вводили тест-дозу ропивакаина 7,5 % – 1 мл, выполняли спинномозговую анестезию гипербарическим раствором бупивакаина 0,5 % – 2,5 мл на уровне LIII-IV с достижением сенсорного блока до уровня ThX. Седация обеспечивалась внутривенным введением мидозолама 0,5 % – 1 мл. При проведении оперативного вмешательства лапароскопическим или комбинированным доступом (влагалищная гистерэктомия с лапароскопической ассистенцией) устанавливали эпидуральный катетер, после введения тест дозы эпидурально болюсно вводили раствора ропивакаина 0,75 % – 4 мл (30 мг). После этого проводили интубацию трахеи под внутривенным наркозом: пропофол 2 мг/кг в сочетании с фентанилом 3 мкг/кг и рокурнием 600 мкг/кг. Поддержание анестезии осуществляли введением пропофола 4–12 мг/кг/час внутривенно и фентанила 0,005 % – 2 мл каждые

30 минут. Ропивакаин 0,75 % вводили каждые 30 минут в дозе 15 мг. По окончании операции после восстановления сознания и мышечного тонуса производили экстубацию трахеи. Пациенток переводили в палату послеоперационного наблюдения, где для послеоперационного обезбоживания назначали эпидурально ропивакаин 0,2 % – 6 мл/час с коррекцией дозы в зависимости от выраженности болевого синдрома.

Периоперационное ведение пациенток осуществляли согласно модифицированному ERAS – протоколу, включающему профилактику тромбоэмболических осложнений, прекращение инфузионной терапии спустя 24 часа после операции, возобновление энтерального питания в течение первых послеоперационных суток, поддержание гликемии в периоперационном периоде менее 9–11 ммоль/л, поощрение мобилизации в течение первых 24 часов после операции, нерутинное дренирование брюшной полости, использование уретральных катетеров не более 24 часов после операции [27].

Статистический анализ данных проведен в программе Statistica STATSoft v.13.5. Для всех количественных показателей рассчитаны средние значения, стандартное отклонение (M/SD) и медиана. Оценка нормальности распределения количественных признаков проведена по визуальной оценке частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах по количественным признакам использован метод расчета критерия Стьюдента (t-критерия для независимых переменных) для сравнения средних значений независимых выборок; распределение дисперсии выборок проверено с помощью критерия Фишера. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, для оценки значимости различий применялся критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости различий между фактическим количеством исходов в различных группах сравнения для показателя ожидаемой боли был использован метод χ^2 -квadrата Пирсона.

Многофакторный анализ проводили с помощью множественной регрессии.

Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки всех подгрупп не отличались по возрасту, ИМТ, соматическому статусу. Динамика показателей обмена веществ, гемостаза, маркеров стресса и воспаления продемонстрирована на рис. 1–6.

Медиана уровня $pVCO_2$ в исследуемой группе исходно составила 28,1 [26; 33,1] мм рт. ст., на первые сутки – 29,2 [25,9; 33,1] мм рт. ст., на вторые сутки – 29 [25,8; 35,6] мм рт. ст., в день выписки – 26,4 [24; 30,8] мм рт. ст. (рис. 1). Медиана уровня $pVCO_2$ в исследуемой группе исходно составила 41,2 [37,9; 44,2] мм рт. ст., на первые сутки – 36,2 [33,5; 39] мм рт. ст., на вторые сутки – 37,5 [35,6; 41,1] мм рт. ст., в день выписки – 43,2 [39,3; 46,1] мм рт. ст. (рис. 2).

Уровень pH венозной крови в исследуемой группе на протяжении первых трех суток не изменялся, медиана составила 7,39 [7,36; 7,4], в день выписки – 7,38 [7,36; 7,41] (рис. 3).

Медиана уровня лактата венозной крови в исследуемой группе исходно составила 1,8 [1,3; 2,36] ммоль/л, на первые сутки – 1,75 [1,2; 2,2] ммоль/л, на вторые сутки – 1,65 [1,2; 2] ммоль/л, в день выписки – 2 [1,3; 2,5] ммоль/л. (рис. 4).

Медиана уровня глюкозы венозной крови в исследуемой группе исходно составила 5,65 [5,3; 6,01] ммоль/л, на первые сутки – 5,77 [4,8; 6,31] ммоль/л, на вторые сутки – 5,5 [5; 6,6] ммоль/л, в день выписки – 6,2 [5,7; 7] ммоль/л. (рис. 5).

Медиана уровня С-реактивного белка в исследуемой группе исходно составила 3,05 [1,6; 4,8] мг/л, на первые сутки – 31,5 [8,2; 51,1] мг/л, на вторые сутки – 24,2 [7; 100,6] мг/л, в день выписки – 13,75 [3,5; 48,5] мг/л (рис. 6).

Показатели системы гемостаза (МНО и АЧТВ) в исследуемой группе не выходили за пределы референсных значений.

При разделении на подгруппы по виду операционного доступа достоверные различия отмечены по следующим параметрам: средний уровень самой сильной боли в подгруппе пациенток, прооперированных лапаротомным доступом (далее – первая подгруппа), составил 5,4/3,4 балла против 2,8/2,9 балла в подгруппе пациенток, прооперированных лапароскопическим доступом (далее – вторая подгруппа). Следует отметить, что наиболее сильная боль в обеих подгруппах развивалась в начале вторых суток при переводе пациенток в общую палату, прекращении мониторного введения ропивакаина и переводе на дробное его введение. Уровень боли в момент первого подъема в подгруппах хотя и не превышал допустимых значений, рекомендованных Всемирной организацией по изучению острой боли [29], также достоверно отличался: 3,8/3,5 балла в первой подгруппе против 0,3/0,6 балла во второй. Кроме того, имелись достоверные отличия удовлетворенности периоперационным обезболиванием в подгруппах, несмотря на достаточно высокий балл: 3,7/1,0 в первой подгруппе против 4,7/0,5 во второй (табл. 1).

Потребность в дополнительном обезболивании, в том числе наркотических анальгетиках, в первой подгруппе составила 26,3 %, во второй – 18,2 % (наркотические анальгетики не использовались), различия не достигали статистической значимости.

Сравнительный анализ динамики показателей уровня С-реактивного белка, глюкозы, лактата, pH и газообмена демонстрирует достоверные различия в подгруппах в уровне глюкозы на вторые сутки после операции, уровне С-реактивного белка в день выписки и уровня $p\text{vO}_2$ в день выписки (табл. 2).

Полученные данные подтверждают больший уровень травматизма лапаротомного доступа в сравнении с лапароскопическим [30].

Второе разделение на подгруппы проведено по уровню самой сильной боли по ЦРШ – до 4 баллов включительно ($n = 17$) и с 5 баллов ($n = 13$). При этом в первой подгруппе ожидаемость более силь-

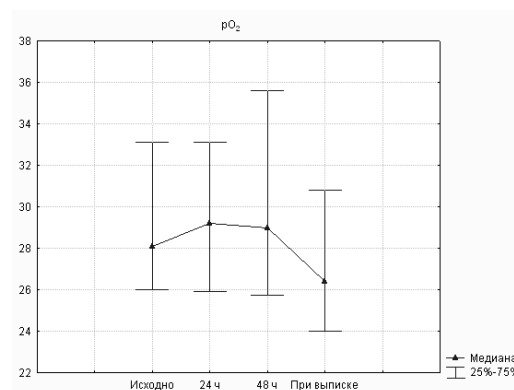


Рис. 1. Динамика уровня $p\text{vO}_2$ в исследуемой группе

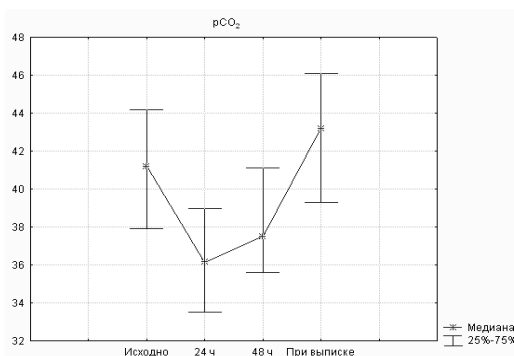


Рис. 2. Динамика уровня $p\text{vCO}_2$ в исследуемой группе

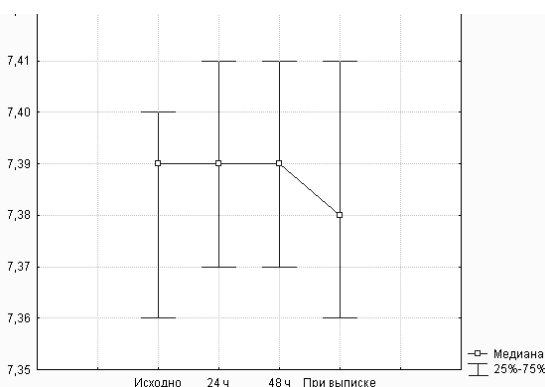


Рис. 3. Динамика уровня pH венозной крови в исследуемой группе

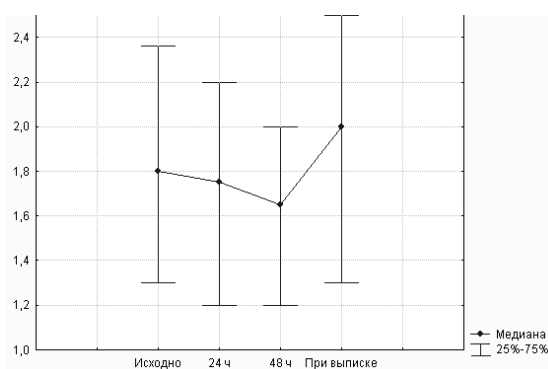


Рис. 4. Динамика уровня лактата венозной крови в исследуемой группе

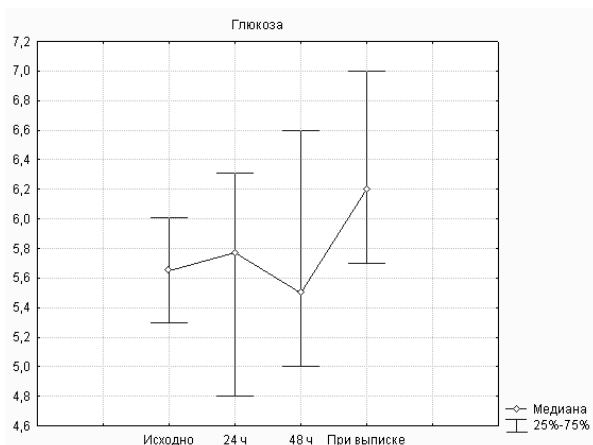


Рис. 5. Динамика уровня глюкозы венозной крови в исследуемой группе

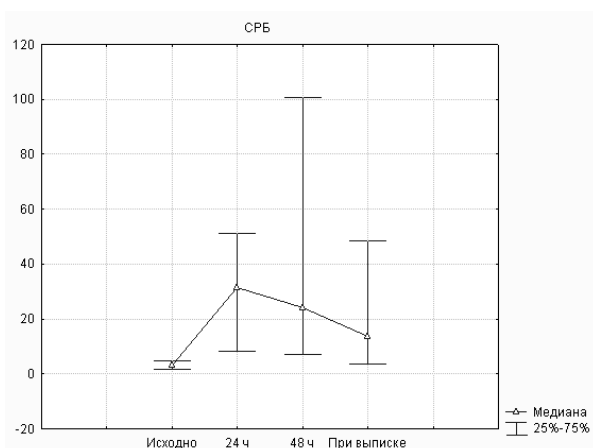


Рис. 6. Динамика уровня С-реактивного белка в исследуемой группе

ной боли составила 94,1 % против второй группы (38,5 %). Подгруппы также отличались по уровню боли в момент первого подъема пациенток и удовлетворенности периоперационным обезболиванием. Отмечены достоверные различия по уровню pO_2 в день выписки (табл. 3).

Наибольшее число достоверных различий в подгруппах было получено при делении по уровню дооперационной тревоги. Пациенты с повышенным и высоким уровнем дооперационной тревожности имели достоверные клинические признаки депрессии в дооперационном периоде, были настроены на менее болезненные болевые ощущения в послеоперационном периоде, были менее активны в ближайшем послеоперационном периоде (позже встали), имели в три раза более высокий уровень С-реактивного белка в день выписки (табл. 4).

При делении на подгруппы по уровню дооперационной депрессии достоверные отличия были отмечены в биохимических показателях: в подгруппе пациенток с депрессией уровень глюкозы был достоверно выше на третьи послеоперационные сутки, а уровень С-реактивного белка на вторые сутки по сравнению с подгруппой без выраженных признаков дооперационной депрессии.

Для оценки прогностической значимости выделенных параметров была использована множественная регрессия. В качестве зависимой переменной выбрана самая сильная боль. Независимыми переменными являлись показатели уровня тревоги и депрессии, исходный уровень боли, вид операционного доступа, результаты лабораторных исследований (табл. 5).

β -коэффициенты представляют независимые вклады каждой независимой переменной в зависимую переменную. Однако их значения не сравнимы, поскольку зависят от единиц измерения и

Таблица 1

Субъективные отличительные признаки в подгруппах

Показатель	M/SD, баллы		p
	лапаротомия, $n_1 = 19$	лапароскопия, $n_2 = 11$	
Уровень самой сильной боли, ЦРШ	5,4/3,4	2,8/2,9	= 0,049
Уровень боли в момент первого подъема, ЦРШ	3,8/3,5	0,3/0,6	= 0,002
Удовлетворенность периоперационным обезболиванием, пятибалльная шкала	3,7/1,0	4,7/0,5	= 0,006

Таблица 2

Объективные отличительные признаки в подгруппах

Показатель	M/SD		p =
	лапаротомия, $n_1 = 19$	лапароскопия, $n_2 = 11$	
Уровень глюкозы на вторые послеоперационные сутки, ммоль/л	6,0/1,3	5,1/0,76	0,047
Уровень С-реактивного белка в день выписки, мг/л	41,9/39,0	12,3/29,5	0,038
Уровень pO_2 в день выписки, мм рт. ст.	24,5/4,8	30,4/4,4	0,010

Таблица 3

Отличительные признаки в подгруппах

Показатель	M/SD		p =
	боль по ЦРШ < 5 баллов, n ₁ = 17	боль по ЦРШ ≥ 5 баллов, n ₂ = 13	
Уровень pVO ₂ в день выписки, мм рт. ст.	29,5/4,1	22,6/4,5	0,001
Уровень боли в момент первого подъема, ЦРШ, баллы	0,8/1,4	4,8/3,7	0,000
Удовлетворенность периоперационным обезболиванием по пятибалльной шкале, баллы	4,5/0,9	3,5/0,9	0,005
Ожидаемость боли, %	94,1	38,5	0,000

Таблица 4

Отличительные признаки в подгруппах

Показатель	M/SD		p =
	HADS < 8 баллов, n ₁ = 14	HADS ≥ 8 баллов, n ₁ = 16	
HADS, D, баллы	2,8/2,4	6,5/3,5	0,001
Время первого подъема после операции, часы	11/6,4	15,5/7,1	0,04
Ожидаемость боли, %	85,7	56,2	0,04
Уровень СРБ в день выписки, мг/л	14,2/14,6	45,8/46,1	0,01

Таблица 5

Итог регрессии для зависимой переменной: самая сильная боль

Параметры	Коэффициенты регрессии		p =
	β-коэффициент	В-коэффициент	
HADS, A, баллы	-0,510787	-0,04471	0,013
HADS, D, баллы	-0,086318	-0,01120	0,64
Уровень боли исходный в покое, ЦРШ, баллы	0,355075	0,12931	0,09
Вид операционного доступа	0,209170	0,06522	0,27
Глюкоза исходный уровень, ммоль/л	-0,134846	-0,05951	0,47

диапазонов измерения соответствующих переменных. β-коэффициент, являющийся сравнимым для разных переменных и отражающий относительный вклад каждой независимой переменной, имеет наибольший модуль для показателя уровня дооперационной тревоги, $p = 0,013$. Данный показатель имеет наибольшую факторную нагрузку и наименьшее число остаточных (необъяснимых) корреляций, что также свидетельствует в пользу возможности его использования в качестве предиктора развития неконтролируемой боли в послеоперационном периоде у пациенток гинекологического контингента, которым предстоит оперативное вмешательство на матке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку операционная травма является вариантом асептического воспаления, альтернативные явления включают тканевой распад и усиленный обмен веществ, приводящие к физико-химическим изменениям в воспаленной ткани: накопление кислых продуктов (ацидоз, или H⁺-гиперония), увеличение осмотического давления (осмотическая гипертензия, или гиперосмия), повышение коллоидно-осмотического, или онкотического, давления. Повышение обмена веществ при воспалении происходит преимущественно за счет углеводов. Первоначально усиливается как их окисление, так и гликолиз. В основе этого явления лежит активация соответствующих тканевых

ферментов. Увеличивается потребление кислорода воспаленной тканью. По мере накопления в очаге лейкоцитов, лизосомальные ферменты которых расщепляют углеводы анаэробным путем, а также повреждения и снижения количества митохондрий в ходе альтерации, реакции окисления значительно ослабевают, а гликолиза – нарастают. Соответственно расщепление углеводов не всегда доходит до конечных продуктов, углекислого газа и воды. Дыхательный коэффициент снижается. В ткани накапливаются недоокисленные продукты углеводного обмена, молочная и трикарбоновые кислоты [28].

Венозная гипоксемия является следствием повышенного потребления кислорода воспаленной тканью, венозная гипокапния свидетельствует об усилении реакций гликолиза. Однако данные изменения не приводят к нарушениям гомеостаза, уровень лактата и pH венозной крови не выходит за пределы референсных значений в течение всего периода исследования, что говорит в пользу адекватной анестезиологической и противоболевой защиты в исследуемой группе.

Известно, что гипергликемия является результатом повышения продукции гормонов щитовидной железы, кортикостероидов и катехоламинов, что характерно для стресса. Это позволило нам в качестве маркера стресса ориентироваться на уровень глюкозы в исследуемой группе. Динамика уровня глюкозы на протяжении периоперацион-

ного периода соответствовала нормогликемии венозной крови и составила 5,6–6,2 ммоль/л, то есть в пределах референсных значений, что свидетельствует о достаточном подавлении стресс-реакции на операционную травму и послеоперационную боль. Применение предложенного протокола противоболевой защиты при проведении оперативного вмешательства на матке позволяет уменьшить уровень послеоперационной боли до допустимых значений и увеличить удовлетворенность пациентов рекомендованным обезболиванием.

СРБ наиболее чувствительный из белков острой фазы, и концентрация его быстро повышается при воспалении. Повышение и выведение СРБ происходят экспоненциально, при полупериоде жизни в пределах 72 часов. Если восстановление ткани происходит нормально, пик уровня наблюдается на второй послеоперационный день и возвращается в пределы нормы на 4–6 день. Постоянное повышение СРБ указывает на продолжение патологического процесса или наличие осложнений. Динамика изменений уровня С-реактивного белка в общей исследуемой группе свидетельствует о нормальном восстановлении тканей после операции и отсутствии осложнений течения послеоперационного периода, что подтверждается клиническими

данными (нагноение послеоперационной раны зафиксировано в 1 случае, медиана койко-дня составила 8 суток [8, 9]).

Влияние уровня тревоги и депрессии на выраженность болевого синдрома и течение послеоперационного периода среди пациенток гинекологического профиля обуславливает необходимость применения шкалы HADS в предоперационном периоде – для выявления группы «повышенного риска» по развитию неконтролируемой боли в послеоперационном периоде. Пациенткам с симптомами клинически выраженной дооперационной тревоги следует назначать консультацию психотерапевта и анксиолитические препараты на этапе дооперационного обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что уровень догоспитальной тревоги является значимым фактором, влияющим на развитие неконтролируемого болевого синдрома у пациенток, перенесших операции на матке. Шкала HADS позволяет определить группу «повышенного риска» по развитию неконтролируемой боли в послеоперационном периоде у пациенток, ожидающих операцию на матке, и может быть использована как скрининговый тест.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet* 2015;385(2):11. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60806-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60806-6).
2. Lewicka M, Makara-Studzinska M, Sulima M, Wiktor H. Intensification of anxiety and depression, and personal resources among women during the perioperative period. *Ann Agric Environ Med* 2014;21(1):91–97.
3. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016;117(5):601–609. <http://doi.org/10.1093/bja/aew316>.
4. Polanco-García M, García-López J, Fàbregas N et al. Postoperative pain management in Spanish hospitals. A cohort study using the PAIN-OUT registry. *J Pain* 2017;18(10):1237–1252. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.05.006>.
5. Тен А.Р., Прохорова О.В., Бакуринских А.Б. с соавт. Некоторые психологические характеристики пациенток в периоперационном периоде. *Пермский медицинский журнал*. 2017;34(3):78–84.
6. Ten AR, Prokhorova OV, Bakurinskikh AB et al. Some psychological characteristics of patients in perioperative period. *Perm Medical Journal = Permskij medicinskij zhurnal* 2017;34(3):78–84. (In Russ.).
7. Gerbeshagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118(4):934–944. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3>.
8. Levett DZH, Grimmett C. Psychological factors, prehabilitation and surgical outcomes: evidence and future directions. *Anaesthesia* 2019;74(1):36–42. <http://doi.org/10.1111/anae.14507>.
9. Wolmeister AS, Schiavo CL, Nazário KCK et al. The Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS) as a new predictive tool for postoperative pain: A prospective observational cohort study. *PLoS One* 2020;15(1):e0227441. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0227441>.
10. Данилов А.Б., Исагулян Э.Д., Макашова Е.С. Психогенная боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):103–108. <http://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>.
11. Danilov AB, Isagulyan ED, Mackaschova ES. Psychogenic pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(11):103–108. (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>.
12. Лысенко О.В. Некоторые особенности психологического состояния женщин, направленных на плановые малые гинекологические оперативные вмешательства. *Вестник ВГМУ*. 2016;15(2):52–59. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.2.52>.
13. Lysenko OV. Some features of the psychological status of women before planned minor gynecological surgical interventions. *VGMU Bulletin = Vestnik VGMU* 2016;15(2):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.2.52>.
14. Zhao H, Zhao Z, Chen C. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent surgery. *Transl Cancer Res* 2020;9(1):65–74. <http://doi.org/10.21037/tcr.2019.11.04>.
15. Caumo W, da Cunha MNF, Camey S. et al. Development, psychometric evaluation and validation of a brief measure of emotional preoperative stress (B-MEPS) to predict moderate to intense postoperative acute pain. *Br J Anaesth* 2016;117(5):642–649. <http://doi.org/10.1093/bja/aew310>.
16. Honerlaw KR, Rumble ME, Rose SL et al. Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):301–306. <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.005>.
17. Han C, Ge Z, Jiang W et al. Incidence and risk factors of chronic pain following hysterectomy among Southern Jiangsu Chinese Women. *BMC Anesthesiol* 2017;17(1):103. <http://doi.org/10.1186/s12871-017-0394-3>.
18. Brandsborg B, Nikolajsen L. Chronic pain after hysterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31(3):268–273. <http://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000586>.

16. Pinto PR, McIntyre T, Araújo-Soares V et al. Psychological factors predict an unfavorable pain trajectory after hysterectomy: a prospective cohort study on chronic postsurgical pain. *Pain* 2018;159(5):956–967. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001170>.
17. Gu D, Zhou M, Han C et al. Preoperative anxiety induces chronic postoperative pain by activating astrocytes in the anterior cingulate cortex region. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65(9):1174–1180. <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1174>.
18. Periañez CAH, Diaz MAC, Bonisson PLV et al. Relationship of anxiety and preoperative depression with post-operative pain. *Texto Contexto Enferm* 2020;29:e20180499. <http://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0499>.
19. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(4):e025091. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025091>.
20. Pinto PR, McIntyre T, Araújo-Soares V et al. Differential predictors of acute post-surgical pain intensity after abdominal hysterectomy and major joint arthroplasty. *Ann Behav Med* 2015;49(3):384–397. <http://doi.org/10.1007/s12160-014-9662-3>.
21. Scheel J, Sittl R, Griessinger N et al. Psychological predictors of acute postoperative pain after hysterectomy for benign causes. *Clin J Pain* 2017;33(7):595–603. <http://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000442>.
22. Хусаинова И.И., Баялиева А.Ж., Браун М.К. Современные подходы к лечению послеоперационной боли в онкогинекологии. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;4:13–18. Khusainova II, Bayalieva AZh, Browne MK. Modern postoperative pain to the treatment approaches in oncogynecology. *Intensive Care Bulletin = Vestnik intensivnoy terapii* 2017;4:13–18. (In Russ.).
23. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer* 2020;28(8):3921–3926. <http://doi.org/10.1097/s00520-019-05244-8>.
24. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностические шкалы для оценки невропатической боли. *Боль*. 2007;3(16):11–14. Danilov AB, Davydov OS. Diagnostic scales for assessing neuropathic pain. *Pain = Bol'* 2007;3(16):11–14. (In Russ.).
25. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Пронина Е.А., Боброва О.П. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;3(123):8. <http://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-8>. Petrova MM, Snyder NA, Pronina EA, Bobrova OP. Diagnosis of neuropathic pain: scales and questionnaires. *Siberian Medical Review* 2020;3(123):8. (In Russ.) <http://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-8>.
26. Давыдова Н.С., Бердникова А.А., Собетова Г.В. Психоэмоциональный статус пациенток гинекологического профиля и развитие болевого синдрома в послеоперационном периоде. *Уральский медицинский журнал*. 2019;5(173):32–36. Davydova NS, Berdnikova AA, Sobetova GV. Psycho-emotional status of gynecological patients and the development of pain syndrome in the postoperative period. *Ural Medical Journal* 2019;5(173):32–36. (In Russ.).
27. Nelson G, Altman AD, Nick A et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Part II. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):323–332. <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.019>.
28. Патифизиология: учебник. В 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 353–355. Novitsky VV, Goldberg ED, Urazova OI. Pathophysiology: textbook: in 2 vols. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 1. P. 353–355. (In Russ.).
29. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(2):29–39. Ovechkin AM. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regional anesthesia and acute pain management = Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli* 2015;9(2):29–39. (In Russ.).
30. Abo C, Roman H. Subtotal hysterectomy with single port access laparoscopy: gadget or progress? *Chirurgia (Bucur)* 2016;111(2):144–150.

Сведения об авторах:

Максим Олегович Попов
Надежда Степановна Давыдова – доктор медицинских наук, профессор;
Галина Вячеславовна Собетова – кандидат медицинских наук, доцент;
Анна Альбертовна Бердникова – кандидат медицинских наук;
Людмила Николаевна Воронова

Information about the author

Maksim O. Popov
Nadezhda S. Davidova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Galina V. Sobetova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
Anna A. Berdnikova – Ph.D. in medicine;
Ljudmila N. Voronova

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациенток, вошедших в исследование.

Informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled in the study.

Статья поступила в редакцию 05.05.2022; одобрена после рецензирования 06.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 05.05.2022; approved after reviewing 06.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 32-40.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 32-40.

Научная статья
УДК 616-036.882-08-053.3
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ В КОРРЕКЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ПРЕДТРАНСПОРТНОЙ ПОДГОТОВКИ НОВОРОЖДЕННЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

Рустам Фаридович Мухаметшин¹, Ольга Петровна Ковтун², Надежда Степановна Давыдова³, Андрей Андреевич Курганский⁴

¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

^{1,2,3} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

¹ rustamFM@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4030-5338

² kovtun@usma.ru, ORCID: 0000-0002-5250-7351

³ davidovaeka@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7842-6296

⁴ k-and92@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8891-4776

Аннотация

Введение. Предтранспортировочная подготовка значима для реализации рисков ухудшения состояния при транспортировке новорожденного. Потребность в коррекции интенсивной терапии в исходной медицинской организации может быть индикатором, указывающим на необходимость выезда транспортной бригады к пациенту. **Цель исследования** – определить предикторы необходимости коррекции терапии новорожденного при проведении предтранспортировочной подготовки в обратившейся медицинской организации. **Материалы и методы.** В обсервационное, когортное, ретроспективное исследование включены данные всех выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра новорожденных в период с 1 июля 2014 по 31 декабря 2018 года (n = 2029), разделенных на две группы: первая группа (n = 502) – пациенты, которым выполнялась коррекция интенсивной терапии, вторая группа (n = 1527) – новорожденные, которым не потребовалось корректировать проводимую терапию перед осуществлением попытки эвакуации. **Результаты.** Между группами пациентов наблюдаются статистически значимые различия по объему интенсивной терапии, проводимой в исходной медицинской организации, параметрам респираторной поддержки. Сатурационный индекс оксигенации продемонстрировал хорошие предиктивные свойства в отношении необходимости коррекции интенсивной терапии у пациентов в исходной медицинской организации с AUC ROC 0,696 [0,662–0,730]. Логрегрессия выявила следующие достоверные предикторы необходимости коррекции терапии: оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, проведение пациенту респираторной поддержки, значение соотношения SpO₂/FiO₂, инфузия катехоламинов, проведение терапии в организации 1-го уровня. **Обсуждение.** Выявленные предикторы косвенно указывают на необходимость коррекции интенсивной терапии, проводимой в обратившейся медицинской организации, что является аргументом в пользу эвакуационного выезда и может быть инструментом определения очередности таких выездов. **Заключение.** Предикторами необходимости коррекции терапии новорожденного в обратившейся медицинской организации являются потребность в проведении респираторной поддержки (ИВЛ или nCPAP), отношение SpO₂/FiO₂, потребность в инфузии адреналина или дофамина, оценка по Апгар на 1-й и 5-й минутах, а также проведение терапии в медицинской организации 1-го уровня.

Ключевые слова: новорожденный, катехоламины, сатурация, шкала Апгар, транспортировка пациента, интенсивная терапия новорожденных

Для цитирования: Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А. Прогнозирование необходимости в коррекции интенсивной терапии на этапе предтранспортировочной подготовки новорожденных, нуждающихся в медицинской эвакуации. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):32-40. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40>.

@ Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А., 2023

@ Mukhametshin R.F., Kovtun O.P., Davydova N.S., Kurganski A.A., 2023

PREDICTING THE NEED FOR INTENSIVE CARE CORRECTION DURING PRE-TRANSPORT STABILIZATION OF NEWBORNS, REQUIRING MEDICAL EVACUATIONRustam F. Mukhametshin¹, Olga P. Kovtun², Nadezhda S. Davydova³, Andrew A. Kurganski⁴¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia^{1,2,3} Ural state medical university, Ekaterinburg, Russia⁴ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia¹ rustamFM@yandex.ru, ORCID:0000-0003-4030-5338² kovtun@usma.ru, ORCID: 0000-0002-5250-7351³ davidovaeka@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7842-6296⁴ k-and92@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8891-4776**Abstract**

Introduction. Pre-transport preparation reduces the risks of deterioration when transporting a newborn. Correction of intensive care in the original medical organization may be an indicator of the need for the transport team to travel to the patient. **Purpose of the study** is to identify predictors of the need for correction of neonatal therapy during pre-transplant preparation. **Materials and Methods.** Data from all transport team departures of the neonatal intensive care and consultation center between July 1, 2014, and December 31, 2018 (n = 2029) were included in an observational, cohort, retrospective study. Two groups were identified: the first group (n = 502) – patients who underwent correction of intensive care, the second group (n = 1527) – newborns who did not require correction of the ongoing therapy before evacuation. **Results.** Statistically significant differences in the volume of intensive care administered at baseline medical organization, parameters of respiratory support were observed between patient groups. The oxygenation saturation index demonstrated good predictive properties regarding the need for correction of intensive care with an AUC ROC of 0.696 [0.662–0.730]. Logistic regression revealed the following reliable predictors of the need for therapy correction: Apgar score at 1 and 5 minutes, giving the patient respiratory support, SpO₂/FiO₂ ratio value, catecholamine infusion, and giving therapy in a Level 1 organization. **Discussion.** The identified predictors indirectly indicate the need for correction of intensive care, which is an argument in favor of an evacuation trip and can be a tool for determining the order of such trips. **Conclusion.** Predictors of the need to adjust the neonate's therapy include the need for respiratory support (EVI or pCPR), SpO₂/FiO₂ ratio, need for adrenaline or dopamine infusion, Apgar scores at 1 and 5 minutes, and therapy in a Level 1 medical organization.

Keywords: newborn, catecholamines, saturation, Apgar scale, patient transport, neonatal intensive care

For citation:

Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Kurganski AA. Predicting the need for intensive care correction during pre-transport stabilization of newborns, requiring medical evacuation. Ural medical journal 2023;22(1): 32-40. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40>

ВВЕДЕНИЕ

Рождение и проведение терапии в медицинских организациях низкого уровня помощи ассоциировано с дополнительными рисками смерти для недоношенного новорожденного в сроке гестации менее 32 недель (отношение шансов 2,76), особенно в группе экстремально недоношенных (отношение шансов 3,16) [1]. При рождении таких пациентов вне учреждения 3-го уровня единственным способом снизить риск смерти является эвакуация в медицинскую организацию соответствующего уровня помощи [2]. При этом даже ранняя эвакуация не позволяет добиться результатов, сопоставимых с рождением в учреждении с требуемым уровнем помощи. Ухудшение состояния может быть обусловлено неоптимальной стабилизацией в стационаре рождения, тяжестью состояния пациента, самой процедурой транспортировки [3]. Следовательно, предтранспортировочная оценка и подготовка играют существенную роль в формировании исхода и реализации имеющихся рисков [4]. Доступные рекомендации по деятельности не-

онатальной транспортной службы, как правило, сформулированы эмпирически и различаются по содержанию [4-7]. Вместе с тем важной и нерешенной остается задача поиска клинического инструмента, позволяющего определить необходимость в выезде транспортной бригады к пациенту и очередности самих выездов.

Цель исследования – определить предикторы необходимости в коррекции терапии новорожденного при проведении предтранспортировочной подготовки в обратившейся медицинской организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное, когортное, ретроспективное исследование включены данные всех эвакуационных выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра новорожденных Областной детской клинической больницы Екатеринбурга в период с 1 июля 2014 по 31 декабря 2018 года (n = 2029). Критерии обращения, критерии принятия тактического решения, критерии транспортабельности и крите-

рии медицинской сортировки регламентированы соответствующими региональными приказами (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 18.03.2011 № 255-п, Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 957-п от 07.07.2015, Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 1687-п от 04.10.2017) и внутренними нормативными актами транспортной бригады (ГАУЗ ОДКБ Свердловской области). Решение о необходимости коррекции интенсивной терапии при проведении предтранспортировки и подготовки принимал врач анестезиолог-реаниматолог транспортной бригады. В 24,74 % [22,88–26,68] случаев выезда транспортной бригады потребовалось выполнить коррекцию терапии при проведении предтранспортировки. Выборка была разделена в зависимости от необходимости в проведении коррекции терапии на две группы: первая группа (n = 502) – пациенты, которым выполнялась коррекция интенсивной терапии, вторая группа (n = 1527) – новорожденные, которым не потребовалось корректировать проводимую терапию перед осуществлением попытки эвакуации. Источником данных послужила первичная медицинская документация. Проанализированы данные анамнеза, объем интенсивной терапии и параметры респираторной поддержки в исходной медицинской организации, оказывавшей помощь новорожденному, объем предтранспортировки. Статистические инструменты: медиана и межквартильный интервал, доля, 95 % ДИ доли. Гипотеза о нормальности распределения выборки проверялась методом Шапиро – Уилка. При анализе бинарных данных двух независимых групп применен точный критерий Фишера, при анализе количественных данных двух независимых групп применен критерий Манна – Уитни. Выполнен ROC анализ с расчетом площади под ROC кривой, чувствительности, специфичности, уровня cut-off, положительной и отрицательной предиктивной ценности, индекса Юдена. Сформирована модель логистической регрессии потребности в коррекции терапии при проведении предтранспортировки. Программные средства BioStas Pro 7.0.1.0. (AnalystSoft Inc. USA) и Matlab R2017a (The MathWorks, Inc. USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана массы пациентов при рождении составила 2360 г [1500–3200], медиана гестаци-

онного возраста 35 недель [32–38]. При анализе параметров анамнеза не наблюдается статистически значимых различий по массе при рождении и гестационному возрасту. Распределение по массе и гестационному возрасту имело статистически значимые различия между группами: в группе пациентов, потребовавших коррекции терапии при проведении подготовки, доля детей с массой менее 750 граммов при рождении составила 7,17 % [5,07–9,79], в группе детей, не нуждавшихся в коррекции терапии со стороны транспортной бригады – 3,41 % [2,55–4,44], $p < 0,001$; в группе пациентов, нуждавшихся в проведении подготовки и коррекции терапии, новорожденные с гестационным возрастом 22–24 недели составили 4,58 % [2,93–6,80], среди пациентов, не нуждавшихся в коррекции терапии, – 2,03 % [1,38–2,87], $p = 0,002$. Других статистически значимых различий в структуре массы при рождении и гестационного возраста в исследуемой выборке не наблюдалось. Медиана возраста обращения и выезда составила 26 часов [12–62] и 43 часа [23–94] соответственно. При этом пациенты, нуждавшиеся в проведении предтранспортировки, имели статистически значимо более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (табл. 1).

При сравнении объема интенсивной терапии между группами пациентов наблюдаются статистически значимые различия по типу проводимой респираторной поддержки (пСРАР, ИВЛ, ВЧИВЛ), гемодинамической поддержки (инфузия дофамина, адреналина, PGE), а также в проведении седации и миоплегии (табл. 3). В целом группа пациентов, нуждавшихся в коррекции терапии при проведении предтранспортировки, нуждалась в большем объеме интенсивной терапии, чем группа новорожденных, которым коррекция не требовалась. При этом доза адреналина (0,3 [0,2–0,5] мкг/кг/мин и 0,5 [0,3–0,5] мкг/кг/мин, первая и вторая группа соответственно, $p = 0,333$) и дофамина (5 [5–7] мкг/кг/мин и 5 [5–5] мкг/кг/мин, первая и вторая группа соответственно, $p = 0,126$) между группами статистически значимых различий не имели.

При анализе параметров респираторной поддержки в исследуемой выборке выявлены статистически значимые различия между группами. Пациенты, нуждающиеся в коррекции терапии при проведении предтранспортировки, требовали применения большей частоты вентиляции (50 в минуту [45–60] и 50 в минуту [40–50], первая и вторая группа со-

Данные анамнеза

Таблица 1

Параметр	Первая группа, n = 502, Me [IQR]	Вторая группа, n = 1527, Me [IQR]	P
Возраст обращения за консультацией, час.	21,5 [9–43]	28 [14–74]	<0,001
Возраст на момент выезда, час.	40 [22–64]	44 [23–102]	<0,001
Масса при рождении, г	2400 [1400–3200]	2310 [1530–3200]	0,886
Гестационный возраст, нед.	35 [31–38]	35 [32–38]	0,429
Оценка по шкале Апгар 1, баллы	5 [3–7]	6 [4–7]	<0,001
Оценка по шкале Апгар 5, баллы	6 [5–8]	7 [6–8]	<0,001

Примечание. Данные приведены в форме медианы и межквартильного интервала, Me [IQR]

Таблица 2

Уровни обратившихся медицинских организаций

Уровень медицинской организации	Первая группа % [95 % ДИ], n = 502	Вторая группа % [95 % ДИ], n = 1527	p
1 уровень	28,09 [24,20–32,24]	21,02 [19,00–23,15]	0,001
2 уровень, без реанимационного отделения	36,45 [32,23–40,83]	34,45 [32,06–36,89]	0,45
2 уровень, с реанимационным отделением	28,29 [24,38–32,45]	33,86 [31,48–36,29]	0,021
3 уровень	7,17 [5,07–9,79]	10,67 [9,17–12,33]	0,024

Примечание. Данные приведены в форме доли и 95 % доверительного интервала

Таблица 3

Объем проводимой интенсивной терапии

Терапия	Первая группа % [95 % ДИ], n = 502	Вторая группа % [95 % ДИ], n = 1527	p
нСРАР	13,15 [10,32–16,42]	8,38 [7,04–9,89]	0,002
ИВЛ	72,91 [68,79–76,75]	49,18 [46,64–51,72]	< 0,001
ВЧИВЛ	3,78 [2,29–5,85]	0,33 [0,11–0,76]	< 0,001
Инфузия	97,81 [96,11–98,90]	88,93 [87,25–90,46]	< 0,001
Допамин	25,90 [22,12–29,96]	8,78 [7,40–10,31]	< 0,001
Эпинефрин	3,78 [2,29–5,85]	0,46 [0,18–0,94]	< 0,001
Добутамин	0,60 [0,12–1,74]	0,39 [0,14–0,85]	0,549
PGE	5,98 [4,07–8,42]	3,34 [2,50–4,37]	0,009
Седация	11,75 [9,07–14,90]	3,73 [2,84–4,81]	< 0,001
Миоплегия	1,39 [0,56–2,85]	0,46 [0,18–0,94]	0,028

Примечание. Данные приведены в форме доли и 95 % доверительного интервала. нСРАР – nasal continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление, создаваемое в носовых ходах, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ВЧИВЛ, высокочастотная искусственная вентиляция легких, PGE – простагландины E

Таблица 4

Параметры респираторной поддержки

Параметр	Первая группа, n = 502, Me [IQR]	Вторая группа, n = 1527, Me [IQR]	P
FiO ₂ (пациенты на ИВЛ), %	40 [25–60]	30 [21–35]	<0,001
частота дыхания, циклов в минуту	50 [45–60]	50 [40–50]	<0,001
P _{ip} , см вод. ст.	20 [18–22,5]	18 [17–20]	<0,001
РЕЕР, см вод. ст.	5 [5–6]	5 [5–5]	0,029
Среднее давление в дыхательных путях, см вод. ст.	9,36 [8,23–10,95]	8,5 [7,685–9,5]	<0,001
T _i , сек.	0,34 [0,3–0,36]	0,34 [0,3–0,36]	0,929
Сатурационный индекс оксигенации	3,61 [2,24–6,49]	2,47 [1,82–3,33]	<0,001
FiO ₂ (пациенты на нСРАР), %	30 [21–35]	21 [21–30]	<0,001
CPAP, см. вод. ст.	6 [5–6]	6 [5–6]	0,479

Примечание. Данные приведены в форме медианы и межквартильного интервала, Me [IQR]. FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, P_{ip} – peak inspiratory pressure, пиковое давление вдоха, РЕЕР – positive end expiratory pressure, положительное давление конца выдоха, T_i – время вдоха, CPAP – nasal continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление.

ответственно, $p < 0,001$), пикового давления на вдохе (20 см вод. ст. [18–22,5] и 18 см вод. ст. [17–20], первая и вторая группа соответственно, $p < 0,001$), постоянного положительного давления конца выдоха, среднего давления в дыхательных путях (9,36 см вод. ст. [8,23–10,95] и 8,5 см вод. ст. [7,685–9,5], первая и вторая группа, соответственно, $p < 0,001$), большей фракции кислорода, как при проведении ИВЛ (40 % [25–60] и 30 % [21–35], первая и вторая группа соответственно, $p < 0,001$), так и при неинвазивной вентиляции (30 % [21–35] и 21 % [21–30], первая и вторая группа соответственно, $p < 0,001$). Величина сатурационного индекса оксигенации статистически значимо выше оказалась в

группе пациентов, нуждавшихся в коррекции параметров интенсивной терапии (3,61 [2,24–6,49] и 2,47 [1,82–3,33], первая и вторая группа, соответственно, $p < 0,001$) (табл. 4).

При анализе параметров мониторинга в исследуемых группах наблюдаются статистически значимые различия, не выходящие за пределы нормы для данной выборки. Важно отметить статистически значимое различие по уровню отношения SpO₂/FiO₂ между группами, 245 [158,33–376,00] и 320 [242,50–452,38], первая и вторая группа, соответственно, $p < 0,001$ (табл. 5).

Длительность предтранспортированной подготовки имела статистически значимые различия

Таблица 5

Параметры мониторинга			
Параметр	Первая группа, n = 502, Me [IQR]	Вторая группа, n = 1527, Me [IQR]	p
ЧСС, в мин.	140 [130–150]	140 [130–145]	0,008
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	60 [53–68]	62 [58–70]	0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	36 [30–40]	38 [34–40]	<0,001
T, C°	36,6 [36,6–36,7]	36,6 [36,6–36,7]	0,94
SpO ₂ , %	95 [92–97]	96 [95–97]	<0,001
SpO ₂ /FiO ₂	245 [158,33–376,00]	320 [242,50–452,38]	<0,001

Примечание. Данные приведены в форме медианы и межквартильного интервала, Me [IQR]. ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – сатурация кислорода, FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

Таблица 6

Коррекция интенсивной терапии, выполненная транспортной бригадой

Манипуляция	Потребовали действий, n = 502	
	n	% [95 % ДИ]
Проведение сердечно-легочной реанимации	8	1,59 [0,69–3,12]
Организация сосудистого доступа	7	1,39 [0,56–2,85]
Назначение инфузионной терапии / волеической нагрузки	61	12,15 [9,42–15,33]
Назначение катехоламинов или коррекция их дозы	79	15,74 [12,66–19,22]
Установка дренажа плевральной полости	6	1,20 [0,44–2,58]
Установка дренажа брюшной полости	5	1,00 [0,32–2,31]
Коррекция параметров респираторной поддержки	425	84,66 [81,21–87,70]
Начало неинвазивной ИВЛ	12	2,39 [1,24–4,14]
Интубация / переинтубация трахеи	86	17,13 [13,94–20,72]
Переливание компонентов и препаратов крови	10	1,99 [0,96–3,63]
Начало процедуры тотальной гипотермии	6	1,20 [0,44–2,58]
Введение препарата сурфактанта	8	1,59 [0,69–3,12]
Все манипуляции, связанные с респираторной поддержкой	450	89,64 [86,64–92,17]
Все манипуляции, направленные на стабилизацию гемодинамики	108	21,51 [18,00–25,37]
Среднее количество действий на одного пациента, среднее ± стандартное отклонение		1,42 ± 0,69

Примечание. Данные приведены в форме доли и 95 % доверительного интервала. ИВЛ – искусственная вентиляция легких

между группами и составила (среднее и стандартное отклонение) 76,19 мин. (38,98) в первой группе и 56,08 мин. (21,92) во второй группе, $p < 0,001$. Наиболее часто пациенты первой группы нуждались в коррекции типа и параметров респираторной поддержки (89,64 % [86,64–92,17], коррекция параметров поддержки, интубация или переинтубация трахеи, перевод на nCPAP), действиях, направленных на стабилизацию гемодинамики (21,51 % [18,00–25,37], организация сосудистого доступа, назначение волеической нагрузки или начало инфузионной терапии, назначение или коррекция доз катехоламинов). В целом на одного пациента первой группы при проведении предтранспортировки подготовлено 1,42 ± 0,69 действия (табл. 6).

С целью выявления и количественного описания роли предикторов потребности в коррекции проводимой интенсивной терапии сформирована модель логистической регрессии. В общей выборке статистически значимыми предикторами коррекции терапии в обратившейся медицинской организации силами транспортной бригады являются: оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, проведение пациенту респираторной поддержки (nCPAP и ИВЛ), значение соотношения SpO₂/FiO₂, инфузия

катехоламинов (адреналин или дофамин), проведение терапии в организации 1-го уровня (табл. 7).

При исследовании данных пациентов, находившихся на ИВЛ, предикторами потребности в коррекции проводимой интенсивной терапии оказались: оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, проведение инфузии катехоламинов (дофамин или адреналин), значение сатурационного индекса оксигенации, проведение терапии в организации 1-го уровня (табл. 8).

При анализе предиктивных свойств параметров респираторной поддержки наибольшей точностью в отношении потребности в коррекции интенсивной терапии у пациентов в обратившейся медицинской организации является сатурационный индекс оксигенации с AUC ROC 0,696 [0,662–0,730], что статистически значимо точнее среднего давления в дыхательных путях (0,670 [0,636–0,704]) и отношения SpO₂/FiO₂ (0,641 [0,609–0,672]), $p = 0,001$ (таблица 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рождение ребенка с очень низкой массой тела вне учреждения 3-го уровня перинатальной помощи ассоциировано с ростом риска смерти в этой категории пациентов [8]. Значение имеет именно

Таблица 7

Логрегрессия предикторов потребности к коррекции терапии в общей выборке

Параметр	Estimate	SE	p
Intercept	0,394	0,34	0,24
nCPAP	1,32	0,25	< 0,001
SpO ₂ /FiO ₂	-0,005	5,65*10 ⁻⁴	< 0,001
ИВЛ	0,82	0,19	< 0,001
Инфузия дофамина	0,6	0,16	< 0,001
Инфузия адреналина	1,28	0,47	0,007
Медицинская организация 1 уровня	0,36	0,13	0,008
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	0,17	0,06	0,007
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	-0,23	0,07	0,001

Примечание. Estimate – коэффициент предиктора логистической модели, SE – стандартная ошибка, Intercept – значение логарифма шансов для случая, когда первый предиктор равен нулю. nCPAP – nasal continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление, создаваемое в носовых ходах, SpO₂ – сатурация кислорода, FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 8

Логрегрессия предикторов потребности к коррекции терапии у пациентов на ИВЛ

Параметр	Estimate	SE	p
Intercept	-1,27	0,28	< 0,001
Сатурационный индекс оксигенации	0,22	0,03	< 0,001
Инфузия дофамина	0,47	0,17	0,004
Инфузия адреналина	1,43	0,69	0,041
Медицинская организация 1-го уровня	0,49	0,16	0,002
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	0,16	0,07	0,022
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	-0,21	0,08	0,007

Примечание. Estimate – коэффициент предиктора логистической модели, SE – стандартная ошибка, Intercept – значение логарифма шансов для случая, когда первый предиктор равен нулю.

Таблица 9

Предиктивная ценность респираторных параметров в отношении необходимости коррекции интенсивной терапии

Параметр	AUC [95 %ДИ]	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	Индекс Юдена
Среднее давление в дыхательных путях	0,670 [0,636–0,704]	>9	0,616	0,663	0,482	0,772	0,279
Сатурационный индекс оксигенации	0,696 [0,662–0,730]	>3,85	0,495	0,832	0,599	0,764	0,327
SpO ₂ /FiO ₂	0,641 [0,609–0,672]	<232,5	0,428	0,829	0,543	0,753	0,257

Примечание. AUC – Area Under Curve, площадь под кривой, Cut-off – точка отсечения, PPV – positive Predictive Value, положительная предиктивная ценность, NPV – Negative Predictive Value, отрицательная предиктивная ценность.

возможность проведения интенсивной терапии новорожденному, технологии и опыт персонала, доступные в отделении реанимации новорожденных [9]. Важно отметить, что организации с низким уровнем помощи не предназначены маршрутизацией для длительного проведения интенсивной терапии и зачастую не обладают требуемыми для этого технологиями и техническим оснащением [10]. Именно технологические возможности и профессиональный опыт медицинского персонала играют значительную роль в определении исходов среди недоношенных пациентов, госпитализированных в медицинскую организацию [11, 12]. Поэтому закономерно, что потребность в коррекции интенсивной терапии в организациях 1-го уровня оказывается актуальной задачей. В исследуемой выборке наблюдались статистически значимые различия в распределении между учреждениями разных уровней пациентов, которым потребовалась коррекция терапии: 28,09 % [24,20–32,24] пациентов первой группы и 21,02 % [19,00–23,15] второй группы находились в организациях 1-го

уровня (p = 0,001), 7,17 % [5,07–9,79] пациентов первой группы и 10,67 % [9,17–12,33] пациентов второй группы находились в учреждениях 3-го уровня (p = 0,024). При анализе логистической регрессии проведение интенсивной терапии в учреждении 1-го уровня явилось достоверным предиктором потребности в коррекции терапии силами транспортной бригады.

Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах на протяжении нескольких десятилетий считается приемлемым инструментом оценки тяжести состояния новорожденного и прогнозирования исходов. По данным V.B. Tavares et al. оценка по Апгар на 5-й минуте менее 7 ассоциирована с дополнительным риском смерти [13]. A.G. Phalen et al. указывают, что младенцы с низкой оценкой по Апгар на 5-й минуте имеют больший риск смертности, а также заболеваний, связанных с недоношенностью [14]. Среди новорожденных с очень низкой массой тела при рождении оценка менее 3 баллов на 5-й минуте указывает на достоверное увеличение риска смерти [15], а также развития

хронических заболеваний легких недоношенных [16]. Низкая оценка по Апгар является одним из факторов, указывающих на высокий риск неудачной экстубации [17]. Кроме того, оценка по Апгар прогнозирует отдаленные неврологические исходы у детей [18]. Таким образом, низкая оценка по Апгар указывает на большую тяжесть состояния пациента и ассоциированные с этим худшие исходы. В исследуемой выборке наблюдаются статистически значимые различия оценки по Апгар на 1-й и 5-й минутах между группами: 5 [3–7] и 6 [4–7] на первой минуте в 1 и 2 группах соответственно, $p < 0,001$; 6 [5–8] и 7 [6–8] на 5-й минуте в 1 и 2 группах соответственно, $p < 0,001$. Кроме того, в модели логрегрессии оценки по Апгар на 1-й и 5-й минутах оказались достоверными предикторами потребности в коррекции интенсивной терапии при проведении подготовки к транспортировке.

Объем терапии, проводимой на этапе предтранспортировки, является одним из предикторов ухудшения состояния пациента в дороге и в принимающем стационаре [3]. Применение катехоламинов на этапе подготовки и во время транспортировки не является редкостью [19], при этом потребность в такой терапии ассоциирована с большим риском осложнений [20] и риском нетранспортабельности [21]. В исследуемой выборке наблюдается статистически значимо более частое применение катехоламинов в группе пациентов, нуждавшихся в коррекции параметров интенсивной терапии, дофамин 25,90 % [22,12–29,96] и 8,78 % [7,40–10,31], первая и вторая группа соответственно, $p < 0,001$, адреналин 3,78 % [2,29–5,85] и 0,46 % [0,18–0,94], первая и вторая группа соответственно, $p < 0,001$.

Одним из наиболее распространенных и простых индикаторов тяжести респираторных нарушений является среднее давление в дыхательных путях, этот параметр, в частности, применялся в качестве критерия для принятия решения об объеме респираторной поддержки [22]. Ю.С. Александрович и соавт. применяли среднее давление в дыхательных путях в качестве маркера адекватности предтранспортировки новорожденных [23]. В исследуемой нами выборке среднее давление в дыхательных путях при проведении ИВЛ было статистически значимо выше в группе пациентов, потребовавших коррекции интенсивной терапии, что с AUC ROC 0,670 [0,636–0,704], cut off > 9 см вод. ст. указывает на необходимость коррекции респираторной поддержки со стороны транспортной бригады на этапе подготовки. Другим расчетным параметром респираторной поддержки, пригодным для интегральной оценки степени тяжести дыхательных нарушений на этапе предтранспортировки, является отношение PaO_2/FiO_2 [23, 24]. В литературе имеются данные о возможности применения SpO_2 в качестве альтернативы pO_2 при расчете этого показателя [25], указания на успешное и информативное применение SpO_2 для расчета респираторных коэффициентов как в педиатрической, так и в неонатальной интенсивной терапии [26, 27]. Литературный обзор, проведенный E.B. Carvalho et al., свидетельствует о возможности применения и динамической оценки SpO_2/FiO_2 и су-

щественно большей его доступности [28]. В нашем исследовании отношение SpO_2/FiO_2 демонстрировало статистически значимые различия между группами, однако оказалось наименее точным среди исследуемых респираторных показателей, потребность в коррекции интенсивной терапии этот параметр прогнозировал с AUC ROC 0,641 [0,609–0,672], cut-off < 232,5. Вместе с тем соотношение SpO_2/FiO_2 в рамках модели логистической регрессии является достоверным предиктором потребности в коррекции интенсивной терапии на этапе подготовки. Интерес представляет расчетный респираторный параметр, выражающий степень дыхательных нарушений количественно, индекс оксигенации и его суррогатная версия, включающая в расчет SpO_2 , сатурационный индекс оксигенации. M. Rawat et al. в своем исследовании показали высокую корреляционную связь сатурационного индекса оксигенации и традиционного индекса оксигенации, применяющего для расчетов PaO_2 как у новорожденных детей, так и в эксперименте на ягнятах [26]. N. Khalesi et al. указывают на клинически приемлемую точность сатурационного индекса оксигенации, близкую к традиционному индексу оксигенации [29]. В работе G. Maneenil et al. продемонстрирована достоверная, сильная корреляционная связь между обоими вариантами индекса оксигенации, коэффициент корреляции составил от 0,88 до 0,93 в зависимости от нозологии, в том числе и при низких значениях сатурации [30]. Аналогичные результаты публикует H.K. Muniraman et al. [31]. Работ, посвященных возможности применения сатурационного индекса оксигенации на этапе предтранспортировки в доступной литературе немного. В частности, Ю.С. Александрович и соавт. указывают на достоверно более высокие значения индекса оксигенации в подгруппе умерших новорожденных в сравнении с выжившими ($7,1 \pm 0,6$ и $17,4 \pm 4,0$ соответственно) [24]. В исследуемой нами выборке сатурационный индекс оксигенации продемонстрировал наибольшую предиктивную ценность среди изученных респираторных параметров, он прогнозирует необходимость в коррекции терапии на этапе подготовки с AUC ROC 0,696 [0,662–0,730] при cut-off > 3,85. Кроме того, при анализе логистической регрессии сатурационный индекс оксигенации оказался единственным респираторным параметром, продемонстрировавшим в сформулированной модели способность прогнозировать потребность в коррекции интенсивной терапии на этапе предтранспортировки.

Выявленные таким образом предикторы потребности в коррекции интенсивной терапии новорожденного силами неонатальной транспортной бригады в обратившейся медицинской организации выступают косвенными индикаторами необходимости коррекции проводимой интенсивной терапии, что указывает на несоответствие уровня помощи потребностям пациента. Появление указанных предикторов является аргументом в пользу эвакуационного выезда и может быть инструментом определения очередности таких выездов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей выборке пациентов потребность в проведении респираторной поддержки (ИВЛ или nCPAP), отношение SpO_2/FiO_2 , потребность в инфузии адреналина или дофамина, оценка по Апгар на 1-й и 5-й минутах, а также проведение терапии в медицинской организации 1-го уровня являются предикторами необходимости коррекции интенсивной терапии при проведении предтранспортировки подготовки.

Среди пациентов на ИВЛ сатурационный индекс оксигенации, потребность в инфузии адреналина

или дофамина, оценка по Апгар на 1-й и 5-й минутах, а также проведение терапии в медицинской организации 1-го уровня являются предикторами необходимой коррекции интенсивной терапии при проведении предтранспортировки подготовки.

Сатурационный индекс оксигенации обладает максимальной среди прочих респираторных параметров предиктивной ценностью в отношении необходимости коррекции интенсивной терапии на этапе предтранспортировки подготовки с AUC ROC 0,696 [0,662–0,730] при cut-off > 3,85.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Boland RA, Dawson JA, Davis PG, Doyle LW. Why birthplace still matters for infants born before 32 weeks: Infant mortality associated with birth at 22–31 weeks' gestation in non-tertiary hospitals in Victoria over two decades. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55(2):163–169. <http://doi.org/10.1111/ajo.12313>.
2. Hossain S, Shah PS, Ye XY et al. Outborns or Inborns: Where Are the Differences? A Comparison Study of Very Preterm Neonatal Intensive Care Unit Infants Cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology* 2016;109(1):76–84. <http://doi.org/10.1159/000441272>.
3. Helenius K, Longford N, Lehtonen L et al. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ* 2019;367:l5678. <http://doi.org/10.1136/bmj.l5678>
4. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Заболотский Д.В., Разумов С.А. Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций). *Альманах клинической медицины* 2018;46(2):94–108. <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108>. Shmakov AN, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV et al. Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft). *Almanac of Clinical Medicine* 2018;46(2):94–108. (In Russ.). <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108>.
5. Морозова И.А., Якиревич А.С., Попов Н.Я. с соавт. Санитарно-авиационная скорая медицинская помощь новорожденным. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017;15(1):39–46. Morozova IA, Yakirevich AS, Popov NYa et al. Sanitary aviation emergency medical care for children in the neonatal period. *Neonatology: news, opinions, training* 2017;15(1):39–46. (In Russ.).
6. Gould JB, Danielsen BH, Bollman L et al. Estimating the quality of neonatal transport in California. *J Perinatol* 2013;33(12):964–970. <http://doi.org/10.1038/jp.2013.57>.
7. Lucas JR, Boix H, Sánchez García L et al. Recommendations on the skills profile and standards of the neonatal transport system in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)* 2021;94(6):420.e1–420.e11. <http://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.02.006>.
8. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants. *JAMA* 2010;304(9):992–1000. <http://doi.org/10.1001/jama.2010.1226>.
9. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P et al. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117(6):2206–2214. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-1624>.
10. American Academy of Pediatrics. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2012;130(3):587–597. <http://doi.org/10.1542/peds.2012-1999>.
11. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007;356(21):2165–2175. <http://doi.org/10.1056/NEJMsa065029>.
12. Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ et al. The effect of neonatal intensive care level and hospital volume on mortality of very low birth weight infants. *Med Care* 2010;48(7):635–644. <http://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181d8e887>.
13. Tavares VB, E Souza JS, Affonso MVG et al. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: a case-control study. *BMC Pediatr* 2022;22(1):560. <http://doi.org/10.1186/s12887-022-03592-9>.
14. Phalen AG, Kirkby S, Dysart K. The 5-minute Apgar score: survival and short-term outcomes in extremely low-birth-weight infants. *J Perinat Neonatal Nurs* 2012;26(2):166–171. <http://doi.org/10.1097/JPN.0b013e31825277e9>
15. Lim JW, Chung SH, Kang DR, Kim CR. Risk factors for cause-specific mortality of very-low-birth-weight infants in the Korean neonatal network. *J Korean Med Sci* 2015;Suppl 1:S35–44. <http://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.S1.S35>.
16. Shim SY, Yun JY, Cho SJ et al. The Prediction of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants through clinical indicators within 1 hour of delivery. *J Korean Med Sci* 2021;36(11):e81. <http://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e81>.
17. Costa AC, Schettino Rde C, Ferreira SC. Predictors of extubation failure and reintubation in newborn infants subjected to mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014;26(1):51–56. <http://doi.org/10.5935/0103-507x.20140008>.
18. Hassen TA, Chojenta C, Egan N, Loxton D. The association between the five-minute apgar score and neurodevelopmental outcomes among children aged 8–66 months in Australia. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(12):6450. <http://doi.org/10.3390/ijerph18126450>.
19. Kumar PP, Kumar CD, Shaik F et al. Transported neonates by a specialist team – how STABLE are they. *Indian J Pediatr* 2011;78(7):860–862. <http://doi.org/10.1007/s12098-010-0362-0>.
20. Leung KKY, Lee SL, Wong MSR et al. Clinical outcomes of critically ill infants requiring interhospital transport to a paediatric tertiary centre in Hong Kong. *Pediatr Respir Crit Care Med* 2019;3:28–35. http://doi.org/10.4103/prcm.prcm_6_19.
21. Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А. Транспортабельность новорожденных на этапе предтранспортировки. *Уральский медицинский журнал* 2022;21(3):51–59. <http://doi.org/10.52420/2071-5943->

- 2022-21-3-51-59. Kovtun OP, Davydova NS, Mukhametshin RF, Kurganski AA. Transportability of newborns at the stage of pre-transport evaluation. Ural medical journal 2022;21(3):51–59. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-51-59>.
22. Mhanna MJ, Iyer NP, Piraino S, Jain M. Respiratory severity score and extubation readiness in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(6):523–528. <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.12.006>.
23. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Паршин Е.В. с соавт. Межгоспитальная транспортировка новорожденных с полиорганной недостаточностью. *Скорая медицинская помощь* 2009;10(1):9–13.
- Alexandrovich YC, Pshenisov KB, Parshin EV et al. Hospital-to-hospital transportation of the newborns with multiple organ insufficiency. *Emergency medical care* 2009;10(1):9–13. (In Russ.).
24. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Паршин Е.В., Нурмагамбетова Б.К. Предикторы полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. *Скорая медицинская помощь* 2008;9(4):29–34.
- Alexandrovich YS, Pshenisnov KV, Parshin EV, Nurmagambetova BK. Predictors of multisystem organ failure at the newborns requiring interhospital transportation. *Emergency medical care* 2008;9(4):29–34. (In Russ.).
25. Khemani RG, Rubin S, Belani S et al. Pulse oximetry vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med* 2015;41(1):94–102. <http://doi.org/10.1007/s00134-014-3486-2>.
26. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A et al. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology* 2015;107(3):161–166. <http://doi.org/10.1159/000369774>.
27. Prieto CL, Villanueva AM, Alapont MIV et al. Prediction of PaO₂/FiO₂ ratio from SpO₂/FiO₂ ratio adjusted by transcutaneous CO₂ measurement in critically ill children. *An Pediatr (Barc)* 2011;74(2):91–96. (In Spanish). <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.021>.
28. Carvalho EB, Leite TRS, Sacramento RFM et al. Rationale and limitations of the SpO₂/FiO₂ as a possible substitute for PaO₂/FiO₂ in different preclinical and clinical scenarios. *Rev Bras Ter Intensiva* 2022;34(1):185–196. <http://doi.org/10.5935/0103-507X.20220013-pt>.
29. Khalesi N, Choobdar FA, Khorasani M et al. Accuracy of oxygen saturation index in determining the severity of respiratory failure among preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34(14):2334–2339. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1666363>.
30. Maneenil G, Premprat N, Janjindamai W et al. Correlation and prediction of oxygen index from oxygen saturation index in neonates with acute respiratory failure. *Am J Perinatol* 2021. <http://doi.org/10.1055/a-1673-5251>.
31. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R et al. evaluation of oxygen saturation index compared with oxygenation index in neonates with hypoxemic respiratory failure. *JAMA Netw Open* 2019;2(3):e191179. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1179>.

Сведения об авторах:

Р.Ф. Мухаметшин – кандидат медицинских наук;
О.П. Ковтун – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;
Н.С. Давыдова – доктор медицинских наук;
А.А. Курганский – старший преподаватель

Information about the author

R.F. Mukhametshin – Ph.D. in medicine;
O.P. Kovtun – Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
N.S. Davydova – Doctor of Science (Medicine);
A.A. Kurganski – Senior lecturer

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. не предусмотрена
Ethics approval. is not provided

Информированное согласие не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 17.01.2023; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 17.01.2023; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 06.02.2023

Научная статья

УДК 615.841.19-06:612.017.11-055.2

doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-41-50

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ АБЛЯЦИОННОГО ФРАКЦИОННОГО ЛАЗЕРНОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА, ПРОВЕДЕННОЙ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦАЕ. К. Кузнецова¹, Е. А. Мезенцева², Ю. В. Кудревич³, И. И. Долгушин⁴, О. Р. Зиганшин⁵, К. В. Никушкина⁶¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия²⁻⁶ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия¹ estroukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8670-2828>² alena_mez_75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>³ cyton@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8867-0775>⁴ dol-ii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0901-8042>⁵ ziganshin_oleg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>⁶ knikushkina81@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3900-9278>**Аннотация**

Введение. В основе абляционного фракционного лазерного фототермолиза (А-ФЛФ), используемого для омоложения стареющей кожи, лежит ее контролируемое повреждение. В запускаемых процессах репаративной регенерации принимают участие факторы иммунной системы, которая, в свою очередь, также подвергается возрастному ремоделированию или иммуностарению. **Цель работы** – оценить в динамике реакцию иммунной системы на процедуру А-ФЛФ, проведенную для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица. **Материалы и методы.** В исследование включены 25 женщин от 42 до 55 лет, которым был проведена процедура А-ФЛФ кожи лица с помощью эрбиевого лазера. До процедуры, на 8-е и 24-е сутки после нее в периферической крови подсчитывали количество лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, регуляторных Т-клеток, НКТ-лимфоцитов, НК-лимфоцитов; изучали фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов, НСТ-редуцирующую и лизосомальную активность нейтрофилов; определяли количество IgA, IgM, IgG, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, ЦИК. **Результаты.** На восьмые сутки после А-ФЛФ значимо повышалось число нейтрофилов, показатели фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов, количество лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, уровень IL-6 и IL-8; параллельно снижалось число CD11b+ НК-лимфоцитов, CD11b+ НКТ-лимфоцитов, концентрации IgA, IgG, IL-10. На 24-е сутки количественно-функциональные показатели нейтрофилов, общее число лимфоцитов, концентрации IgA и IgG не имели достоверных отличий от допроцедурных значений; фагоцитарные параметры моноцитов, количество регуляторных Т-клеток, уровень IL-6 и IL-8 оставались достоверно выше, а число CD11b+ НК-лимфоцитов, CD11b+ НКТ-лимфоцитов и IL-10, наоборот, значимо ниже исходного уровня. **Обсуждение.** Выявленные изменения показателей системного иммунитета после А-ФЛФ косвенно свидетельствуют как о прямом, так и о регуляторно-модулирующем влиянии иммунных факторов на восстановление и ремоделирование кожи после лазерного повреждения. **Заключение.** Процедура А-ФЛФ вызывает реакцию со стороны как клеточных, так и гуморальных факторов иммунной системы, преимущественно врожденного иммунитета. **Ключевые слова:** фракционный лазерный фототермолиз, иммунитет, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, цитокины

Для цитирования: Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В. с соавт. Оценка иммунного статуса женщин после процедуры абляционного фракционного лазерного фототермолиза, проведенной с целью коррекции инволюционных изменений кожи лица. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):41-50. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-41-50>.

@ Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В., Долгушин И.И., Зиганшин О.Р., Никушкина К.В., 2023
@ Kuznetsova E.K., Mezentseva E.A., Kudrevich Y.V., Dolgushin I.I., Ziganshin O.R., Nikushkina K.V., 2023

ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF WOMEN AFTER ABLATIVE FRACTIONAL LASER PHOTOTHERMOLYSIS PROCEDURE FOR THE CORRECT OF INVOLUTIONAL FACIAL SKIN CHANGES

E. K. Kuznetsova¹, E. A. Mezentseva², Y. V. Kudrevich³, I. I. Dolgushin⁴, O. R. Ziganshin⁵, K. V. Nikushkina⁶¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia²⁻⁶ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ monak1993a@gmail.com¹ estroukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8670-2828>² alena_mez_75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>³ cyton@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8867-0775>⁴ dol-ii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0901-8042>⁵ ziganshin_oleg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>⁶ knikushkina81@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3900-9278>**Abstract**

Introduction. Ablative fractional laser photothermolysis (A-FLPh), used for rejuvenation of aging skin, is based on its controlled damage. Factors of the immune system are involved in the reparative regeneration processes triggered, which, in turn, is also subject to age-related remodeling or immunostaining. **The aim of the work** was to evaluate in dynamics the response of the immune system to the A-FLPh procedure performed for correction of age-associated facial skin changes. **Materials and methods.** The study included 25 women aged 42 to 55 years who underwent A-FLPh treatment of facial skin with an Erbium laser. The number of leukocytes, monocytes, neutrophils, lymphocytes, T-lymphocytes, T-helpers, cytotoxic T-cells, regulatory T-cells, NKT-lymphocytes, NK-lymphocytes were counted in the peripheral blood before, on the 8th and 24th after the procedure. We studied phagocytic function of neutrophils and monocytes, NBT-reducing and lysosomal activity of neutrophils; determined the amount of IgA, IgM, IgG, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, circulating immune complexes (CIC). **Results.** On the 8th day after A-FLPh, the number of neutrophils, neutrophils and monocytes phagocytosis, the number of lymphocytes, regulatory T-cells, IL-6 and IL-8 levels significantly increased; in parallel, the number of CD11b+ NK-lymphocytes, CD11b+ NKT-lymphocytes, IgA, IgG, IL-10 concentrations decreased. On the 24th day, quantitative functional indices of neutrophils, total number of lymphocytes, concentrations of IgA and IgG had no reliable difference from pre-procedure values, phagocytic parameters of monocytes, number of regulatory T-cells, IL-6 and IL-8 levels remained significantly higher, while the number of CD11b+ NK-lymphocytes, CD11b+ NKT-lymphocytes and IL-10, on the contrary, significantly lower than the initial level. **Discussion.** The revealed changes of systemic immunity indices after A-FLPh testify to both direct and regulatory-modulatory influence of immune factors on skin repair and remodeling after laser damage. **Conclusion.** The A-FLPh procedure induces a response from both cellular and humoral factors of the immune system, predominantly innate immunity.

Keywords: fractional laser photothermolysis, immunity, neutrophils, monocytes, lymphocytes, cytokines

For citation:

Kuznetsova EK, Mezentseva EA, Kudrevich YV et al. Assessment of the immune status of women after ablative fractional laser photothermolysis procedure for the correct of involutional facial skin changes. Ural medical journal 2023;22(1):41-50. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-41-50>

ВВЕДЕНИЕ

Старение кожи лица, особенно для женщин, является комплексной проблемой, включающей общемедицинский, эстетический, психологический и социальный аспекты [1, 2, 3]. Морщины и дряблость являются двумя основными клиническими признаками старения кожи [3] и становятся наиболее заметными в период с 35 до 50 лет [2]. На гистохимическом уровне одним из первых изменений в коже, возникающих с возрастом, является истончение эпидермиса с потерей/сглаживанием эпидермальных гребешков, сопровождающееся уменьшением сосочков дермы, уплощением дермально-эпидермального соединения и нарушением питания эпидермиса [4], наблюдается трансформация протеинового профиля кератиноцитов

[5]. Параллельно происходит дезорганизация внеклеточного матрикса дермы, нарушение структуры, метаболизма, пролиферативного потенциала дермальных фибробластов (ДФ) [1, 6], их синтетической и секреторной активности, функциональной специализации [7, 8, 9], а также значительное снижение паракринных и прямых взаимодействий ДФ с эпидермальными стволовыми клетками, клетками-предшественниками и недифференцированными кератиноцитами [8]. Наиболее выраженные нарушения при хроностарении кожи заключаются в уменьшении продукции фибриллярных коллагенов I и III типа фибробластами дермы с одновременной усиленной выработкой матриксных металлопротеиназ (ММП), вызывающих фрагментацию и дезорганизацию коллагеновых волокон [4].

Фракционный лазерный фототермолиз (ФЛФ) относится к методам коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи, в основе которого лежит контролируемое повреждение, запускающее репаративную регенерацию и обновление кожи [2]. При этом происходит дозированное воздействие «сеткой» лазерных микролучей на близко расположенные друг к другу области кожи с формированием точечных зон термopовреждения или микротермальных лечебных зон (МТЗ), окруженных неповрежденной тканью, что способствует сокращению времени заживления и периода реабилитации, минимизирует риски осложнений [2, 10–14]. Абляционный ФЛФ (А-ФЛФ) характеризуется разрушением рогового слоя эпидермиса и образованием полого (минус ткань) «колодца» абляции в центре МТЗ [13]. Как было отмечено М.А. Trelles et al., процедура А-ФЛФ, проводимая с помощью Er:YAG-лазера, приводит не только к повреждению эпидермиса, который является первой мишенью для лазерного луча, но также вызывает фототермические эффекты в дерме, запускающие процессы ранозаживления и, как следствие, ведущие к ремоделированию дермы и образованию нового коллагена [15]. На сегодняшний день А-ФЛФ считается «золотым стандартом» омоложения кожи, стимулирующим реструктуризацию и эпидермальных, и дермальных структур, включая ремоделирование коллагена и неоколлагеногенез, и дающим длительный эффект, включая уменьшение морщин, улучшение тонуса и текстуры кожи, увеличение ее плотности [14, 16].

Процесс заживления кожных ран включает стадии воспаления (1–3 сутки), пролиферации (4–21 сутки), ремоделирования (21–365 сутки) [17] и заканчивается восстановлением «оригинальной архитектуры» поврежденных тканей [18]. Клеточные и гуморальные факторы иммунной системы являются неотъемлемыми участниками всех этапов ранозаживления, тесно взаимодействуя с кожными структурами и неиммунными клетками и координируя восстановление компонентов эпидермального и дермального компартмента кожи [19].

Цель работы – оценить в динамике реакцию иммунной системы на однократную процедуру А-ФЛФ, проведенную для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 25 женщин от 42 до 55 лет с признаками возрастных изменений кожи лица. Всем женщинам была проведена однократная процедура ФЛФ кожи лица с помощью аппарата MCL 31 Dermablade (Asclepion Laser Technologies GmbH, Германия), абляционного эрбиевого лазера (Er:YAG) с длиной волны 2940 нм, с использованием насадки MicroSPOT с флюенсом 96 Дж/см². При процедуре, которая проводилась под местной анестезией с использованием крема, содержащего 2,5 % лидокаина и 2,5 % прилокаина, осуществляли контролируемое повреждение эпидермиса до середины его толщины (размер зоны 10 × 10 мм, 8 импульсов/стеков в каждую зону) в течение 5–7 минут.

Для оценки показателей системного иммунитета использовали венозную кровь, забор кото-

рой осуществлялся до лечения, а затем на 8-е и 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ. В периферической крови производили подсчет количества лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. Изучали фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов, определяя активность фагоцитоза (в %), интенсивность фагоцитоза (в условных единицах, у.е.) и фагоцитарное число (в у.е.) [20]. Исследовали лизосомальную активность (в у.е.) и внутриклеточный кислородзависимый метаболизм нейтрофилов с помощью НСТ-теста, определяя активность (в %) и интенсивность (в у.е.) спонтанного и индуцированного НСТ-теста [20]. Подсчет лимфоцитов разных субпопуляций осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе фирмы Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител к CD-маркерам: CD3 Monoclonal Antibody (Clone OKT3), Functional Grade, eBioscience™ (США); APC Mouse Anti-Human CD4 (Clone RPA-T4), BD Pharmingen™ (США); PE-Cy™5 Mouse Anti-Human CD8 (Clone HIT8α), BD Pharmingen™ (США); CD25 PE (Clone 2A3), BD Pharmingen™ (США); FITC Mouse Anti-Human CD127 (Clone HIL-7R-M21), BD Pharmingen™ (США); CD56 (NCAM) Monoclonal Antibody (Clone CMSSB), PE, eBioscience™ (США); CD11b-FITC, Beckman Coulter (США), подсчитывая количество следующих разновидностей клеток: Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), регуляторные Т-клетки (CD4+CD25+CD127–), NKT-лимфоциты (CD3+CD56+), CD11b+ NKT-лимфоциты (CD3+CD56+CD11b+), NK-лимфоциты (CD3–CD56+), CD11b+ NK-лимфоциты (CD3–CD56+CD11b+). Количество иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем компании «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Personal Lab» (Adaltis, Италия). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определялось методом иммунного турбидиметрического анализа с использованием набора реагентов «ЦИК-ХЕМА» ООО «ХЕМА» (Россия) на анализаторе «Personal Lab» (Adaltis, Италия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного статистического пакета «IBM SPSS Statistics 19». При статистической обработке данных был рассчитан критерий Колмогорова – Смирнова. Большинство выборок имело распределение, отличное от нормального, поэтому для описания полученных данных использовали медианы (Me) и квартили (Q1; Q3), а для сравнения применяли непараметрические методы, рассчитывая критерии Фридмана и Уилкоксона. Критерий Фридмана использовался для проверки гипотезы о различии трех зависимых выборок (повторных измерений в динамике) по уровню выраженности изучаемого признака, а критерий Уилкоксона применяли для выявления попарных (т. е. в двух зависимых выборках) значимых изменений изучаемого признака. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке лейкоцитарной формулы крови у пациентов после процедуры А-ФЛФ наиболее

Показатели лейкоцитарной формулы до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
Лейкоциты, общее количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	6,15	5,45	5,9	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	5,2; 7,75	4,87; 6,97	5,1; 7,3	
Нейтрофилы, абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	3,5	3,3	3,9	$P_{1-2} = 0,002$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	2,72; 4,31	2,6; 3,8	3,2; 5,0	
Нейтрофилы, относительное количество, %	Медиана	58,9	54,5	65,5	$P_{1-2} = 0,049$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	46,9; 67,7	48,0; 61,7	57,3; 71,8	
Лимфоциты, абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	1,9	2,4	1,8	$P_{1-2} = 0,037$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	1,4; 2,3	1,9; 2,6	1,2; 2,2	
Лимфоциты, относительное количество, %	Медиана	29,0	36,0	28,0	$P_{1-2} = 0,040$ $P_{1-3} > 0,050$ $P_{2-3} > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	25,0; 37,0	30,0; 40,0	25,0; 31,0	
Моноциты, абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	0,31	0,3	0,4	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	0,19; 0,48	0,17; 0,52	0,2; 0,5	
Моноциты, относительное количество, %	Медиана	5,9	5,0	6,0	$P > 0,050$
	Q1; Q3 квартили	3,96; 6,47	3,7; 7,0	3,0; 8,0	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P1–2 – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P1–3 – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P2–3 – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

выраженные изменения выявлялись в количестве лимфоцитов и нейтрофилов. Так, на восьмые сутки после лазерного воздействия наблюдался значимый рост относительного и абсолютного числа лимфоцитов, а на 24-е сутки эти показатели возвращались практически к допроцедурному уровню. Нейтрофилы же демонстрировали противоположную динамику: на 8-е сутки достоверно снижалось их процентное и абсолютное количество, практически возвращаясь к первоначальным значениям на 24-е сутки после А-ФЛФ (табл. 1).

При анализе фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов периферической крови было установлено, что на восьмые сутки после процедуры А-ФЛФ все три фагоцитарных показателя нейтрофилов (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число) статистически значимо возрастали, так же как и активность и интенсивность фагоцитоза моноцитов (табл. 2). При этом у нейтрофилов достоверно снижались активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, активность индуцированного НСТ-теста с тенденцией к снижению его интенсивности, а лизосомальная активность статистически значимо увеличивалась (табл. 2). На 24-е сутки после лазерного воздействия ни один из перечисленных показателей нейтрофилов не имел статистически значимых отличий от допроцедурных значений, в то время как параметры активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов на 24-й день оставались, как и на восьмые сутки, достоверно более высокими относительно исходного уровня (табл. 2).

При исследовании субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови наиболее выраженные изменения наблюдались в количестве CD4+CD25+CD127– регуляторных Т-лимфоцитов, абсолютное число которых статистически значимо увеличивалось к 8-м суткам и продолжало расти к 24-му дню после А-ФЛФ (таблица 3). Абсолютное число Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) демонстрировали лишь тенденцию к росту на 8-е сутки с одновременным некоторым уменьшением количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и, как следствие, повышением иммунорегуляторного индекса (без статистической достоверности). К 24-м суткам наблюдалась явная тенденция к снижению числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов в отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов (табл. 3).

Явная тенденция к понижению также выявлялась в абсолютном количестве NKT-лимфоцитов (CD3+CD56+) на восьмые и особенно на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ. Также на восьмой день статистически значимо уменьшалось относительное и абсолютное число CD11b+ NKT-лимфоцитов (CD3+CD56+CD11b+), несколько возрастая на 24-е сутки, однако сохраняясь на достоверно более низком уровне по сравнению с допроцедурными значениями (табл. 3).

Относительное и абсолютное число NK-клеток (CD3–CD56+) практически не менялось ни на восьмые, ни на 24-е сутки после лазерного воздействия, в то время как процентное и абсолютное количество CD11b+ NK-лимфоцитов (CD3–

Показатели фагоцитарной функции, лизосомальной активности и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и фагоцитарной функции моноцитов периферической крови до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	Медиана	41,0	61,0	46,0	P ₁₋₂ = 0,037 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	32,0; 48,0	45,0; 64,0	43,0; 52,0	
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	Медиана	2,03	3,98	1,5	P ₁₋₂ = 0,010 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ = 0,005
	Q1; Q3 квартили	0,86; 2,35	2,03; 4,68	0,86; 1,97	
Фагоцитарное число нейтрофилов, у.е.	Медиана	4,55	6,4	4,8	P ₁₋₂ = 0,043 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ = 0,028
	Q1; Q3 квартили	2,85; 7,9	3,12; 8,5	2,4; 8,6	
Активность фагоцитоза моноцитов, %	Медиана	12,2	19,0	20,0	P ₁₋₂ = 0,008 P ₁₋₃ = 0,008 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	8,1; 18,9	13,5; 24,0	14,0; 24,0	
Интенсивность фагоцитоза моноцитов, у.е.	Медиана	0,22	0,36	0,38	P ₁₋₂ = 0,005 P ₁₋₃ = 0,008 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	0,11; 0,31	0,22; 0,41	0,25; 0,48	
Фагоцитарное число моноцитов, у.е.	Медиана	2,1	1,95	1,7	P > 0,050
	Q1; Q3 квартили	1,7; 2,3	1,57; 2,0	1,4; 2,0	
Активность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов, %	Медиана	28,0	20,0	26,0	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	18,6; 35,5	12,0; 29,7	13,0; 33,0	
Интенсивность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов, у.е.	Медиана	0,43	0,32	0,39	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	0,21; 0,52	0,16; 0,58	0,20; 0,56	
Активность индуцированного НСТ-теста нейтрофилов, %	Медиана	32,7	27,0	28,1	P ₁₋₂ = 0,043 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	20,3; 50,4	23,5; 37,0	14,0; 48,0	
Интенсивность индуцированного НСТ-теста нейтрофилов, у.е.	Медиана	0,43	0,37	0,42	P > 0,050
	Q1; Q3 квартили	0,29; 0,89	0,29; 0,68	0,2; 0,7	
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	Медиана	276,3	306,0	242,2	P ₁₋₂ = 0,045 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	259,0; 323,0	241,7; 331,0	214,0; 312,0	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P₁₋₂ – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P₁₋₃ – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

CD56+CD11b+) демонстрировало выраженное статистически значимое снижение к восьмым и далее к 24-м суткам после А-ФЛФ (табл. 3).

При анализе гуморальных иммунных факторов периферической крови после лазерной терапии были получены следующие результаты (табл. 4). Количество IL-6 и IL-8 статистически значимо увеличивалось с параллельным снижением концентрации IL-10 к восьмым и далее к 24-м суткам. Уровень же IL-4 достоверно не менялся, демонстрируя лишь некоторую тенденцию к повышению после А-ФЛФ (табл. 4).

Количество IgM несколько повышалось на восьмые сутки и особенно значимо на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ. А вот концентрации IgA и IgG, наоборот, статистически достоверно снижались к восьмому дню с последующим подъемом на 24-е сутки практически до исходных значений, а в случае IgG – даже несколько выше. Уровень ЦИК достоверно не менялся (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из средней временной продолжительности стадий заживления кожных ран, восьмые сутки, когда нами было проведено первое после процедуры А-ФЛФ исследование иммунного статуса женщин, примерно соответствуют окончанию стадии воспаления, началу стадии пролиферации. Снижение нейтрофилов в крови в этот период может быть связано с «повышенным спросом» и их интенсивной миграцией в первые часы/дни в зону повреждения, где они осуществляют не только противомикробную защиту, но и совместно с моноцитами и M1 макрофагами фагоцитируют клеточный дебрис, выделяют металлопротеиназы, активные формы кислорода (АФК) [21], а также регулируют воспаление, продуцируют сами и усиливают в других клетках экспрессию генов ряда факторов роста, цитокинов и хемокинов, в том числе IL-6 и IL-8 [17], повышение уровня которых также наблюдается у обследованных нами женщин на восьмой день после лазерного воз-

Лимфоцитарные показатели периферической крови до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
Относительное количество Т-лимфоцитов (CD3 ⁺), %	Медиана	76,2	75,3	73,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	77,7; 90,3	72,2; 80,8	70,1; 74,1	
Абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3 ⁺), кл/мкл	Медиана	1285,5	1656	1363	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	1198,5; 1903,5	1256; 1898	1178; 1707	
Относительное количество Т-хелперов (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	Медиана	42,6	49,6	44,2	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	38,4; 46,6	38,3; 56,1	36,0; 56,4	
Абсолютное количество Т-хелперов (CD3 ⁺ CD4 ⁺), кл/мкл	Медиана	823,5	973	898	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	7486; 1979	728; 1269	616; 1263	
Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	Медиана	30,3	19,9	21,3	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	26,9; 42,2	17,9; 40,4	18,5; 33,9	
Абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD8 ⁺), кл/мкл	Медиана	572	434	448	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	396; 823	329; 674	304; 604	
Иммунорегуляторный индекс (CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺), у.е.	Медиана	1,5	2,6	2,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	1,09; 2,27	0,94; 3,25	1,0; 2,9	
Относительно количество регуляторных Т-клеток (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), %	Медиана	8,1	9,1	14,5	P ₁₋₂ > 0,050 P ₁₋₃ = 0,015 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	6,56; 9,5	7,9; 12,0	7,9; 17,1	
Абсолютное количество регуляторных Т-клеток (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), кл/мкл	Медиана	112	178	262	P ₁₋₂ = 0,013 P ₁₋₃ = 0,025 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	88,5; 190,3	103; 220	178; 328	
Относительное количество NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), %	Медиана	7,3	7,4	7,7	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	4,24; 12,8	2,8; 10,01	3,4; 8,6	
Абсолютное количество NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), кл/мкл	Медиана	160,0	146,0	118,0	P ₁₋₂ > 0,050 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ = 0,012
	Q1; Q3 квантили	73,4; 229,5	58,0; 190,0	62,0; 180,0	
Относительное количество CD11b ⁺ NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), %	Медиана	6,1	1,9	4,1	P ₁₋₂ = 0,004 P ₁₋₃ = 0,034 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	3,9; 9,9	0,6; 4,8	1,2; 8,9	
Абсолютное количество CD11b ⁺ NKT-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), кл/мкл	Медиана	112,2	28,5	52,5	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,013
	Q1; Q3 квантили	36,6; 578,3	11,0; 48,8	25,3; 145,5	
Относительное количество NK-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), %	Медиана	11,0	11,4	12,7	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	6,89; 17,2	7,5; 15,4	8,1; 16,5	
Абсолютное количество NK-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺), кл/мкл	Медиана	219,7	218,0	227,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квантили	118,5; 334,3	174,0; 335,0	167,0; 251,0	
Относительное количество CD11b ⁺ NK-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), %	Медиана	18,6	12,0	6,0	P ₁₋₂ = 0,017 P ₁₋₃ = 0,028 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	6,54; 26,26	1,95; 25,6	0,2; 4,7	
Абсолютное количество CD11b ⁺ NK-лимфоцитов, (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD11b ⁺), кл/мкл	Медиана	419,0	200,0	10,0	P ₁₋₂ = 0,005 P ₁₋₃ = 0,028 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квантили	107,3; 562,4	47,0; 402,0	5,0; 115,0	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P₁₋₂ – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P₁₋₃ – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

действия. В дополнение к своей противовоспалительной роли нейтрофилы секретируют факторы, способствующие заживлению, такие как ламинин 5 β3 (LAMB3), который стимулирует адгезию кератиноцитов к дермальному слою раневого ложа [18]. Усиление поглотительной способности и лизосомальной активности с одновременным сни-

жением показателей респираторного взрыва, выявленное нами у нейтрофилов in vitro на восьмые сутки, с одной стороны, может являться косвенным свидетельством их активированного статуса in vivo; с другой стороны, свидетельствует об активации преимущественно кислороднезависимых механизмов и о недостаточности продукции АФК,

Гуморальные иммунные факторы периферической крови до и после процедуры А-ФЛФ

Показатель	Показатели описательной статистики	До процедуры А-ФЛФ (n = 25)	На 8-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	На 24-е сутки после А-ФЛФ (n = 24)	Значимость*, критерий Фридмана и Уилкоксона
IL-4, пг/мл	Медиана	1,16	1,3	1,5	P > 0,050
	Q1; Q3 квартили	0,79; 2,63	0,66; 2,22	1,07; 2,8	
IL-6, пг/мл	Медиана	2,64	3,84	4,72	P ₁₋₂ = 0,012 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	2,08; 3,73	3,07; 4,70	2,96; 7,0	
IL-8, пг/мл	Медиана	32,0	67,5	136,3	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ = 0,000 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	19,6; 32,8	29,2; 134,9	37,5; 213,1	
IL-10, пг/мл	Медиана	3,95	2,35	2,2	P ₁₋₂ = 0,009 P ₁₋₃ = 0,036 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	2,1; 8,3	2,06; 3,63	1,7; 2,8	
IgA, г/л	Медиана	1,97	1,71	1,8	P ₁₋₂ = 0,019 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	1,96; 4,13	1,2; 2,7	1,1; 2,0	
IgM, г/л	Медиана	2,25	3,5	4,68	P ₁₋₂ > 0,050 P ₁₋₃ = 0,030 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	1,36; 4,59	1,59; 4,1	2,58; 11,63	
IgG, г/л	Медиана	13,9	9,83	15,0	P ₁₋₂ = 0,041 P ₁₋₃ > 0,050 P ₂₋₃ > 0,050
	Q1; Q3 квартили	6,98; 14,8	6,6; 15,4	9,4; 23,7	
ЦИК, у.е.	Медиана	44,0	42,0	40,0	P > 0,050
	Q1; Q3 квартили	29,0; 59,0	25,0; 63,0	31,5; 51,5	

Примечание: P – значимость различий между показателями; P1-2 – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после А-ФЛФ; P1-3 – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после А-ФЛФ; P2-3 – значимость различий между показателями на 8-е сутки и на 24-е сутки после А-ФЛФ.

что, вероятно, может быть связано с определенным транзитным истощением ресурса ферментов окислительного метаболизма вследствие высокой продукции АФК раньше, т. е. в первые часы/дни после лазерного повреждения. Повышение активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов на восьмые и на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ также отражает их активированное состояние. Моноциты рекрутируются в место повреждения вслед за нейтрофилами и, обладая высокой пластичностью, дифференцируются в различные типы макрофагов, сначала классические провоспалительные M1, затем противовоспалительные M2 в зависимости от сигналов раневого микроокружения [18, 19, 21].

Продолжающееся явное повышение концентрации IL-6 и IL-8 в периферической крови на 24-е сутки после А-ФЛФ при стабильно низком уровне противовоспалительного и иммуносупрессорного цитокина IL-10, с одной стороны, вероятно, можно рассматривать как косвенное свидетельство пролонгации фазы воспаления и удлинения (нарушения) сроков репарации кожного повреждения. С другой стороны, IL-6 способен опосредованно индуцировать продукцию дермальными фибробластами кератиноцитарного фактора роста (KGF) – мощного активатора кератиноцитов, усиливающего их

пролиферацию и миграцию [22], что в условиях разрушения преимущественно клеток эпидермиса при А-ФЛФ, вероятно, может способствовать восстановлению целостности и обновлению эпителиального барьера.

НК-лимфоциты и NKT-лимфоциты являются клетками врожденного иммунитета, обладающими как прямой цитотоксической активностью, так и регуляторными свойствами [23]. Принимая во внимание, что CD11b является молекулой адгезии семейства $\beta 2$ -интегринов и способствует экстравазации клеток [24], снижение в периферической крови числа CD11b+ НК-лимфоцитов и CD11b+ NKT-лимфоцитов может быть связано с их выходом в место травматизации кожи, где они, вероятно, участвуют как в уничтожении поврежденных клеток, так и в продукции цитокинов, регулирующих деятельность иммунных клеток, клеток дермы и эпидермиса. Так, в экспериментах на мышах было показано, что iNKT-клетки способствуют заживлению кожных ран за счет продукции IFN γ в начальной (первые 24 часа) посттравматической фазе, стимулируя секрецию TGF β и VEGF макрофагами и фибробластами и индуцируя образование коллагена I, дифференцировку миофибробластов и ангиогенез [25, 26]. С другой стороны, учитывая способность NKT-лимфоцитов оказывать иммуносупрессорное

действие в коже [27], можно предположить, что их миграция в место повреждения после А-ФЛФ является в определенной степени компенсаторно-регуляторным противовоспалительным механизмом, в том числе за счет подавления чрезмерной нейтрофильной инфильтрации [26, 28].

Регуляторные Т-лимфоциты, повышение количества которых наблюдалось на восьмые сутки и продолжало расти на 24-е сутки после процедуры А-ФЛФ, обладают иммуносупрессорным действием, в частности, способствуют поляризации макрофагов в направлении противовоспалительных М2 клеток [29, 30] и контролируют, в том числе и с помощью М2 макрофагов, переход стадии воспаления к фазе пролиферации, а затем и ремоделирования в месте кожного повреждения [21, 31]. Так, в исследованиях на животных было установлено, что при ранении кожи активированные регуляторные Т-клетки, мигрируя из лимфоузлов с пиком накопления в зоне повреждения примерно на седьмой день, играют ключевую роль в ограничении продукции ИФН γ и аккумуляции провоспалительных макрофагов, а деплеция регуляторных Т-клеток в начальной, воспалительной, посттравматической фазе, т. е. в первые пять дней, приводит к замедлению кинетики закрытия раны и реэпителизации [32]. В других экспериментальных работах было показано, что регуляторные Т-лимфоциты кожи необходимы как для физиологической регенерации волосных фолликулов, так и для репарации клеток эпителия в условиях повреждения, способствуя миграции, пролиферации и дифференцировке эпидермальных стволовых клеток в кератиноциты [31, 33, 34]. Кроме того, установлено, что значительная часть циркулирующих регуляторных Т-клеток человека способна к хоумингу в кожу за счет экспрессии кожного лимфоцитарного антигена (CLA) и рецептора CCR6 [26, 35]. Принимая во внимание агрессивность А-ФЛФ прежде всего по отношению к эпидермоцитам, можно предположить, что по крайней мере часть регуляторных Т-лимфоцитов из пери-

ферической крови может транслоцироваться в кожу и реализовывать в ней важные механизмы по реконструкции и обновлению травмированного эпителия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На восьмые сутки после процедуры А-ФЛФ наиболее значимые изменения в миелоидно-клеточных показателях системного иммунитета заключаются в уменьшении количества нейтрофилов, усилении их фагоцитарной функции и лизосомальной активности при снижении параметров кислородзависимого метаболизма с параллельным увеличением активности и интенсивности фагоцитоза моноцитов; в лимфоцитарном компартменте наблюдается рост общего количества лимфоцитов и числа регуляторных Т-клеток с одновременным снижением количества CD11b+ НК-лимфоцитов и CD11b+ НКТ-лимфоцитов; в гуморальном звене уменьшается концентрация IgA и IgG с одновременным повышением уровня IL-6 и IL-8 при снижении IL-10.

На 24-е сутки после абляционного лазерного воздействия нормализуются все нейтрофильные показатели и общее количество лимфоцитов; при этом сохраняется повышение фагоцитарной активности моноцитов и числа регуляторных Т-клеток, а количество CD11b+ НК-лимфоцитов и CD11b+ НКТ-лимфоцитов остается низким; продолжается рост количества IL-6 и IL-8 на фоне сниженного уровня IL-10; концентрации IgA и IgG возвращаются практически к исходным значениям.

Таким образом, динамика изменений иммунологических параметров периферической крови, вероятно, отражает вовлеченность определенных клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, преимущественно врожденного иммунитета, на разных этапах процесса заживления кожного повреждения после процедуры А-ФЛФ, использованной для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A et al. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *BioMed Res Int* 2015;2015:318586. <https://doi.org/10.1155/2015/318586>.
2. Эрнандес Е.И., Марголина А.А. Новая косметология. Основы современной косметологии. М.: ООО «ИД «Косметика и медицина»; 2017. 592 с. Jernandes EI, Margolina AA. New Cosmetology. Fundamentals of modern cosmetology. Moscow: LLC Publishing house "Cosmetics and medicine"; 2017. 592 p.
3. Haydonta V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev* 2019;177:150–156. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.006>.
4. Russell-Goldman E, Murphy GF. The pathobiology of skin aging. new insights into an old dilemma. *Am J Pathol* 2020;190(7):1356–1369. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.03.007>.
5. Gromov P, Skovgaard GL, Palsdottir H et al. Protein profiling of the human epidermis from the elderly reveals up-regulation of a signature of interferon- γ -induced polypeptides that includes manganese-superoxide dismutase and the p85 β subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Proteomics* 2003;2(2):70–84. <https://doi.org/10.1074/mcp.M200051-MCP200>.
6. Мантурова Н.Е., Городилов Р.В., Кононов А.В. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2010;1:88–92. Manturova NE, Gorodilov RV, Kononov AV. Skin ageing: mechanism of development and structural changes. *Annals of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery = Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i jesteticheskoy hirurgii* 2010;1:88–92. (In Russ.).
7. Lupa DMW, Kalfalah F, Safferling K et al. Characterization of Skin Aging-Associated Secreted Proteins (SAASP) produced by dermal fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. *J Invest Dermatol*. 2015;135(8):1954–1968. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.120>.
8. Solé-Boldo L, Raddatz G, Schütz S et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Commun Biol* 2020;3(1):188. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0922-4>.

9. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12489. <https://doi.org/10.3390/ijms222212489>.
10. Manstein D, Herron GS, Sink RK et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004. Vol. 34, issue 5. P. 426–438. <https://doi.org/10.1002/lsm.20048>.
11. Jih MH, Kimyai-Asadi A. Fractional photothermolysis: a review and update. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27(1):63–71. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.01.002>.
12. Михайлова Н.П. Сочетание лазерных технологий и инъекционных методов в коррекции возрастных изменений кожи. *Мезотерапия* 2014;1(25):16–26.
- Mihajlova NP. Combination of laser technologies and injection methods in correction of age-related skin changes. *Mesotherapy = Mezoterapija* 2014;1(25):16–26. (In Russ.).
13. Краюшкин П.В. Фракционный фототермоллиз: современный взгляд на метод. *Аппаратная косметология* 2016;1:56–70. Krajushkin PV. Fractional photothermolysis: a modern view of the method. *Apparatus cosmetology = Apparalnaja kosmetologija* 2016;1:56–70. (In Russ.).
14. Sherrill JD, Finlay D, Binder RL et al. Transcriptomic analysis of human skin wound healing and rejuvenation following ablative fractional laser treatment. *PLoS One* 2021;16(11):e0260095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260095>.
15. Trelles MA, Velez M, Mordon S. Correlation of histological findings of single session Er:YAG skin fractional resurfacing with various passes and energies and the possible clinical implications. *Lasers Surg Med* 2008;40(3):171–177. <https://doi.org/10.1002/lsm.20607>.
16. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермоллиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016;8(2):98–108. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.14>.
- Karabut MM, Gladkova ND, Feldchtein FI. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016;8(2):98–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.14>.
17. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Cur Dermatol Rep* 2018;7:350–358. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>.
18. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1811. <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>.
19. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care* 2018;7(7):209–231. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0761>.
20. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М. : Издательство РАМН; 2009. 208 с.
- Dolgushin II, Andreeva JuS, Savochkina AJu. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. Moscow : Russian Academy of Medical Sciences Publisher; 2009. 208 p.
21. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019;99(1):665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>.
22. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM et al. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines* 2020;8(5):101. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101>.
23. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Борунова А.А. с соавт. Гетерогенность популяций NK- и NKT-лимфоцитов у здоровых доноров. *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(1):105–106. Tabakov DV, Zabolina TN, Borunova AA et al. Heterogeneity of NK- and NKT-lymphocyte populations in healthy donors. *Russian Biotherapeutic Journal = Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal* 2016;15(1):105–106. (In Russ.).
24. Christensen JE, Andreasen SØ, Christensen JP, Thomsen AR. CD11b expression as a marker to distinguish between recently activated effector CD8+ T cells and memory cells. *Int Immunol* 2001;13(4):593–600. <https://doi.org/10.1093/intimm/13.4.593>.
25. Tanno H, Kawakami K, Ritsu M et al. Contribution of invariant natural killer T cells to skin wound healing. *Am J Pathol* 2015;185(12):3248–3257. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.08.012>.
26. Cañedo-Dorantes L, Mara Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. *Int J Inflamm* 2019;2019:3706315. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>.
27. McKee SJ, Mattarollo SR, Leggatt GR. Immunosuppressive roles of natural killer T (NKT) cells in the skin. *J Leukoc Biol* 2014;96(1):49–54. <https://doi.org/10.1189/jlb.4RU0114-001R>.
28. Tanno H, Kawakami K, Kanno E et al. Invariant NKT cells promote skin wound healing by preventing a prolonged neutrophilic inflammatory response. *Wound Repair Regen* 2017;25(5):805–815. <https://doi.org/10.1111/wrr.12588>.
29. Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19446–19451. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706832104>.
30. Romano M, Fanelli G, Tan N et al. Expanded regulatory T cells induce alternatively activated monocytes with a reduced capacity to expand T Helper-17 cells. *Front Immunol* 2018;9:1625. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01625>.
31. Morgun EI, Vorotelyak EA. Epidermal stem cells in hair follicle cycling and skin regeneration: a view from the perspective of inflammation. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:581697. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581697>.
32. Nosbaum A, Prevel N, Truong H et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *J Immunol* 2016;196(5):2010–2014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502139>.
33. Ali N, Zirak B, Rodriguez RS et al. Regulatory t cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation. *Cell* 2017;169(6):1119–1129. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.002>.
34. Mathur AN, Zirak B, Boothby IC et al. Treg-cell control of a CXCL5-IL-17 inflammatory axis promotes hair-follicle-stem-cell differentiation during skin-barrier repair. *Immunity* 2019;50(3):655–667.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.013>.

35. Ali N, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin. Immunology 2017;152(3):372–381. <https://doi.org/10.1111/imm.12791>.

Сведения об авторе

Евгения Константиновна Кузнецова – кандидат медицинских наук;
Елена Анатольевна Мезентцева – кандидат медицинских наук;
Юлия Валерьевна Кудревич – кандидат медицинских наук;
Илья Ильич Долгушин – доктор медицинских наук, профессор;
Олег Раисович Зиганшин – доктор медицинских наук, профессор;
Карина Викторовна Никушкина – кандидат медицинских наук

Information about the author

Evgenia K. Kuznetsova – Ph.D. in medicine;
Elena A. Mezentseva – Ph.D. in medicine;
Yulia V. Kudrevich – Ph.D. in medicine;
Ilya I. Dolgushin – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Oleg R. Ziganshin – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Karina V. Nikushkina – Ph.D. in medicine

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на проведение процедуры и обследования подписывали все женщины, участвующие в исследовании.

Informed consent for the procedure and examination was signed by all women participating in the study.

Статья поступила в редакцию 02.09.2022; одобрена после рецензирования 10.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 02.09.2022; approved after reviewing 10.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 51-56.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 51-56.

Научная статья
УДК [616.12-005.4:616.13-004.6]-071
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-51-56

НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ СООТНОШЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Елена Аркадьевна Захарьян¹, Регина Энверовна Ибрагимова²

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

¹ locren@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705

² irregina.2000@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0734-9400

Аннотация

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении пациентов с кардиоваскулярной патологией, именно заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, по-прежнему являются основной причиной летальности и инвалидизации населения. В основе атеросклероза лежит локальное воспаление сосудистой стенки и нарушение липидного профиля. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение – показатель, который может служить новым диагностическим критерием атеросклеротических изменений. **Цель работы** – изучение значения нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в оценке тяжести поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС. **Материалы и методы.** В исследование включены 240 пациентов с ишемической болезнью сердца (150 мужчин и 90 женщин). Испытуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография, эхокардиографическое исследование, общий анализ крови. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel» для Windows и «Statistica 10.0». Для оценки статистической значимости различий двух групп по каким-либо параметрам при распределении признаков, отличным от нормального, использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки связи между двумя признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. **Результаты.** Обнаружено увеличение значений НЛС по мере прогрессирования выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, выявлена обратная корреляционная связь между значением НЛС и показателем фракции выброса (ФВ) ЛЖ. **Обсуждение.** Полученные нами результаты, демонстрирующие увеличение значений данного индекса по мере нарастания выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, согласуется с данными литературы. **Заключение.** Учитывая основополагающую роль воспаления в атерогенезе, а также трудности рутинного определения дорогостоящих маркеров в повседневной практике, включение несложного в исполнении и экономически доступного показателя НЛО для оценки выраженности коронарного атеросклероза и стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, представляет безусловный научно-практический интерес и диктует необходимость дальнейшего изучения возможностей его использования в различных когортах пациентов.

Ключевые слова: нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Захарьян Е.А., Ибрагимова Р.Э. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у больных с ишемической болезнью сердца. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):51-56. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-51-56>.

@ Захарьян Е.А., Ибрагимова Р.Э., 2023

@ Zahar'jan E.A., Ibragimova R.Je., 2023

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Elena A. Zahar'jan¹, Regina Je. Ibragimova²

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

¹locren@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705²irregina.2000@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0734-9400**Abstract**

Introduction. Despite significant advances in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular pathology, it is diseases associated with atherosclerosis that are still the main cause of mortality and disability. Atherosclerosis is based on local inflammation of the vascular wall and disruption of the lipid profile. Neutrophil-lymphocyte ratio is an indicator that can serve as a new diagnostic criterion of atherosclerotic changes. **Materials and methods.** The study enrolled 240 patients with coronary heart disease (150 men and 90 women). The subjects gave voluntary informed consent to participate in the study. All patients with CHD underwent coronary angiography, echocardiography and general blood analysis. Statistical processing of the results was performed using "Microsoft Office Excel" for Windows and "Statistica 10.0" software. Mann-Whitney test was used to assess the statistical significance of differences between the two groups for any parameters in the distribution of features other than normal. The Spearman rank correlation coefficient and its significance were used to assess the relationship between the two traits. **Results.** An increase in NLS values with progression of atherosclerotic coronary lesion severity was found; an inverse correlation between NLS value and LV ejection fraction (EF) was detected. **Discussion.** Our results, demonstrating an increase in this index with increasing severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries, are consistent with the literature data. **Conclusion.** Taking into account the fundamental role of inflammation in atherogenesis, as well as the difficulties of routine determination of expensive markers in everyday practice, the inclusion of an uncomplicated and economically affordable index of LVEF to assess the severity of coronary atherosclerosis and stratify the risk of adverse outcomes in patients with CHD is of undoubted scientific and practical interest and dictates the need for further study of its use in various patient cohorts.

Keywords: neutrophil-lymphocyte ratio, coronary heart disease**For citation:**Zahar'jan E.A., Ibragimova R.Je. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with coronary heart disease. Ural medical journal 2023;22(1): 51-56. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-51-56>**ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, именно заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, по-прежнему являются основной причиной летальности и инвалидизации населения [1]. Известно, что атеросклероз представляет собой системное заболевание, поражающее различные отделы артериальной системы. При этом ни одна из существующих теорий развития атеросклеротического процесса не в состоянии полностью ответить на возникающие в научной среде вопросы. Так, доказано, что в его основе лежат локальное воспаление сосудистой стенки и нарушение липидного профиля [2].

В последнее десятилетие возник значительный интерес к гематологическим индексам для стратификации рисков при различной патологии [3, 4]. Одним из них является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС). В многочисленных исследованиях изучена роль НЛС как маркера тяжести течения и прогноза таких заболеваний, как цирроз печени, острый панкреатит, холецистит, дивертикулярная болезнь ободочной кишки, спонтанный аборт, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолегочная дисплазия, внебольничная пневмония, рак предстательной железы, желудка,

мочевых пузырей, молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, туберкулез, бактериальный менингит, геморрагический инсульт, неспецифический остеомиелит, болезнь Стилла у взрослых [5].

Рассматривалось значение данного показателя и у лиц с сердечно-сосудистой патологией [6]. Продемонстрирована роль НЛС как достоверного независимого предиктора наличия дегенеративного стеноза аортального клапана [7, 8]. Также отмечено значимое увеличение НЛС у пациентов с осложненным гипертоническим кризом [9]. Обнаружены достоверно более низкие показатели НЛС у пациентов с феноменом замедленного коронарного кровотока [10]. Имеется ряд отечественных и зарубежных работ, изучающих роль НЛС в качестве показателя для оценки тяжести поражения коронарных сосудов и стратификации риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом [11]. Более того, в ряде работ продемонстрировано снижение уровня липидов крови по мере увеличения возраста исследуемых, которое максимально выражено у пожилых и старых пациентов даже при наличии ишемической болезни сердца (ИБС), что само по себе затрудняет возможную оценку как значимости атеросклероза, так и риска наступления больших коронарных событий и летального исхода [12].

Также необходимо отметить, что работы по изучению НЛС у стабильных пациентов с ИБС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза крайне малочисленны.

Цель работы – изучение значения нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в оценке тяжести поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 240 пациентов с ишемической болезнью сердца (150 мужчин и 90 женщин). Средний возраст пациентов составил $60,87 \pm 12,3$ года. Все больные были разделены на следующие группы: 1 группа – без поражения коронарных артерий (26 человек); 2 группа – с гемодинамически не выраженным атеросклерозом венечных артерий, подлежащих консервативному лечению (41 человек); 3 группа – с выраженным (стенозы более 70 %) атеросклеротическим поражением коронарных артерий (84 человека); 4 группа – пациенты, госпитализированные на стентирование коронарных артерий (38 человек); 5 группа – госпитализированные в отделение для проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) (51 человек). Испытуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке «General Electric Optima IGS 330».

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили с помощью ультразвукового сканера «Samsung Accuvix A30» методом двухмерной эхо-

кардиографии, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

Определение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения проводили на основании данных общего анализа крови при поступлении путем деления абсолютного содержания нейтрофилов на абсолютное значение лимфоцитов.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel» для Windows и «Statistica 10.0». Для оценки статистической значимости различий двух групп по каким-либо параметрам при распределении признаков, отличным от нормального, использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки связи между двумя признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными принимали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование, с указанием наличия у пациентов сахарного диабета, артериальной гипертензии, стенокардии, функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности, а также инфаркта миокарда в анамнезе, представлена в табл. 1.

Обнаружено увеличение значений НЛС по мере прогрессирования выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов исследуемых групп

Клинико-anamnestическая характеристика	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа		5 группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИМ в анамнезе	0		5	12,2	47	55,95	24	63,16	40	100
СД	2	7,69	6	14,63	17	20,24	11	28,95	19	37,25
АГ	23	88,46	39	95,12	80	95,24	35	92,11	49	96,08
Стенокардия	7	26,92	16	39,02	62	73,81	32	84,21	47	92,16
ФК стенокардии, М $\pm$ m	2,7 $\pm$ 0,49		2,5 $\pm$ 0,52		2,8 $\pm$ 0,48		2,8 $\pm$ 0,55		2,8 $\pm$ 0,46	
ФК СН, NYHA М $\pm$ m	0,5 $\pm$ 2,6		0,5 $\pm$ 2,5		0,47 $\pm$ 2,8**		0,55 $\pm$ 2,7		2,8 $\pm$ 0,47	

*достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении с группой 1;

** достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении группой 2;

*** достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении группой 3.

Таблица 2

Средние значения показателей нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, сократительной функции левого желудочка и возраста пациентов в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза

Показатели	Средние значения показателей				
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
НЛС, М $\pm$ m	2,47 $\pm$ 1,88	2,72 $\pm$ 2,77	2,27 $\pm$ 1,36	3,4 $\pm$ 2,24*, **, ***	4,54 $\pm$ 4,07*, **, ***
ФВ, М $\pm$ m	57,96 $\pm$ 9,57**	57,78 $\pm$ 9,8	53,19 $\pm$ 12,41*	50,79 $\pm$ 11,51*, **	50,65 $\pm$ 6,8*, **, ***
Возраст, М $\pm$ m	58,52 $\pm$ 9,74	63,59 $\pm$ 8,83*	64,38 $\pm$ 8,69*	65,16 $\pm$ 9,05*	64,08 $\pm$ 6,86*

*достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении с группой 1;

** достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении группой 2;

*** достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении группой 3.

($r = 0,31$ $p = 0,000012$). Так, в группе с интактными коронарными артериями значение данного показателя составило $2,47 \pm 1,88$, в то время как у пациентов 5 группы – $4,54 \pm 4,07$.

При этом выявлена обратная корреляционная связь между значением НЛС и показателем фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($r = -0,23$ $p = 0,0011$). Следовательно, по мере снижения сократительной способности левого желудочка и нарастания тяжести сердечной недостаточности у пациентов с ИБС отмечалось увеличение значений НЛС (табл. 2).

Также среди больных с ИБС обнаружено достоверно более высокие показатели НЛС среди мужчин в сравнении с пациентами женского пола ($p = 0,0015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех лейкоцитов нейтрофилы представляют собой максимальную по численности фракцию и составляют 47–72 %, или $2,0\text{--}5,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в абсолютных значениях [13]. В связи с малой продолжительностью жизни нейтрофилов и большим разнообразием имеющихся на их поверхности антигенов работы по изучению роли данных клеток в атерогенезе крайне малочисленны. Несмотря на это, в литературе встречаются данные как об их участии в развитии и прогрессировании атеросклероза, так и в процессах тромбообразования в коронарных артериях [14]. В очаге формирования атеросклеротической бляшки молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, расположенные на эндотелиоцитах, способствуют миграции нейтрофилов и моноцитов в субэндотелиальное пространство. При этом в локусе воспаления именно нейтрофилы увеличивают адгезию моноцитов, которые в дальнейшем трансформируются в макрофаги и после поглощения липопротеинов преобразуются в ксантомные клетки – основу липидных полосок [15].

Лимфоциты представляют собой один из компонентов адаптивного иммунитета, играющего важную роль в атерогенезе. Численность лимфоцитов в периферической крови равна $1,2\text{--}3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (19–37 % от общего числа клеток белой крови) [16]. При атеросклерозе наблюдается активная пролиферация Т-лимфоцитов. При этом Т-хелперы индуцируют воспаление и способствуют атеросклеротическому повреждению за счет продукции интерлейкина-17. В свою очередь регуляторные Т-лимфоциты подавляют воспалительную реакцию и угнетают атерогенез путем продукции трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-10 [17].

По данным литературы, такой расчетный показатель, как НЛС обладает достоверной прогностической способностью для пациентов с ИБС. Полученные нами результаты, демонстрирующие увеличение значений данного индекса по мере нарастания выраженности атеросклеротического поражения артерий, согласуются с данными литературы. Так, в работе Н. Кааа et al. [18] показана корреляционная связь баллов по шкале Gensini с показателем НЛС с пороговым значением последнего 2,5 в качестве предиктора коронарного атеросклероза. В другой работе G. Zang et al. [19] также продемонстрирована значимость НЛС для оценки выраженности атеросклеротического поражения

коронарных сосудов с пороговым уровнем 2,4. В исследовании D. Zhou et al. [20] обнаружена связь высоких показателей НЛС с трехсосудистым поражением коронарных артерий и баллами, полученными по шкалам Gensini и GRACE. Также в представленных результатах метаанализа прогностической ценности НЛС у пациентов, госпитализированных для проведения ангиографии и реваскуляризирующих оперативных вмешательств, показан высокий риск развития стенокардии, прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений ритма, тромбоза стента, летальных исходов и долгосрочной смертности в группе пациентов с высокими показателями НЛС [21]. В работе Larman J. et al. [22] продемонстрирована роль НЛС в оценке операционного риска у больных с ИБС при проведении некардиологических операций: частота неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий коррелировала со значениями данного показателя. Наконец, в масштабном исследовании U. Tamhane и соавт., проведенном на 2833 пациентах с острым коронарным синдромом, показано увеличение риска внутрибольничной смертности и летального исхода в 6-месячном периоде среди пациентов с высоким НЛС [23].

Выявленная нами обратная корреляционная связь между значением НЛС и показателем ФВ ЛЖ ($r = -0,23$ $p = 0,0011$) демонстрирует увеличение данного показателя по мере снижения сократительной способности ЛЖ и нарастания проявлений сердечной недостаточности. Подобная тенденция подтверждается работами G. Engström [24], в которых отмечена выраженная тенденция к развитию лимфопении и лейкоцитоза при развитии сердечной недостаточности без уточнения лейкоцитарной фракции. С. Delcea [25] в своем исследовании указывает на большую частоту встречаемости низкой ФВ ЛЖ в сочетании с клиническими признаками застоя по малому кругу кровообращения, периферическими отеками, расширением яремных вен, а также высоким классом NYHA (III или IV) при значениях НЛС, превышающих 3. У этих пациентов также чаще встречались такие рентгенологические признаки сердечной недостаточности, как кардиомегалия, плевральный выпот и интерстициальный отек легких [25].

Мужской пол как традиционно рассматриваемый фактор риска развития атеросклероза и ИБС, показал высокую достоверность различий по показателям НЛС в сравнении с группой женщин. Обнаруженные нами у мужчин с ИБС более высокие показатели НЛС ($p < 0,01$), очевидно, связаны с большей активностью у них воспалительной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение коррелирует с тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС. Учитывая основополагающую роль воспаления в атерогенезе, а также трудности рутинного определения дорогостоящих маркеров в повседневной практике, включение несложного в исполнении и экономически доступного показателя НЛО для оценки выраженности коронарного атеросклероза и стратификации ри-

ска неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, представляет безусловный научно-практический интерес и диктует необходимость дальнейшего изучения возможностей его использования в различных когортах пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Борисова Л.В., Пушкин А.С., Ким С.В. с соавт. Роль гематологических индексов в прогнозировании исходов у больных с острым коронарным синдромом. *Лабораторная служба* 2018;7(2):49 – 55. <http://doi.org/10.17116/labs20187249-55>.
2. Borisova L.V., Pushkin A.S., Kim S.V. et al. The role of hematological indices in prognosis of outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Laboratory Service = Laboratornaja sluzhba* 2018;7(2):49 – 55. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/labs20187249-55>.
3. Zhu Y., Xian X., Wang Z. et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules* 2018;8(3):80. <http://doi.org/10.3390/biom8030080>.
4. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021;122(7):474 – 488. http://doi.org/10.4149/BLL_2021_078.
5. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных инфарктом миокарда. *Уральский медицинский журнал* 2020;7(190):26 – 31. <http://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.07>.
6. Shishkina Ye.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Predictive prognostic value of neutrophil to lymphocytic ratio in patients with myocardial infarction. *Ural Medical Journal* 2020;7(190):26 – 31. (In Russ.). <http://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.07>.
7. Сорокин И.Д., Афанасьев А.А., Малинина Д.А. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2019;16(3):91 – 92. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-91-92>.
8. Sorokin I.D., Afanasiev A.A., Malinina D.A. Neutrophil-lymphocytic ratio in the patients with multiple organs dysfunction. *Messenger of anesthesiology and resuscitation* 2019;16(3):91-92. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-91-92>.
9. Angkananard T., Anothaisintawee T., McEvoy M. et al. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:2703518. <http://doi.org/10.1155/2018/2703518>.
10. Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Клесарева Е.А. с соавт. Маркеры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(9):17 – 22. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>.
11. Afansieva O.I., Tmojan N.A., Klesareva E.A. et al. Inflammation markers in coronary heart disease patients with aortic valve stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):17– 22. (In Russ.). <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>.
12. Бурдейная А.Л., Афанасьева О.И., Клесарев Е.А. с соавт. Роль воспаления, аутоаксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021;20(2):12 – 18. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2598>.
13. Burdeynaya A.L., Afanasyeva O.I., Klesareva E.A. et al. Role of inflammation, autotaxin and lipoprotein (a) in degenerative aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(2):2598. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2598>.
14. Архинчеева Г.С. Значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса при гипертонических кризах // *Медицина завтрашнего дня : материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии : сборник научных трудов, Чита, 17–20 апреля 2018 года. – Чита : РИЦ Читинской государственной медицинской академии, 2018. С. 4 – 5.*
15. Arkhincheeva G.S. Value of neutrophil-lymphocytic index in hypertensive crises. *Medicine of tomorrow // Materials of XVII interregional scientific-practical conference of students and young scientists devoted to the 65th anniversary of Chita State Medical Academy : collection of scientific papers, Chita, April 17–20, 2018. – Chita: Editing and publishing center of Chita State Medical Academy. 2018. P. 4 – 5.*
16. Ткаченко В.В., Карпунина Н.С. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и липидный профиль у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий. *Кардиологический вестник* 2022;17(2-2):68 – 69.
17. Tkachenko V.V., Karpunina N.S. Neutrophil-lymphocytic index and lipid profile in patients with myocardial infarction without coronary artery obstruction. *Cardiology Bulletin = Kardiologicheskij vestnik* 2022;17(2-2):68 – 69. (In Russ.).
18. Борисова Л.В., Пушкин А.С., Ким С.В. с соавт. Роль гематологических индексов в прогнозировании исходов у больных с острым коронарным синдромом. *Лабораторная служба* 2018;7(2):49 – 55. <http://doi.org/10.17116/labs20187249-55>.
19. Borisova L.V., Pushkin A.S., Kim S.V. et al. The role of hematological indices in prognosis of outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Laboratory Service = Laboratornaja sluzhba* 2018;7(2):49 – 55. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/labs20187249-55>.
20. Свердел А.А., Тав З.М. Связь лейкоцитарных индексов и характера течения ИБС // *Современная медицина новые подходы и актуальные исследования : сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, 22 октября 2020 года. – Грозный : Чеченский государственный университет, 2020. С. 93 – 98. <http://doi.org/10.36684/33-2020-1-93-98>.*
21. Sverdel A.A., Tav Z.M. Relation of leukocyte indices and the course of CHD // *Modern Medicine New Approaches and Current Research : Proceedings of the International Scientific-Practical Conference, dedicated to the 30th Anniversary of the Medical Institute of the Chechen State University. Grozny: Chechen State University, 2020. P. 93 – 98. (In Russ.). <http://doi.org/10.36684/33-2020-1-93-98>.*
22. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 1. С. 928.
23. Dolgov V.V., Menshikov V.V. Clinical laboratory diagnostics: a national guide. M. : GOOTAR-Media; 2012. T. 1. P. 928. (In Russ.).

14. Kurup R., Patel S. Neutrophils in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2017;5(1):79 – 87.
15. Нозадзе Д.Н., Рвачёва А.В., Казначеева Е.И., Сергиенко И.В. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012;3(8):25 – 36.
- Nozadze D.N., Rvacheva A.V., Kaznacheeva E.I., Sergienko I.V. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis and dyslipidemia = Ateroskleroz i dislipidemii* 2012;3(8):25 – 36. (In Russ.).
16. Пылаева Е.А., Потехина А.В., Балахонова Т.В. с соавт. Эффекторные и регуляторные субпопуляции лимфоцитов крови при стабильном течении ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив* 2014;86(9):24 – 30.
- Pylaeva Ye.A., Potekhina A.V., Balakhonova T.V. et al. Effector and regulatory blood lymphocytes subpopulations in stable coronary artery disease. *Therapeutic Archives = Terapevticheskij arhiv* 2014;86(9):24 – 30. (In Russ.).
17. Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y. et al. Association Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Severity of Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(1):50 – 54. <http://doi.org/10.1177/1076029612452116>.
18. Zhang G.Y., Chen M., Yu Z.M. et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet Mol Res* 2014;13(4):9382-9389. <http://doi.org/10.4238/2014.November.11.4>.
19. Zhou D., Wan Z., Fan Y. et al. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015;15(12):995 – 1001. <http://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174>.
20. Wang X., Zhang G., Jiang X. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2014;234(1):206 – 213. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003>.
21. Larmann J., Handke J, Scholz A.S. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20(1):230. <http://doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6>.
22. Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D. et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(6):653–657. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.006>.
23. Engström G., Melander O., Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(3):217 – 222. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.827071>.
24. Delcea C., Buzea C.A., Dan G.A. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med* 2019;57(4): 296 – 314. <http://doi.org/10.2478/rjim-2019-0018>.

Сведения об авторах:

Е.А. Захарьян – кандидат медицинских наук, доцент;
Р.Э. Ибрагимова – студент.

Information about the authors

E.A. Zahar'jan – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
R.Je. Ibragimova – Student.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Funding source. The study was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Этическая экспертиза Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Ethics approval The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациентов, вошедших в исследование.

Informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled in the study.

Статья поступила в редакцию 21.11.2022; одобрена после рецензирования 16.01.2023; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 21.11.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 06.02.2023.

НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА АНГИОГЕННЫХ И НЕЙРОГЕННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

В. В. Базарный¹, Ю. В. Мандра², М. А. Копенкин³, Т. Х. Абдулкеримов⁴, А. Ю. Максимова⁵, Л. Г. Полушина⁶

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

² jmandra@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272>

³ maximkopenkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

⁴ tabdulkerimov05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2295-0333>

⁵ oreshek92@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>

⁶ polushina-larisa@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Аннотация

Введение. Переломы верхней челюсти в области орбиты характеризуются такими особенностями, как близкое расположение жизненно важных анатомических структур, органа зрения, а также эстетической значимостью данной зоны лица и наличием рисков развития серьезных осложнений. **Цель работы** – оценить уровень ангиогенных факторов в ротовой жидкости: фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), плацентарного фактора роста (PIGF), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) (VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB) и нейротрофинов: фактора роста нервов (NGFb) и основного мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при переломах верхней челюсти в области орбиты. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, открытое, проспективное исследование типа «случай – контроль», в котором обследовано 10 пациентов с переломом верхней челюсти в области нижней стенки орбиты (основная группа) и 10 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). Наряду с клинико-инструментальным и лабораторным исследованием пациентам проводили определение содержания VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB, NGFb и BDNF в ротовой жидкости методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA). **Результаты.** Содержание VEGF-A, VEGF-D, NGFb существенно не различалось у травмированных пациентов и практически здоровых добровольцев. Содержание PIGF-1 и PDGF-BB заметно повышалось при переломе верхней челюсти, причем концентрация последнего была в 12 раз выше, чем в группе сравнения. **Обсуждение.** Результаты свидетельствуют о том, что такие травмы сопровождаются нарушением баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов, проявляющегося повышением уровня плацентарного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста и основного мозгового нейротрофического фактора. **Заключение.** Изучение процессов ремоделирования сосудистой сети и нейропротекции важно не только при обширных скелетных и черепно-мозговых травмах, но и при относительно локальной травме – переломе костей черепа в области орбиты.

Ключевые слова: перелом верхней челюсти, ангиогенные факторы, нейротрофины

Для цитирования: Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А. с соавт. Нарушение баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов ротовой жидкости при переломах верхней челюсти. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 57-62. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62>.

@ Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А., Абдулкеримов Т.Х., Максимова А.Ю., Полушина Л.Г., 2023
@ Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Kopenkin M.A., Abdulkarimov T.Kh., Maximova A.Yu., Polushina L.G., 2023

IMPAIRMENT OF THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND NEUROGENIC POLYPEPTIDES OF THE ORAL FLUID IN FRACTURES OF THE MAXILLAV. V. Bazarnyi¹, Yu. V. Mandra², M. A. Kopenkin³, T. Kh. Abdulkerimov⁴, A. Yu. Maximova⁵, L. G. Polushina⁶

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>²jmandra@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272>³maximkopenkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>⁴tabdulkerimov05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2295-0333>⁵oreshek92@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>⁶polushina-larisa@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>**Abstract**

Introduction. Fractures of the maxilla are characterized by such features as the close location of vital anatomical structures, the visual organ, as well as the aesthetic importance of this area of the face and the presence of risk of serious complications. **The aim of the work** was to estimate the level of angiogenic factors in the oral fluid: vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), vascular endothelial growth factor D (VEGF-D), placental growth factor (PIGF), platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB) (VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB) and neurotrophins: nerve growth factor (NGFb) and basic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in orbital maxilla fractures. **Materials and methods.** A single-center, open-label, prospective case-control study was conducted in which 10 patients an upper jaw fracture of the maxilla (study group) and 10 practically healthy volunteers (comparison group) were examined. Along with clinical-instrumental and laboratory examination, patients were also examined for the content of VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB, NGFb and BDNF in oral fluid by multiparametric fluorescent analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Luminex 200, USA). **Results.** The content of VEGF-A, VEGF-D, NGFb did not differ significantly between trauma patients and healthy practically volunteers. The content of PIGF-1 and PDGF-BB was markedly elevated in maxillary fracture, with the latter concentration being 12-fold higher than in the comparison group. **Discussion.** The results suggest that such injuries are accompanied by an imbalance of angiogenic and neurogenic polypeptides, manifested by increased levels of placental growth factor, platelet-derived growth factor and basic brain-derived neurotrophic factor. **Conclusions.** The study of the vascular remodeling and neuroprotection is important not only for extensive skeletal and craniocerebral trauma, but also for relatively local trauma – skull bone fracture in the orbit.

Keywords: fracture of the maxilla, angiogenic factors, neurotrophins

For citation:

Bazarnyi VV, Mandra YuV, Kopenkin MA et al. Impairment of the balance of angiogenic and neurogenic polypeptides of the oral fluid in fractures of the maxilla. Ural medical journal 2023;22(1): 57-62. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62>

ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения челюстно-лицевой области составляют от 6 до 16 % всех травм. Наиболее часто среди них встречаются переломы средней трети лица. Эпидемиологические особенности таких травм значительно варьируют и зависят от региона, социально-экономического статуса, пола, возраста пациентов и других факторов [1–5]. Переломы верхней челюсти в области орбиты характеризуются такими особенностями, как близкое расположение жизненно важных анатомических структур, органа зрения, а также эстетической значимостью данной зоны лица и наличием рисков развития серьезных осложнений. Указанные обстоятельства формируют необходимость в высокой степени прецизионности работы хирурга, а также индивидуального подхода к лечению данных больных [6, 7].

Совершенствование консервативных и хирургических методов лечения, в том числе с применением реконструктивных аддитивных технологий, предполагает глубокое понимание механизмов

нарушения регуляции гомеостаза в результате травмы, что определило актуальность данного исследования. Известно, что реакция организма на травму, течение посттравматического периода и вероятность развития осложнений определяются сложным комплексом факторов, к которым относятся, в частности, состояние иммунореактивности, микроциркуляции, механизмы нейропротекции и другие [8, 9]. Однако многочисленные ранее выполненные исследования были посвящены преимущественно тяжелой скелетной травме, а нарушению гомеостатических механизмов при обширных травмах легкой степени тяжести уделялось меньше внимания. Между тем активное развитие в последние годы методов неинвазивной диагностики, в частности исследование ротовой жидкости (РЖ) и буккального эпителия, расширило возможности поиска биомаркеров повреждения и восстановления тканей [10] и патофизиологической оценки роли различных регуляторных пептидов.

Цель исследования – оценить уровень ангиогенных факторов в ротовой жидкости: фактора

роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), плацентарного фактора роста (PIGF), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), и нейротрофинов: фактора роста нервов (NGFb) и основного мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при переломах верхней челюсти в области орбиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровом, открытом, проспективном исследовании типа «случай – контроль» было обследовано 10 пациентов с переломом верхней челюсти в области нижней стенки орбиты (основная группа) и 10 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). Средний возраст обследованных в обеих группах составил 18–45 лет (Me 36 лет (31; 41)), преобладали мужчины (90 %). В группе сравнения средний возраст составлял 25–47 лет (Me 33 года (28; 37)), преобладали мужчины (70 %). Половозрастных различий между основной группой и группой сравнения не отмечено.

Диагноз был подтвержден с использованием «золотого стандарта» лучевой диагностики для больных данной группы, каковым является компьютерная томография. Она позволяет получить достаточную визуализацию в трех различных плоскостях (фронтальная, сагиттальная, аксиальная) и на этом основании оценить протяженность зоны повреждения, направление и углы смещения отломков.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет, наличие костного дефекта средней зоны лицевого скелета (костные стенки орбиты), наличие показаний к хирургическому лечению, согласие пациента на оперативное вмешательство, отсутствие в анамнезе тяжелой соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, отказ от оперативного вмешательства, наличие костного дефекта средней зоны лицевого скелета без значимых смещений, отсутствие показаний к хирургическому лечению, наличие сахарного диабета 1, 2 типов в стадии суб- и декомпенсации; наличие в анамнезе тяжелой соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации.

Всем пациентам было выполнено клинико-инструментальное и лабораторное исследование, предусмотренное протоколом, принятым в клинике ЛОР болезней Уральского государственного университета. Кроме того, у пациентов определяли содержание VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB, NGFb и BDNF в РЖ, полученной через сутки после травмы, методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine/ и ProcartaPlex Simplex Human Growth Factor (Invitrogen, USA) согласно протоколу производителя.

Данная технология подобна ELISA [11], когда используются пары соответствующих антител для идентификации исследуемого белка. В ней используются магнитные частицы диаметром 6,45 мкм, окрашенные красным и инфракрасным флуорофорами, несущие на себе специфические антитела. Данный комплекс визуализируется с по-

мощью биотинилированных антител и стрептавидин-R-фикоэритрина (RPE) и идентифицируется системой Luminex. Методика включала инкубацию 25 мкл РЖ со смесью специально подготовленных магнитных микросфер в 96-луночном плоскостном планшете. После ряда промывок моющим раствором на магните в каждую лунку добавляли смесь детектирующих антител, специфичных для исследуемых цитокинов, и RPE. Для обнаружения магнитных частиц с помощью Luminex 200 использовалось два лазера: репортный лазер – зеленый с длиной волны 534 нм, классификационный лазер – красный с длиной волны 635 нм. Красный лазер использовался для различий спектральной сигнатуры, зеленый – для определения интенсивности флуоресценции RPE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию каждого цитокина подсчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц (MFI) с использованием программного обеспечения xPONENT и ProcartaPlex.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на основании принципов вариационной статистики. Для проверки распределения выборки использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Гипотеза о том, что распределения нормальны, отвергнута, поэтому при обработке данных использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты лабораторных исследований представлено как медиана, 25-й; 75-й квартиль – Me (Q1; Q3), значения приводятся в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Helsinki, 2000). От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования, его новизна, допустимость и приемлемость были одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 16.12.2018 (протокол № 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с переломами верхней челюсти (основная группа) имели локализацию перелома преимущественно в области нижней стенки глазницы (65 %), а также стенки глазницы и скуло-орбитального комплекса. Их причинами были в основном дорожно-транспортные происшествия (28,4 %) и травмы криминального характера (46,8 %). Основные жалобы при поступлении: боль, отек в области глаза, диплопия.

Результаты определения факторов роста, участвующих в регуляции неоангиогенеза, и нейротрофинов приведены в табл. 1.

Уровни VEGF-A, VEGF-D, NGFb существенно не различались между травмированными пациентами и практически здоровыми добровольцами. Содержание других факторов, PIGF-1 и PDGF-BB, существенно повышалось при переломе верхней челюсти, причем концентрация последнего была в 12 раз выше, чем в группе сравнения. Хотя мы не обнаружили существенного изменения концен-

Концентрация ангиогенных факторов и нейротрофинов в РЖ

Показатели	Me (Q1; Q3)		p
	Основная группа (n = 10)	Группа сравнения (n = 10)	
VEGF-A, pg/ml	119,7 (74,3–160,8)	179,0 (141,0–23,2)	P > 0,05
VEGF-D, pg/ml	0,1 (0–3,6)	0,1 (0–3,2)	P > 0,05
PIGF-1, pg/ml	187,5 (143,6–246,5)	0	P < 0,05
PDGF-BB, pg/ml	288,9 (189,9–363,0)	24,4 (6,6– 6,7)	P < 0,05
NGFb, pg/ml	55,1 (32,4–83,4)	38,4 (17,6–40,5)	P > 0,05
BDNF, pg/ml	419,2 (302,8–658,8)	0,1 (0–11,5)	P < 0,05

трации VEGF-A после перелома верхней челюсти, следует отметить, что соотношение VEGF-A/PDGF-BB, которое получают путем деления содержания VEGF-A на PDGF-BB в РЖ, в норме составляет в среднем 7,3, а у пациентов основной группы – 0,4 ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интересно отметить, что, несмотря на отсутствие существенных различий в содержании VEGF-A, VEGF-D, NGFb между исследованными группами, именно эти факторы в значительной степени отвечают за неоангиогенез и играют важную роль в васкуляризации кости, в том числе при повреждении [12–18]. Возможно, данный факт связан с незначительным объемом и массой повреждения костной ткани, а факторы роста эндотелия сосудов и нервов не относятся к «быстрым» реактантам в ответ на «острую» травму. Можно полагать, что это отражает способность тромбоцитарного фактора роста BB при экстремальных воздействиях участвовать в интеграции ангиогенеза и остеогенеза через регуляцию образования сосудов типа H (названных так из-за высокой экспрессии эндомуцина и CD31), которые, как предполагают, обладают способностью индуцировать образование кости [19–21].

Изучаемые ангиогенные факторы обладают не только «самостоятельными» эффектами, но и находятся в тесной взаимосвязи друг с другом. Полученные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса ангиогенных факторов РЖ при травматическом повреждении костей лицевого черепа и соответствуют описанным тесным взаимодействиям PDGF-BB и VEGF-A в регуляции индуцированного ангиогенеза [22]. Соотношение VEGF-A/PDGF-BB говорит о том, что индукция ангиогенеза зависит не только от конкретного количества VEGF, но и от относительного уровня экспрессии VEGF и PDGF-BB [23].

Патогенетическое значение заметного повышения уровня PIGF в изучаемой клинической ситуации трудно объяснить, так как считается, что данный фактор избирательно участвует в патологическом ангиогенезе, например, при опухолях, ишемических и воспалительных процессах [24–28].

Кроме того, на основании ранее полученных результатов при исследовании биожидкостей, в частности РЖ, следует рассчитывать содержание анализата на концентрацию общего белка [29, 30].

Увеличение содержания BDNF, который наряду с фактором роста нервов считается одним из основных маркеров аксонального повреждения, в РЖ, скорее всего, следует связать с повреждением головного мозга, неизбежным при травме костей лица. Некоторые авторы расценивают данный факт не только как симптом повреждения нервной ткани, но и как механизм нейропротекции [31, 32].

Исследованные маркеры ротовой жидкости пока несут статус исследовательских параметров. Референтные значения отсутствуют, поэтому с нормативными значениями полученные результаты не сравнивали. По данным литературы содержание изученных маркеров варьирует в широком диапазоне. Например, средняя концентрация VEGF-A в ротовой жидкости колеблется от 193 до 5925 pg/ml [33–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании было проведено однократное определение уровня саливарных биомаркеров в раннем периоде после перелома костей средней зоны лица в области орбиты. Результаты свидетельствуют о том, что такие травмы сопровождаются нарушением баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов, проявляющемся в повышении уровня плацентарного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста и основного мозгового нейротрофического фактора. Изменение соотношения различных регуляторов ангиогенеза позволяет предположить нарушение механизма регуляции микроциркуляции и неоангиогенеза при лицевой травме.

Несмотря на то, что проведенное исследование было пилотным и требует дальнейшего продолжения, мы полагаем, что изучение молекулярных механизмов ремоделирования сосудистой сети и нейропротекции важны не только при обширных скелетных и черепно-мозговых травмах, но и при достаточно распространенных травматических повреждениях лицевого скелета, переломах костей черепа в области орбиты. Эти травмы не являются обширными и тяжелыми, но, как установлено в данном исследовании, вызывают такие патологические реакции, как аксональное повреждение и нарушение неоангиогенеза.

Понимание закономерностей и механизмов травм, связанных с переломами орбиты, может помочь в разработке стандартизированных протоколов лечения для всех хирургических специальностей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ramos JC, de Almeida MLD, de Alencar YCG et al. Epidemiological study of bucomaxillofacial trauma in a Paraíba reference hospital. *Rev Col Bras Cir* 2018;45(6):e1978. <http://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181978>.
2. Amin D, Al-Mulki K, Henriquez OA et al. Review of orbital fractures in an urban level I Trauma Center. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr* 2020;13(3):174–179. <http://doi.org/10.1177/1943387520924515>.
3. Ghosh R, Gopalkrishnan K. Facial Fractures. *J Craniofac Surg* 2018;29(4):e334–e340. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004269>.
4. Ahmad WMAW, Noor NFM, Shaari R et al. The most common relationship of a midface fracture in maxillofacial trauma study. *J Craniofac Surg* 2021;32(4):1500–1503. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007435>.
5. Secanho MS, Neto BFM, Mazzoni LP et al. Facial fractures related to soccer. *J Craniofac Surg* 2021;32(4):1636–1638. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007575>.
6. Jones CM, Schmalbach CE. Zygomaticomaxillary fractures. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2022;30(1):47–61. <http://doi.org/10.1016/j.fsc.2021.08.004>.
7. Wang HD, Dillon J. Contemporary management of zygomaticomaxillary complex fractures. *Semin Plast Surg* 2021;35(4):256–262. <http://doi.org/10.1055/s-0041-1735812>.
8. Матчин А.А., Носов Е.В., Кириакиди С.Х. Морфофункциональная оценка реорганизации нонапептидергических гипоталамических нейросекреторных центров при экспериментальных переломах нижней челюсти. *Морфология* 2020;157(2–3):137. Matchin AA, Nosov EV, Kiriakidi SH. Morpho-functional assessment of the reorganization of nonapeptidergic hypothalamic neurosecretory centers in experimental fractures of the lower jaw. *Morphology* 2020;157(2–3):137. (In Russ.).
9. Паскова Е.В., Маркелова Е.В., Голицына А.А. с соавт. Патогенетическое обоснование применения рекомбинантных интерлейкинов у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики посттравматического остеомиелита. *Российский иммунологический журнал* 2021;24(1):133–140. <http://doi.org/10.46235/1028-7221-979-PRF>. Paskova EV, Markelova EV, Golitsyna AA et al. Pathogenetic rationale for usage of recombinant interleukins in the patients with mandibular fractures to prevent post-traumatic osteomyelitis. *Russian Journal of Immunology* 2021;24(1):133–140. (In Russ.) <http://doi.org/10.46235/1028-7221-979-PRF>.
10. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю. с соавт. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. *Терапевтическая стоматология* 2018;14(4):14–18. <http://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-4-14-18>. Bazarnyy VV, Polushina LG, Maksimova AY et al. Pathogenetic justification of new approaches to the assessment of the state of oral cavity in chronic generalized parodontitis. *Actual problems in dentistry* 2018;14(4):14–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-4-14-18>.
11. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol* 1972;109(1):129–135.
12. Filipowska J, Tomaszewski KA, Niedźwiedzki Ł et al. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning. *Angiogenesis* 2017;20(3):291–302. <http://doi.org/10.1007/s10456-017-9541-1>.
13. Barabaschi GD, Manoharan V, Li Q, Bertassoni LE. Engineering pre-vascularized scaffolds for bone regeneration. *Adv Exp Med Biol* 2015;881:79–94. http://doi.org/10.1007/978-3-319-22345-2_5.
14. Lee EJ, Jain M, Alimperti S. Bone microvasculature: stimulus for tissue function and regeneration. *Tissue Eng Part B Rev* 2021;27(4):313–329. <http://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0154>.
15. Diomedea F, Marconi GD, Fonticoli L et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3242. <http://doi.org/10.3390/ijms21093242>.
16. Pulcini S, Merolle L, Marraccini C et al. Apheresis platelet rich-plasma for regenerative medicine: an in vitro study on osteogenic potential. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8764. <http://doi.org/10.3390/ijms22168764>.
17. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(7):390–398. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80>.
18. Lazarovici P, Lahiani A, Gincberg G et al. Nerve growth factor-induced angiogenesis: 1. Endothelial cell tube formation assay. *Methods Mol Biol* 2018;1727:239–250. http://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_18.
19. Peng Y, Wu S, Li Y, Crane JL. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics* 2020;10(1):426–436. <http://doi.org/10.7150/thno.34126>.
20. Shen Z, Chen Z, Li Z et al. Total Flavonoids of rhizoma drynariae enhances angiogenic-osteogenic coupling during distraction osteogenesis by promoting type H vessel formation through PDGF-BB/PDGFR-β instead of HIF-1α/ VEGF axis. *Front Pharmacol* 2020;11:503524. <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.503524>.
21. Zhang J, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration. *Cell Prolif* 2020;53(9):e12874. <http://doi.org/10.1111/cpr.12874>.
22. Gianni-Barrera R, Butschkau A, Uccelli A et al. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis* 2018;21(4):883–900. <http://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5>.
23. Banfi A, von Degenfeld G, Gianni-Barrera R et al. Therapeutic angiogenesis due to balanced single-vector delivery of VEGF and PDGF-BB. *FASEB J* 2012;26(6):2486–2497. <http://doi.org/10.1096/fj.11-197400>.
24. Macarulla T, Montagut C, Sánchez-Martin FJ et al. The role of PIGF blockade in the treatment of colorectal cancer: overcoming the pitfalls. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(1):15–22. <http://doi.org/10.1080/14712598.2020>.
25. Kankanamalage OM, Zhou Q, Li X. Understanding the pathogenesis of gestational hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:653407. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.653407>.
26. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012;44(1):1–9. <http://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.1.025>.
27. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer* 2011;2(12):1097–1105. <http://doi.org/10.1177/1947601911423031>.

28. Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. JHEP Rep 2021;3(3):100251. <http://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100251>.
29. Базарный В.В., Копенкин М.А. Клиническая ценность определения белка в перикардиальной жидкости. Лабораторная служба 2022;11(1):58–60. <http://doi.org/10.17116/labs20221101158>.
Bazarnyj VV, Kopenkin MA. Clinical value of protein determination in pericardial fluid. Laboratory Service = Laboratornaja sluzhba 2022;11(1):58–60 (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/labs20221101158>.
30. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент. Российский иммунологический журнал 2014;8(3–17):769–771.
Bazarnyj VV, Polushina LG, Vanevskaja EA. Immunoassay of oral fluid as a potential diagnostic tool. Russian Journal of Immunology 2014;8(3–17):769–771. (In Russ.).
31. Gustafsson D, Klang A, Thams S, Rostami E. The role of BDNF in experimental and clinical traumatic brain injury. Int J Mol Sci 2021;22(7):3582. <http://doi.org/10.3390/ijms22073582>.
32. Rostami E, Krueger F, Plantman S et al. Alteration in BDNF and its receptors, full-length and truncated TrkB and p75(NTR) following penetrating traumatic brain injury. Brain Res 2014;1542:195–205. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.047>.
33. Wu YC, Ning L, Tu YK et al. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. J Formos Med Assoc 2018;117(9):841–848. <http://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.10.004>.
34. Şaştım ÇY, Gürsoy M, Könenen E et al. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. Clin Oral Investig 2021;25(3):1117–1126. <http://doi.org/10.1007/s00784-020-03411-4>.
35. Upile T, Jerjes W, Kafas P et al. Salivary VEGF: a non-invasive angiogenic and lymphangiogenic proxy in head and neck cancer prognostication. Int Arch Med 2009;2(1):12. <http://doi.org/10.1186/1755-7682-2-12>.
36. Polz-Dacewicz M, Strycharz-Dudziak M, Dworżański J et al. Salivary and serum IL-10, TNF-α, TGF-β, VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections. Infect Agent Cancer 2016;11:45. <http://doi.org/10.1186/s13027-016-0093-6>.

Сведения об авторах:

Владимир Викторович Базарный – доктор медицинских наук, профессор;
Юлия Владимировна Мандра – доктор медицинских наук, профессор;
Максим Александрович Копенкин;
Тимур Хийирович Абдулкеримов;
Арина Юрьевна Максимова – кандидат медицинских наук;
Лариса Георгиевна Полушина – кандидат медицинских наук

Information about the authors

Vladimir V. Bazarnyi – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Julija V. Mandra – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Maksim A. Kopenkin;
Timur Kh. Abdulkereimov;
Arina Yu. Maximova – Ph.D. in medicine;
Larisa G. Polushina – Ph.D. in medicine

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

Источник финансирования. Работа выполнена за счет средств государственного задания на научно-исследовательскую работу «Предикторы старения в полости рта и возможность их использования для персонализации стоматологического лечения». Регистрационный номер 121032300110-4 от 23.03.2021.
Funding source. The work was carried out at the expense of the state task for the research work "Predictors of aging in the oral cavity and the possibility of their use for the personalization of dental treatment". Registration number 121032300110-4 from 23.03.2021.

Этическая экспертиза. Дизайн исследования, его новизна, допустимость и приемлемость были одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 16.12.2018 (протокол № 10).

Ethics approval. The study design, its novelty, admissibility, and acceptability were approved at the meeting of the local ethical committee of the Ural State Medical University from 16.12.2018 (№ 10).

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациентов.
Informed consent to participate in the study was obtained from all patients.

Статья поступила в редакцию 01.07.2022; одобрена после рецензирования 08.09.2022; принята к публикации 06.02.2023.
The article was submitted 01.07.2022; approved after reviewing 08.09.2022; accepted for publication 06.02.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 63-71.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 63-71.

Научная статья
УДК 617.7-007.681-021.3
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-63-71

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОГОВИЦЫ С МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМой

Екатерина Викторовна Бердникова¹, Елена Владимировна Тур², Татьяна Юрьевна Кожевникова³

^{1,2} Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

³ Оптик-Центр, Челябинск, Россия

¹ e.v.berdnikova@gmail.com, ORCID 0000-0003-3935-6146

² elenavtur@gmail.com, ORCID 0000-0001-6779-4608

³ t_shmanina@mail.ru, ORCID 0000-0001-5952-076

Аннотация

Введение. Глаукома является социально значимым заболеванием. С появлением новых технологий стало возможно диагностировать данное заболевание на более ранних стадиях. **Цель работы** – выявление взаимосвязей между биомеханическими параметрами фиброзной капсулы глаза и морфометрическими параметрами диска зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне достижения «целевого» внутриглазного давления (ВГД). **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое был включен 51 пациент с ПОУГ. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Также проводили оценку центральной толщины роговицы и биомеханических параметров роговицы. Для оценки состояния ДЗН проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ). **Результаты и обсуждение.** Уровни ВГД по Гольдману не имели различий в зависимости от стадии глаукомы, однако уровни роговично-компенсированного ВГД отличались: наиболее низкое ВГД было выявлено у пациентов с развитой стадией глаукомы, а наиболее высокое – у пациентов с далеко зашедшей стадией. Величина роговичного гистерезиса (CH) и фактора резистентности роговицы (CRF) также зависела от стадии глаукомы: наибольшее – при начальной, наименьшее – при далеко зашедшей. Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза был наиболее высоким в группе пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы. При оценке взаимосвязи биомеханических свойств роговицы и параметров ДЗН была отмечена положительная корреляционная связь ЦТР со средней толщиной СНВС, толщиной СНВС в верхнем сегменте и площадью нейро-ретиального пояса (НРП), отрицательная – с горизонтальным, вертикальным размером и площадью экскавации. **Заключение.** В данном исследовании продемонстрирована взаимосвязь параметров роговицы (ЦТР, CH, CRF) и их производных: соотношения CH/CRF, коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза и биомеханического коэффициента роговицы, характеризующих степень компенсации ВГД, с морфометрическими параметрами ДЗН у пациентов с ПОУГ на фоне «целевого» ВГД. Показаны защитные свойства роговицы большей толщины, более высоких показателей роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы прогрессированию глаукомы. **Ключевые слова:** глаукома, корнеальный гистерезис, диск зрительного нерва

Для цитирования: Бердникова Е.В., Тур Е.В., Кожевникова Т.Ю. Взаимосвязь биомеханических показателей роговицы с морфометрическими показателями диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 63-71. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-63-71>.

@ Бердникова Е.В., Тур Е.В., Кожевникова Т.Ю., 2023
@ Berdnikova E.V., Tur E.V., Kozhevnikova T.Ju., 2023

RELATIONSHIP BETWEEN CORNEAL BIOMECHANICAL INDEXES AND OPTIC DISC MORPHOMETRIC INDEXES IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMAEkaterina V. Berdnikova¹, Elena V. Tur², Tat'jana Ju. Kozhevnikova³^{1,2} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia³ Optic Center, Chelyabinsk, Russia¹ e.v.berdnikova@gmail.com, ORCID 0000-0003-3935-6146² elenavtur@gmail.com, ORCID 0000-0001-6779-4608³ t_shmanina@mail.ru, ORCID 0000-0001-5952-076**Abstract**

Introduction. Glaucoma is a socially significant disease. With the advent of new technologies it has become possible to diagnose this disease at an earlier stage. **The aim of the investigation** was to reveal the relationships between biomechanical parameters of the optic nerve disc (OND) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) against the background of achieving the "target" intraocular pressure (IOP). **Material and methods.** A retrospective cohort study was conducted in which 51 patients with POAG were included. All patients underwent a standard ophthalmologic examination. Central corneal thickness and biomechanical parameters of the cornea were also evaluated. Optical coherence tomography (OCT) was performed to assess the state of the OND. **Results and discussion.** Goldman IOP levels had no differences depending on glaucoma stage, but corneal compensated IOP levels differed: the lowest IOP was detected in patients with advanced glaucoma, and the highest – in patients with far advanced glaucoma. Corneal hysteresis factor (CH) and corneal resistance factor (CRF) values also depended on the glaucoma stage: the highest – in initial, the lowest – in far advanced glaucoma. The coefficient of biomechanical tension of the fibrous membrane of the eye was the highest in the group of patients with advanced glaucoma. When assessing the correlation between corneal biomechanical properties and OND parameters, there was a positive correlation of CTR with the mean thickness of RNFL, RNFL thickness in the upper segment and neuroretinal band area (NRB), and a negative – with horizontal, vertical size and excavation area. **Conclusion.** This investigation demonstrated the correlation between corneal parameters (CCT, CH, CRF) and their derivatives: CH/CRF ratio, corneal biomechanical tension coefficient and corneal biomechanical coefficient characterizing IOP compensation degree and morphological parameters of the optic disk in POAG against the background of "target" IOP. Protective properties of a thicker cornea, higher indices of corneal hysteresis and corneal resistance factor to glaucoma progression were shown.

Keywords: glaucoma, corneal hysteresis, optic nerve disc

For citation:

Berdnikova EV, Tur EV, Kozhevnikova TJu. Relationship between corneal biomechanical indexes and optic disc morphometric indexes in patients with primary open angle glaucoma. Ural medical journal 2023;22(1): 63-71. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-63-71>

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – большая группа хронических заболеваний глаза различного генеза, характеризующихся повышением внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного уровня, развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и снижением зрительных функций с возникновением типичных дефектов поля зрения [1]. Согласно данным Европейского глаукомного общества (EGS) количество больных открытоугольной глаукомой составляет 3,5 % населения в возрасте 40–80 лет. По оценкам в 2020 году число людей с глаукомой составило 76 миллионов человек, а к 2040 году ожидается увеличение до 112 миллионов [2]. При этом глаукома занимает одно из ведущих мест в мире по слепоте. Тем более важна ее ранняя диагностика, еще до выявления атрофических изменений в диске зрительного нерва (ДЗН) и появления типичных нарушений поля зрения.

Долгое время периметрия оставалась основным методом ранней диагностики и мониторинга прогрессирования глаукомы. Однако, как стало

известно в последнее десятилетие, морфологические изменения ганглиозных клеток и ДЗН появляются задолго до определяемых нарушений поля зрения. Таким образом, с появлением технологий, позволяющих определять строение сетчатки и зрительного нерва, диагностировать глаукомный процесс стало возможно на более ранних стадиях, на 5–6 лет раньше, чем появятся первые дефекты в поле зрения [3]. Также исследования последних лет направлены на изучение взаимосвязи биомеханических свойств фиброзной капсулы глаза и параметров ДЗН, включая форму экскавации [4].

Цель исследования – выявление взаимосвязей между биомеханическими параметрами фиброзной капсулы глаза и морфометрическими параметрами ДЗН у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне достижения «целевого» ВГД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование. Данные были получены в ходе изучения

электронных карт пациентов, находящихся на диспансерном учете в глаукомном кабинете ООО «Медицинская организация «Оптик-Центр» (г. Челябинск). Всего в анализ данных были включены результаты обследования 51 человека с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ, Н40.1) (93 глаза), 14 (27,5 %) мужчин и 37 (72,5 %) женщин в возрасте от 41 года до 90 лет, средний возраст составил $68,04 \pm 1,50$ лет. В исследование включали только глаза, на которых было достигнуто «целевое» ВГД. «Целевое» значение ВГД определяли с учетом оптимальных значений верхних значений офтальмотонуса на фоне лечения, рекомендованных Клиническими рекомендациями [5], и факторов риска, имеющих у пациента. Критериями не включения являлись наличие иных видов глауком; патологии роговицы, которая могла бы повлиять на оценку ее биомеханических свойств (дистрофии роговицы, кератоконус, птеригиум); кераторефракционная хирургия в анамнезе; наличие миопии высокой степени (более 6 диоптрий), изменений на глазном дне, затрудняющих оценку ДЗН по данным ОКТ (миопический конус, стафилома, «косой взрез» ДЗН, витреопапиллярный тракционный синдром), изменений переднего отрезка, затрудняющих оценку ДЗН по данным ОКТ (помутнения роговицы, выраженные помутнения хрусталика, стекловидного тела). В сформированной когорте пациентов распределение по стадиям ПОУГ было следующим: с I стадией глаукомы было включено 36 (38,7 %) глаз, со II стадией – 30 (32,3 %) глаз, с III стадией глаукомы – 27 (29,0 %) глаз. На момент включения в исследование гипотензивную терапию 19 глаз (20,4 %) не проводили («целевое» ВГД было достигнуто ранее проведенной антиглаукоматозной операцией), монотерапию гипотензивными препаратами проводили на 39 глазах (41,9 %), получали комбинацию 2 препаратов – 14 глаз (15,1 %), комбинацию 3 препаратов – 20 глаз (21,5 %), 4 гипотензивных препарата получал один человек (1,1 %) в единственный видящий глаз. Всем пациентам ранее было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, пневмотонометрию. Оценка центральной толщины роговицы (ЦТР) проводили на аппарате Nidek Tonoref (Nidek, Япония) в автоматическом режиме, трижды с расчетом среднего показателя. Для оценки биомеханических параметров роговицы использовали прибор Ocular Response Analyser (ORA) (Reichert, США). Исследования выполняли по четыре раза на каждом глазу с расчетом среднего показателя. Качество проведения исследования оценивали по форме корнеограммы и автоматическому критерию Waveform Score (WS). Для анализа использовали измерения с показателем качества кривой более 7. Оценивали уровень ВГД по Гольдману (IOPg), роговично компенсированное ВГД (IOPcc), роговичный гистерезис (CH), фактор резистентности роговицы (CRF), определяемые ORA. Для получения указанных параметров ORA производит оценку давления струи воздуха, необходимого для уплощения роговицы. Для внутренней и внешней деформации рогови-

цы необходимы два независимых аппланационных давления. Из-за имеющихся биомеханических свойств роговицы первое аппланационное давление, необходимое для внутренней деформации роговицы, – больше, чем второе, требуемое для внешней деформации. Разница между двумя давлениями определяется как роговичный гистерезис (CH), который, как полагают, указывает на вязкоупругие свойства роговицы [6, 7], то есть на способность ткани роговицы поглощать энергию. Фактор резистентности роговицы (CRF) является переменной, производной CH, и представляет собой линейную комбинацию аппланационных давлений, характеризующую общее сопротивление роговицы, которая коррелирует с ЦТР [8]. Считается, что фактор резистентности роговицы (CRF) отражает упругие свойства роговицы, ее способность обратимо деформироваться при нагрузке [9]. IOPcc представляет собой уровень ВГД, рассчитанный на основе данных о CH, предполагается, что оно меньше зависит от структуры роговицы [6]. IOPg представляет собой среднее значение двух аппланационных давлений. На основе полученных данных рассчитывали показатели, характеризующие вероятность прогрессирования ПОУГ: соотношение роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы (CH/CRF), показатель биомеханического коэффициента роговицы ($K = CH/ЦТР \times 50$, где CH – роговичный гистерезис, ЦТР – центральная толщина роговицы), коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза ($Kbs = IOPg / (CH + CRF)$) [10]. Для оценки морфометрических параметров ДЗН проводили оптическую когерентную томографию на аппарате OCT Triton 3000 (Topcon, Япония) с использованием протокола сканирования 3D Disc. Оценивали следующие параметры: площадь ДЗН, площадь нейроретинального пояса (НПП), горизонтальный и вертикальный размеры экскавации ДЗН, объем экскавации, толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки – среднее значение, в верхнем сегменте и нижнем сегменте.

Статистическая обработка материала выполнена с применением лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.0. Номинальные (качественные) показатели выражали абсолютным числом случаев встречаемости исследуемых признаков. Интервальные (количественные) показатели обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки достоверности межгрупповых различий по стадиям ПОУГ использовали U-критерий Манна – Уитни. Оценка взаимосвязей производилась с помощью рангового корреляционного анализа с применением критерия Спирмена (rs). Проверка статистических гипотез выполнялась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании ВГД, ЦТР и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза с помощью анализатора вязкоэластических свойств ORA были получены следующие результаты, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Показатели биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза при разных стадиях ПОУГ, М ± m

Показатель	I стадия N = 36 глаз	II стадия N = 30 глаз	III стадия N = 27 глаз
IOРg, мм рт. ст.	16,8 ± 0,5	14,8 ± 0,7	16,4 ± 0,6
IOРсс, мм рт. ст.	16,8 ± 0,5*	15,6 ± 0,6*,**	18,2 ± 0,5**
ЦТР, мкм	541,0 ± 6,5*	527,8 ± 7,4	520,7 ± 4,4 *
CH, мм рт. ст.	10,4 ± 0,3 *	10,2 ± 0,12**	9,0 ± 0,2*, **
CRF, мм рт. ст.	10,3 ± 0,4 *	9,8 ± 0,3	9,1 ± 0,4 *
CH/CRF	1,01 ± 0,03	1,06 ± 0,03	0,95 ± 0,04
Биомеханический коэффициент роговицы (CH/ЦТР*50)	0,96 ± 0,03 *	0,97 ± 0,02**	0,87 ± 0,02*,**
Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза (IOРg/(CH+CRF))	0,83 ± 0,03*	0,74 ± 0,03*,**	0,91 ± 0,04**

Примечание: IOРg – уровень внутриглазного давления по Гольдману, IOРсс – роговично-компенсированное внутриглазное давление, ЦТР – центральная толщина роговицы, CH – роговичный гистерезис, CRF – фактор резистентности роговицы.

*, ** – p < 0,05, попарное сравнение показателей при I и II стадиях, I и III стадиях, II и III стадиях ПОУГ, критерий Манна – Уитни.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа показателей толщины слоя нервных волокон сетчатки и параметров фиброзной капсулы глаза, коэффициент Спирмена (r_s)

Показатель	Средняя толщина СНВС, мкм		Толщина СНВС в верхнем сегменте, мкм		Толщина СНВС в нижнем сегменте, мкм	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p
IOРg, мм рт. ст.	-0,05	0,66	-0,03	0,76	-0,04	0,73
IOРсс, мм рт. ст.	-0,18	0,08	-0,18	0,08	-0,16	0,13
ЦТР, мкм	0,23	0,03	0,19	0,07	0,22	0,03
CH, мм рт. ст.	0,31	0,002	0,32	0,002	0,30	0,003
CRF, мм рт. ст.	0,17	0,11	0,13	0,21	0,16	0,13
CH/CRF	0,16	0,14	0,25	0,02	0,09	0,40
Биомеханический коэффициент роговицы (CH/ЦТР*50)	0,26	0,01	0,30	0,004	0,24	0,02
Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза (IOРg/(CH+CRF))	-0,18	0,08	-0,18	0,08	-0,15	0,15

Примечание: IOРg – уровень внутриглазного давления по Гольдману, IOРсс – роговично-компенсированное внутриглазное давление, ЦТР – центральная толщина роговицы, CH – роговичный гистерезис, CRF – фактор резистентности роговицы.

Уровни ВГД по Гольдману (IOРg) не имели статистических различий в зависимости от стадии глаукомы (p = 0,53), однако уровни роговично-компенсированного ВГД (IOРсс) отличались (p = 0,03): наиболее низкое ВГД было выявлено у пациентов с развитой стадией глаукомы, а наиболее высокое – у пациентов с далеко зашедшей стадией.

Средняя толщина роговицы пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ находилась в зоне «нормальной» толщины, различия не достигали статистической значимости (p = 0,24). Для пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ была характерна «тонкая» роговица, статистически значимо отличающаяся от толщины роговицы пациентов с начальной стадией ПОУГ (p = 0,01). Также результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии отрицательной линейной взаимосвязи ЦТР и стадии ПОУГ (rs = -0,25; p = 0,01). Это согласуется с имеющимися данными о более высоком риске возникновения и прогрессирования ГОН при толщине роговицы менее 555 мкм [11]. Кроме того, опубликованное в 2002 году Исследование по лечению офтальмогипертензии (The Ocular Hypertension Treatment Study, OHTS)

[12] показало, что наиболее значимым фактором риска перехода офтальмогипертензии в ПОУГ является именно ЦТР. Величина роговичного гистерезиса (CH) также зависела от стадии глаукомы: наибольшее значение выявлено при начальной стадии, несколько меньшее, но статистически не отличающееся (p = 0,84), – при развитой стадии, и наименьшее – при далеко зашедшей стадии ПОУГ, значимо отличающееся от показателя CH при развитой стадии глаукомы (p = 0,001). Аналогичная тенденция была выявлена и по данным корреляционного анализа: получена отрицательная взаимосвязь CH и стадии ПОУГ (rs = -0,34; p = 0,001). Значение роговичного гистерезиса как фактора риска развития и прогрессирования ПОУГ на сегодняшний день продемонстрировано в многочисленных исследованиях [13–15]. Более того, в некоторых исследованиях роговичный гистерезис выступал в качестве единственного фактора, отличающего глаза без нарушения гидродинамики от глаз с ПОУГ, вне зависимости от ЦТР [16]. Влияние же другого показателя биомеханических свойств роговицы, фактора резистентности роговицы (CRF), определяемого Ocular Response

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей диска зрительного нерва и параметров фиброзной капсулы глаза, коэффициент Спирмена (r_s)

Показатель	Площадь ДЗН, мкм ²		Площадь НРП, мкм ²	
	r_s	p	r_s	p
IOРg, мм рт. ст.	-0,03	0,76	0,05	0,62
IOРсс, мм рт. ст.	0,02	0,83	-0,10	0,36
ЦТР, мкм	-0,05	0,62	0,28	0,01
СН, мм рт. ст.	-0,05	0,63	0,37	0,0002
CRF, мм рт. ст.	-0,03	0,77	0,32	0,002
СН/CRF	-0,08	0,42	0,09	0,38
Биомеханический коэффициент роговицы (СН/ЦТР*50)	-0,03	0,78	0,28	0,01
Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза (IOРg/(СН+CRF))	-0,03	0,80	-0,18	0,08

Примечание: IOРg – уровень внутриглазного давления по Гольдману, IOРсс – роговично-компенсированное внутриглазное давление, ЦТР – центральная толщина роговицы, СН – роговичный гистерезис, CRF – фактор резистентности роговицы.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей экскавации диска зрительного нерва и параметров фиброзной капсулы глаза, коэффициент Спирмена (r_s)

Показатель	Горизонтальный размер экскавации, мкм		Вертикальный размер экскавации, мкм		Объем экскавации, мкм ³	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
IOРg, мм рт. ст.	0,005	0,96	-0,02	0,87	0,02	0,87
IOРсс, мм рт. ст.	0,16	0,12	0,16	0,12	0,16	0,12
ЦТР, мкм	-0,23	0,02	-0,25	0,02	-0,24	0,02
СН, мм рт. ст.	-0,35	0,0005	-0,38	0,0002	-0,28	0,01
CRF, мм рт. ст.	-0,26	0,01	-0,27	0,01	-0,22	0,04
СН/CRF	-0,13	0,21	-0,14	0,20	-0,13	0,22
Биомеханический коэффициент роговицы (СН/ЦТР*50)	-0,28	0,01	-0,30	0,003	-0,18	0,09
Коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза (IOРg/(СН+CRF))	0,21	0,04	0,21	0,04	0,17	0,10

Примечание: IOРg – уровень внутриглазного давления по Гольдману, IOРсс – роговично-компенсированное внутриглазное давление, ЦТР – центральная толщина роговицы, СН – роговичный гистерезис, CRF – фактор резистентности роговицы.

Analysier (ORA) (Reichert, США), на сегодняшний день менее изучено. В нашем исследовании величина CRF также уменьшалась при прогрессировании глаукоматозного процесса: средние значения CRF у пациентов с начальной стадией статистически значимо отличались от аналогичных значений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ ($p = 0,01$), CRF у пациентов с развитой стадией имел промежуточное значение, но различия не достигали статистической значимости со значениями CRF при начальной и далеко зашедшей стадии ($p = 0,16$ и $p = 0,6$). Была выявлена отрицательная взаимосвязь CRF со стадией ПОУГ ($r_s = -0,25$; $p = 0,01$): более низкие показатели фактора резистентности роговицы ассоциировались с более продвинутой стадией глаукомы. Средние значения соотношения СН/CRF, характеризующего напряжение фиброзной оболочки глаза, в зависимости от уровня ВГД не имело статистических межгрупповых различий ($p = 0,8$) и приближалось к 1,0 во всех трех группах пациентов, что является значением, близким к норме в глазах со средними биомеханическими свойствами, и в данном случае, вероятно, свидетельствует о достижении компенсации уровня ВГД [17]. Средние значения биомеханического

коэффициента роговицы во всех трех группах превышали значение 0,82, являющееся пороговым для предсказания риска прогрессирования заболевания [11, 18], при этом показатели в группах пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы не имели межгрупповых отличий ($p = 0,69$), а значение биомеханического коэффициента роговицы у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ было статистически значимо ниже, чем у пациентов первых двух групп ($p = 0,01$ и $p = 0,03$). Корреляционный анализ показал наличие отрицательной взаимосвязи показателя биомеханического коэффициента роговицы со стадией ПОУГ ($r_s = -0,28$; $p = 0,006$). Это может свидетельствовать о большем риске прогрессирования глаукомы в данную стадию, несмотря на достижение ВГД «цели». Средние показатели коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза были ниже 1,0 во всех изучаемых группах пациентов, что свидетельствует о низком риске прогрессирования глаукомы на фоне гипотензивной терапии [10, 18]. Однако данный показатель наиболее высоким был в группе пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, это характеризует большую вероятность прогрессирования ГОН в данную стадию по

сравнению с предшествующими стадиями даже на фоне компенсации уровня ВГД.

При исследовании взаимосвязей биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза с показателями периметрии и оптической когерентной томографии без учета стадии глаукоматозного процесса были получены следующие данные (табл. 2–4).

Отмечена положительная корреляционная связь толщины роговицы со средней толщиной ($r_s = 0,23$; $p = 0,03$), толщиной СНВС в верхнем сегменте ($r_s = 0,22$; $p = 0,03$) (табл. 2) и площадью НПП ($r_s = 0,28$, $p = 0,01$) (табл. 3), отрицательная – с горизонтальным, вертикальным размером и площадью экскавации ($r_s = -0,23$, $p = 0,02$; $r_s = -0,25$, $p = 0,02$ и $r_s = -0,28$, $p = 0,02$ соответственно) (табл. 4).

Получена положительная корреляционная связь роговичного гистерезиса (СН) с площадью НПП, средней толщиной, толщиной СНВС в верхнем и нижнем сегментах ($r_s = 0,37$, $p = 0,0002$; $r_s = 0,31$, $p = 0,002$; $r_s = 0,32$, $p = 0,003$ и $r_s = 0,30$, $p = 0,003$ соответственно) (табл. 2–3); отрицательная корреляционная связь с горизонтальным, вертикальным размером и площадью экскавации ($r_s = -0,35$, $p = 0,005$; $r_s = -0,38$, $p = 0,002$ и $r_s = -0,28$, $p = 0,01$ соответственно) (табл. 4).

Аналогичные взаимосвязи были характерны и для фактора резистентности роговицы (CRF). Выявлена положительная корреляционная связь фактора резистентности роговицы (CRF) с площадью НПП ($r_s = 0,32$, $p = 0,002$) (табл. 3) и отрицательная корреляционная связь с горизонтальным, вертикальным размером и площадью экскавации ($r_s = -0,26$, $p = 0,01$; $r_s = -0,27$, $p = 0,01$ и $r_s = -0,22$, $p = 0,004$ соответственно) (табл. 4). Однако в отличие от роговичного гистерезиса взаимосвязи с толщиной СНВС выявлено не было (табл. 2).

Отмечена положительная корреляционная связь соотношения роговичного гистерезиса к фактору резистентности роговицы (СН/CRF) с толщиной СНВС в верхнем сегменте ($r_s = 0,25$, $p = 0,02$) (табл. 2).

Показатель биомеханического коэффициента роговицы имел положительную корреляционную связь с площадью НПП, средней толщиной, толщиной СНВС в верхнем и нижнем сегментах ($r_s = 0,28$, $p = 0,01$; $r_s = 0,26$, $p = 0,01$; $r_s = 0,30$, $p = 0,004$ и $r_s = 0,24$, $p = 0,02$ соответственно) (табл. 2, 3), отрицательную корреляционную связь с горизонтальным и вертикальным размерами экскавации ДЗН ($r_s = -0,28$, $p = 0,01$ и $r_s = -0,30$, $p = 0,003$ соответственно) (табл. 4).

Выявлена положительная корреляционная связь коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза с горизонтальным и вертикальным размером экскавации ДЗН ($r_s = 0,21$, $p = 0,04$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном когортном ретроспективном исследовании мы продемонстрировали взаимосвязь параметров фиброзной капсулы глаза со стадией ПОУГ и морфометрическими параметрами ДЗН. Более «тонкая» роговица, меньшее значение роговичного гистерезиса (СН) и фактора резистентности роговицы (CRF), а также показателя биомеханиче-

ского коэффициента роговицы были ассоциированы с более продвинутой стадией ПОУГ. В данном исследовании все изученные характеристики фиброзной капсулы глаза (ЦТР, СН, CRF, соотношения СН/CRF, биомеханический коэффициент роговицы, коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза) были взаимосвязаны с теми или иными морфометрическими характеристиками ДЗН и его экскавации. Наибольшее количество статистически значимых взаимосвязей мы получили между ЦТР, роговичным гистерезисом, биомеханическим коэффициентом роговицы и характеристиками толщины СНВС, площадью НПП и размерами экскавации ДЗН. Ранее установленные факторы риска возникновения и прогрессирования глаукомы, такие как «тонкая» роговица, малое значение роговичного гистерезиса [19], в нашем исследовании были ассоциированы с худшими показателями состояния ДЗН: меньшей средней толщиной СНВС и толщиной СНВС в верхнем сегменте, меньшей площадью НПП и большими вертикальным и горизонтальным размерами экскавации ДЗН по данным ОКТ, а также большей ее площадью. В исследовании T.S. Prata с соавт. [20] также была продемонстрирована взаимосвязь более низкого значения СН с большими размерами и объемом экскавации ДЗН у пациентов с ПОУГ, ранее не получавших лечение. Кроме того, по нашим данным роговичный гистерезис, но не ЦТР, был связан с толщиной СНВС в нижнем сегменте. По данным литературы [21] именно в этой локализации возникают начальные признаки снижения толщины СНВС при развитии ПОУГ. Возможно, именно роговичный гистерезис, т. е. вязко-эластические свойства роговицы, а не ее толщина имеет большее прогностическое значение в отношении состояния ДЗН при ПОУГ. Ранее в ряде исследований уже была продемонстрирована взаимосвязь ЦТР и параметров экскавации ДЗН с аналогичными результатами [22, 23], свидетельствующими о наличии больших размеров экскавации ДЗН при меньшей толщине роговицы в когорте у пациентов с ПОУГ. Эти результаты могут быть связаны с тем, что в глазах с «тонкой» роговицей имеется недостаточная механическая поддержка аксонов зрительного нерва, что приводит к увеличению размеров экскавации зрительного нерва при прогрессировании ГОН. Значение показателя СН в диагностике глаукомы в настоящее время активно изучается. Ряд авторов показали, что значения СН у пациентов с ПОУГ значительно ниже [13, 23, 24], чем у пациентов без нарушения гидродинамики [25–27] и составляет 8–10 мм рт. ст.

Отдельного внимания заслуживает фактор резистентности роговицы, отражающий упругие свойства роговицы, а учитывая общность происхождения экстрацеллюлярного матрикса роговицы, склеры, перипапиллярной области и решетчатой пластинки, глаз с более деформируемой роговицей может потенциально иметь решетчатую пластинку, которая хуже сопротивляется изменениям ВГД [28]. В нашем исследовании меньшее значение фактора резистентности роговицы (CRF) ассоциировалось с большими размерами (верти-

кальным и горизонтальным) и большей площадью экскавации ДЗН, а также с меньшей площадью НРП. Статистически значимых линейных взаимосвязей с толщиной СНВС как для роговичного гистерезиса выявлено не было. Аналогичные взаимосвязи CRF и параметров экскавации были продемонстрированы в исследовании М. Носаоглу с соавт. [29], взаимосвязи CRF с толщиной СНВС выявлено также не было. Вероятно, CRF и СН имеют разное значение при оценке влияния биомеханических свойств роговицы на состояние ДЗН при глаукоме.

Также мы проанализировали взаимосвязь морфометрических характеристик ДЗН и трех показателей, которые в большей степени характеризуют степень компенсации ВГД при глаукоме [9, 30, 31]. В данном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь соотношения СН/CRF и толщины СНВС в верхнем сегменте, других статистически значимых взаимосвязей морфометрических параметров ДЗН с данным соотношением у пациентов с ПОУГ и компенсированным ВГД выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что при средних биомеханических свойствах роговицы данное соотношение в норме и при стабилизации ВГД при ПОУГ приближается к 1,0, как в нашей когорте пациентов, а наиболее постоянная толщина СНВС при стабильном течении глаукомы наблюдается в верхнем, но не в нижнем сегменте, о чем свидетельствуют результаты исследования R.Y. Abe с соавт. (2015) [32].

Большой коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза был ассоциирован с большими размерами экскавации ДЗН как по вертикали, так и по горизонтали, взаимосвязи с толщиной СНВС выявлено не было. Биомеханиче-

ский коэффициент роговицы продемонстрировал протективные свойства в отношении ГОН. Большой биомеханический коэффициент роговицы ассоциировался с большей площадью НРП, большим значением средней толщины СНВС, а также большими значениями толщины СНВС в верхнем и нижнем сегментах и меньшими размерами (вертикальным и горизонтальным) экскавации ДЗН по данным ОКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании продемонстрирована взаимосвязь параметров роговицы: ЦТР, роговичного гистерезиса (СН), фактора резистентности роговицы (CRF) и их производных – соотношения СН/CRF, коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза и биомеханического коэффициента роговицы, характеризующих степень компенсации ВГД, с морфометрическими параметрами ДЗН: толщиной СНВС, площадью НРП, размерами и площадью экскавации ДЗН, полученными с помощью ОКТ, у пациентов с ПОУГ на фоне компенсированного ВГД. Показаны защитные свойства роговицы большей толщины, более высоких показателей роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы прогрессированию глаукомы. Однако изученные параметры могут иметь различное значение при оценке устойчивости структур ДЗН и СНВС к повышенному ВГД. Соотношение СН/CRF, коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза и биомеханический коэффициент роговицы, соответствующие компенсированному ВГД в нашей когорте пациентов, также имели взаимосвязи с параметрами ДЗН, отражающими выраженность глаукомного повреждения СНВС и ДЗН.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Национальное руководство по глаукоме. Для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. Egorov EA, Eriчев VP. National Guide to Glaucoma. For practicing physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ).
2. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Br J Ophthalmol 2021;105(Suppl. 1):1–169. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines>.
3. Hirooka K, Fujiwara A, Shiragami C et al. Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. Clin Exp Ophthalmol 2012;40(6):576–582. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02762.x>.
4. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Решикова В.С. Взаимосвязь строения ДЗН и формы экскавации с биомеханическими параметрами фиброзной оболочки глаза при глаукоме. XVI Всероссийская школа офтальмолога: сборник статей. 2017:20–24. Avetisov Sje, Antonov AA, Reshnikova VS. Interrelation of DZN structure and excavation shape with biomechanical parameters of the ocular fibrous membrane in glaucoma. XVI All-Russian School of Ophthalmology: collection of articles. 2017:20–24 (In Russ).
5. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» (утв. Минздравом России). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-glaukoma-pervichnaja-otkrytougolnaja-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 21.11.2022). Clinical guidelines "Primary open-angle glaucoma" (approved by the Russian Ministry of Health). (In Russ). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-glaukoma-pervichnaja-otkrytougolnaja-utv-minzdravom-rossii/>
6. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg 2005;31(1):156–162. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.044>.
7. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246(5):735–738. <http://doi.org/10.1007/s00417-007-0756-5>.
8. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA et al. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. Am J Ophthalmol 2007;143(1):39–47. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.09.036>.
9. Murphy ML, Pokrovskaya O, Galligan M, O'Brien C. Corneal hysteresis in patients with glaucoma-like optic discs, ocular hypertension and glaucoma. BMC Ophthalmol 2017;17(1):1. <http://doi.org/10.1186/s12886-016-0396-9>.
10. Антонов А.А., Козлова И.В. Коэффициент биомеханического напряжения в оценке степени компенсации внутриглазного давления. Вестник офтальмологии 2021;137(5–2):255–261. Antonov AA, Kozlova IV. Biomechanical tension

- coefficient in assessing the degree of intraocular pressure compensation. *Bulletin of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2021;137(5–2):255–261. (In Russ).
11. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю. с соавт. Особенности биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН* 2012;4:7–11. Avetisov SJe, Bubnova IA, Petrov SJu et al. Peculiarities of biomechanical properties of the fibrous membrane in patients with primary open angle glaucoma. *Glaucoma = Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN* 2012;4:7–11. (In Russ).
 12. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714–720, discussion 829–830. <http://doi.org/10.1001/archophth.120.6.714>.
 13. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2009;87(8):901–905. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01370.x>.
 14. Anand A, De Moraes CGV, Teng CC et al. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6514–6518. <http://doi.org/10.1167/iovs.10-5580>.
 15. Dana D, Mihaela C, Raluca I et al. Corneal hysteresis and primary open angle glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015;59(4):252–254.
 16. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD et al. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008;85(6):463–470. <http://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181784673>.
 17. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А., Рещикова В.С. Упругие свойства фиброзной оболочки глаза у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2012;4(15):24–31. Avetisov SJe, Bubnova IA, Antonov AA, Reshnikova VS. Elastic properties of the fibrous membrane in patients with normotensive and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe = Oftal'mologija. Vostochnaja Evropa* 2012;4(15):24–31. (In Russ.).
 18. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. с соавт. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2019;19(2):81–86. Elichev VP, Onishhenko AL, Kuroedov AV et al. Ophthalmologic risk factors for primary open angle glaucoma. *RMJ. Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija* 2019;19(2):81–86. (In Russ.).
 19. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Ловпаче Д.Н. с соавт. Использование показателей центральной толщины роговицы для коррекции результатов тонометрии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020;20(1):15–20. Korneeva AV, Kuroedov AV, Lovpache DN et al. The use of central corneal thickness values to correct tonometry results. *RMJ. Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija* 2020;20(1):15–20. (In Russ.).
 20. Prata TS, Lima VC, Guedes LM et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40(7):682–688. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02790.x>.
 21. Зуева МВ, Арапиев МУ, Цапенко ИВ с соавт. Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2016;132(1):36–42. Zueva MV, Arapiev MU, Capenko IV et al. Morphofunctional features of retinal ganglion cell changes in physiological aging and in the early stage of glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2016;132(1):36–42. (In Russ.).
 22. Mokbel TH, Ghanem AF. Correlation of central corneal thickness and optic nerve head topography in patients with primary open-angle glaucoma. *Oman J Ophthalmol* 2010;3(2):75–80. <http://doi.org/10.4103/0974-620X.64231>.
 23. Gunvant P, Porsia L, Watkins RJ et al. Relationships between central corneal thickness and optic disc topography in eyes with glaucoma, suspicion of glaucoma, or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2008;2(3):591–599. <http://doi.org/10.2147/opth.s2814>.
 24. Kaushik S, Pandav SS, Banger A et al. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):840–849. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.032>.
 25. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3026–3031. <http://doi.org/10.1167/iovs.04-0694>.
 26. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA et al. The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude. *A Twin Study. Ophthalmology* 2008;115(9):1545–1549. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.02.011>.
 27. Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34(2):114–118. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01185.x>.
 28. Susanna BN, Ogata NG, Jammal AA et al. Corneal biomechanics and visual field progression in eyes with seemingly well-controlled intraocular pressure. *Ophthalmology* 2019;126(12):1640–1646. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.07.023>.
 29. Hocaoglu M, Kara C, Şen EM, Öztürk F. Relationships between corneal biomechanics and the structural and functional parameters of glaucoma damage. *Arq Bras Oftalmol* 2020;83(2):132–140. <http://doi.org/10.5935/0004-2749.20200019>.
 30. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(5): 735–738. <http://doi.org/10.1007/s00417-007-0756-5>.
 31. Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А. с соавт. О возможности использования параметров, характеризующих упругие свойства корнеосклеральной оболочки глаза, для диагностики ее измененного механического состояния при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский журнал биомеханики*. 2018;22(1):8–18. Ljubimov GA, Moiseeva IN, Shtejn AA et al. On the possibility to use parameters that characterize the elastic properties of the corneoscleral coat of the eye for the diagnostics of its abnormal mechanical state at primary open-angle glaucoma. *Russ J Biomech* 2018;22(1):5–14. <http://doi.org/10.15593/RJBiomech/2018.1.01>
 32. Abe R, Gracitelli CPB, Medeiros FA. The use of spectral-domain optical coherence tomography to detect glaucoma progression. *Open Ophthalmol J* 2015;9:78–88. <http://doi.org/10.2174/1874364101509010078>.

Сведения об авторах:

Е.В. Бердникова – кандидат медицинских наук;
Е.В. Тур – кандидат медицинских наук;
Т.Ю. Кожевникова

Information about the authors

E.V. Berdnikova – Ph.D. in medicine;
E.V. Tur – Ph.D. in medicine;
T.Ju. Kozhevnikova

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. не применима.

Ethics approval. is not applicable.

Информированное согласие не требуется

Informed consent is not required

Статья поступила в редакцию 02.09.2022; одобрена после рецензирования 17.11.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 02.09.2022; approved after reviewing 17.11.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ

Н. В. Изможерова¹, В. М. Бахтин², А. А. Яковлева³, М. А. Башинджагян⁴, Е. А. Макаров⁵, К. А. Кабанова.⁶

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

³ naska.1902@mail.ru

⁴ teamm8@outlook.com

⁵ emakarov13589@gmail.com

⁶ ksusha1234567810@gmail.com

Аннотация

Введение. Применение фторхинолонов связано с удлинением интервала QT на кардиограмме и повышением риска желудочковой тахикардии. Для изучения механизма развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов и разработки способов его профилактики необходимо создание моделей на лабораторных животных. **Цель исследования** – проанализировать влияние фторхинолонов на электрокардиографические параметры лабораторных кроликов. **Материалы и методы.** 20 кроликов разделены на три группы: 6 животных – контроль, 7 животных получали ципрофлоксацин 150 мг/кг 14 суток перорально, 7 животных получали левофлоксацин 150 мг/кг 14 суток перорально. Электрокардиографию проводили до и после 14 дней экспозиции препарата. Анализировали ширину зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT, скорректированного QT (QTc), интервала RR. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал. **Результаты.** У кроликов, получавших ципрофлоксацин, выявлено удлинение интервала QTc в сравнении с контрольной группой (QTc по Базетту 306,2 (285,8; 319,8) против 271,1 (255,2; 285,8) мс, $p = 0,022$; QTc по Фредерику 241,4 (225,3; 245,5) мс против 219,1 (201,1; 225,3) мс, $p = 0,022$), а также укорочение зубца Р на протяжении эксперимента (с 55,0 (50,0; 70,0) мс до 40,0 (35,0; 50,0) мс, $p = 0,027$). **Обсуждение.** Наблюдаемые электрокардиографические изменения свидетельствуют о способности ципрофлоксацина ускорять предсердное проведение, замедлять реполяризацию миокарда желудочков и повышать риск аритмий. **Заключение.** Пероральное введение ципрофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сут. в течение 14 дней позволяет смоделировать кардиотоксический эффект у лабораторных кроликов. **Ключевые слова:** фторхинолоны, электрокардиография, кардиотоксичность, левофлоксацин, ципрофлоксацин

Для цитирования: Изможерова Н.В., Бахтин В.М., Яковлева А.А. с соавт. Влияние фторхинолонов на состояние сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 72-77. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-72-77>.

@ Изможерова Н.В., Бахтин В.М., Яковлева А.А., Башинджагян М.А., Макаров Е.А., Кабанова К.А., 2023
@ Izmozherova N.V., Bakhtin V.M., Yakovleva A.A., Bashindzhagyan M.A., Makarov E.A., Kabanova K.A., 2023

EFFECT OF FLUOROQUINOLONES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF LABORATORY RABBITS

N. V. Izmozherova¹, V. M. Bakhtin², A. A. Yakovleva³, M. A. Bashindzhagyan⁴, E. A. Makarov⁵, K. A. Kabanova⁶

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

³ naska.1902@mail.ru

⁴ teamm8@outlook.com

⁵ emakarov13589@gmail.com

⁶ ksusha1234567810@gmail.com

Abstract

Introduction. The use of fluoroquinolones is associated with prolongation of the QT interval on the cardiogram and increased risk of ventricular tachycardia. To study the mechanism of the cardiotoxic effect of fluoroquinolones and to develop methods of its prevention it is necessary to create models on laboratory animals. **The aim of the work** was to analyze the effect of fluoroquinolones on the electrocardiographic parameters of laboratory rabbits. **Materials and methods.** 20 rabbits were divided into 3 groups: 6 animals were control, 7 animals received ciprofloxacin 150 mg/kg for 14 days orally, 7 animals received levofloxacin 150 mg/kg for 14 days orally. Electrocardiography was performed before and after 14 days of drug exposure. P wave width, PQ interval, QRS complex, QT interval, corrected QT (QTc), RR interval were analyzed. Data are presented as median and interquartile range. **Results.** Rabbits treated with ciprofloxacin showed a prolongation of the QTc interval compared with controls (QTc according to Bazett 306.2 (285.8; 319.8) versus 271.1 (255.2; 285.8) ms, $p = 0.022$; QTc according to Frederick 241.4 (225.3; 245.5) ms versus 219.1 (201.1; 225.3) ms, $p = 0.022$), as well as P wave shortening during the experiment (from 55.0 (50.0; 70.0) ms to 40.0 (35.0; 50.0) ms, $p = 0.027$). **Discussion.** Observed electrocardiographic changes indicate the ability of ciprofloxacin to accelerate atrial conduction, slow down ventricular myocardium repolarization and increase the risk of arrhythmias. **Conclusions.** Oral ciprofloxacin administration at a dose of 150 mg/kg/day for 14 days simulates cardiotoxic effect in laboratory rabbits.

Keywords: fluoroquinolones, electrocardiography, cardiotoxicity, levofloxacin, ciprofloxacin

For citation:

Izmozherova NV, Bakhtin VM, Yakovleva AA et al. Effect of fluoroquinolones on the cardiovascular system of laboratory rabbits. Ural medical journal 2023;22(1): 72-77. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-72-77>

ВВЕДЕНИЕ

Применение фторхинолонов сопряжено со множеством нежелательных реакций, в том числе с нарушением сердечной проводимости, проявляющимся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением риска развития вентрикулярных аритмий [1].

Желудочковые нарушения ритма на фоне терапии фторхинолонами сравнительно редки и сопровождаются от $3 \times 10^{-6} \%$ [2] до 0,2 % [3] от общего количества назначений. Несмотря на низкую частоту аритмогенеза изучение влияния фторхинолонов на сердечно-сосудистую систему остается актуальным ввиду способности данных препаратов ухудшать кардиоваскулярный прогноз. В мета-анализе [4] показано повышение сердечно-сосудистой смертности на 71 % на фоне терапии фторхинолонами.

Для изучения механизма развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов и разработки способов его профилактики необходимо создание моделей на лабораторных животных. С точки зрения объективности оценки параметров сердечно-сосудистой системы наиболее оптимально изу-

чение кардиотоксичности лекарственных средств на кроликах.

Цель исследования – проанализировать влияние фторхинолонов на электрокардиографические параметры лабораторных кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Расчет доз**

Проанализированы свойства двух наиболее часто применяемых в клинической практике фторхинолонов [5] – ципрофлоксацина и левофлоксацина.

Способность фторхинолонов к пролонгации QT и QTc невысока у людей группы низкого риска, например, у здоровых лиц моксифлоксацин удлиняет QTc на 11,5–19,5 мс, в то же время при сочетании определенных факторов удлинение может составить 60 мс и более [6]. В ранее проведенном авторами эксперименте по оценке кардиотоксичности ципрофлоксацина и левофлоксацина у кроликов в дозе 75 мг/кг/сутки в течение 21 суток статистически значимые изменения QT и скорректированного QT (QTc) не были получены [7].

Учитывая, что настоящий эксперимент проводился на здоровых животных без сердечно-сосуди-

стой патологии, для моделирования кардиотоксического действия использованы высокие дозы ципрофлоксацина и левофлоксацина – 150 мг/кг/сут. Эквивалентная доза обоих препаратов для человека составляет 50 мг/кг/сут. с учетом коэффициента межвидового пересчета 3,1 [8], что практически в семь раз выше средней терапевтической. Токсические дозировки фторхинолонов применяли также и другие авторы: С. Förster с соавт. перорально вводили 600 мг/кг/сут. офлоксацина крысам в течение 28 суток (эквивалентно 96,8 мг/кг/сут. для человека) [9]; R. Stahlmann et al. использовали пероральное введение офлоксацина 100–1200 мг/кг/сут. в течение девяти суток (эквивалентно 16,1 – 193,5 мг/кг/сут. для человека) [10]; K. Pfister et al. вводили ципрофлоксацин 600 мг/кг/сут. крысам внутрь в течение двух дней (эквивалентно 96,8 мг/кг/сут. для человека) [11].

Дизайн эксперимента

20 самцов кроликов породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев были рандомизированы методом закрытых конвертов в три группы:

1 группа (контрольная): 6 кроликов получали раствор-носитель (гидроксипропилметилцеллюлоза 1 % + сахара 10 %) перорально в объеме 0,8 мл/кг/сут. 14 суток;

2 группа: 7 кроликов получали перорально левофлоксацин с раствором-носителем в дозировке 150 мг/кг/сут. 14 суток;

3 группа: 7 кроликов получали перорально ципрофлоксацин с раствором-носителем в дозировке 150 мг/кг/сут. 14 суток.

Электрокардиография

Электрокардиографию проводили на 0-й и 14-й день эксперимента при помощи трехканального

прибора Heart Mirror 3 IKO (Innomed Medical, Венгрия). Прижимные электроды накладывали на предварительно выбритые лапы, улучшение контакта с кожей достигалось с помощью геля для электрофизиологических исследований. Животных ассистенты удерживали руками без жесткой фиксации. Электрод R (красный) накладывали на переднюю правую лапу кролика, L (желтый) – на переднюю левую, F (зеленый) – на заднюю левую, N (черный) – на заднюю правую. Электрокардиограмму регистрировали в трех стандартных отведениях (I, II, III) и трех усиленных отведениях от конечностей (aVR, aVL, aVF) со скоростью записи 50 мм/сек и вольтажом 10 мм/мВ.

Оценивали длительность интервалов RR, PQ, QT в мс, ширина зубца P, комплекса QRS в мс. Расчет QTc проводился по формулам Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) и Фредерика ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$).

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 13.0. С помощью критерия Шапиро – Уилка выявлено отсутствие нормального распределения электрокардиографических признаков. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал. Для сравнения показателей до и после экспозиции препарата использован критерий Вилкоксона; для парного сравнения показателей исследуемых групп с контролем – критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электрокардиографические параметры экспериментальных животных до и после введения препаратов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ЭКГ: медиана (25 %; 75 %)			
Группа	ЭКГ до экспозиции	ЭКГ после экспозиции	p***
RR, мс			
Контроль	260,0 (240,0; 270,0)	250,0 (240,0; 270,0)	0,500
Левофлоксацин	240,0 (220,0; 260,0)	275,0 (240,0; 290,0)	0,352
Ципрофлоксацин	220,0 (200,0; 240,0)	240,0 (220,0; 240,0)	0,500
p (Контроль-Л)**	0,294	0,366	
p (Контроль-Ц)**	0,181	0,073	
ЧСС, уд/мин			
Контроль	230,0 (222,0; 250,0)	240,0 (222,0; 250,0)	0,500
Левофлоксацин	266,0 (230,0; 272,0)	230,0 (218,0; 286,0)	0,600
Ципрофлоксацин	272,0 (250,0; 300,0)	250,0 (250,0; 272,0)	0,500
p (Контроль-Л)**	0,234	0,073	
p (Контроль-Ц)**	0,181	0,073	
PQ, мс			
Контроль	72,5 (60,0; 75,0)	65,0 (40,0; 75,0)	0,345
Левофлоксацин	70,0 (60,0; 70,0)	60,0 (50,0; 75,0)	0,554
Ципрофлоксацин	70,0 (65,0; 90,0)	70,0 (50,0; 80,0)	0,499
p (Контроль-Л)**	0,295	0,945	
p (Контроль-Ц)**	0,628	0,628	

Таблица 1. Продолжение

P, мс			
Контроль	60,0 (50,0; 60,0)	47,5 (35,0; 60,0)	0,177
Левифлоксацин	50,0 (40,0; 50,0)	40,0 (30,0; 65,0)	1,000
Ципрофлоксацин	55,0 (50,0; 70,0)	40,0 (35,0; 50,0)	0,027*
p (Контроль-Л)**	0,073	0,836	
p (Контроль-Ц)**	1,000	0,534	
QRS, мс			
Контроль	40,0 (40,0; 45,0)	40,0 (30,0; 50,0)	0,893
Левифлоксацин	35,0 (35,0; 40,0)	35,0 (30,0; 40,0)	0,352
Ципрофлоксацин	40,0 (30,0; 40,0)	35,0 (35,0; 40,0)	1,000
p (Контроль-Л)**	0,366	0,445	
p (Контроль-Ц)**	0,445	0,836	
QT, мс			
Контроль	152,5 (135,0; 180,0)	140,0 (125,0; 145,0)	0,463
Левифлоксацин	140,0 (130,0; 160,0)	155,0 (120,0; 165,0)	0,463
Ципрофлоксацин	150,0 (120,0; 160,0)	150,0 (140,0; 150,0)	0,463
p (Контроль-Л)**	0,534	0,137	
p (Контроль-Ц)**	0,628	0,101	
QTc по формуле Базетта, мс			
Контроль	305,5 (246,5; 353,0)	271,7 (255,2; 285,8)	0,249
Левифлоксацин	285,8 (274,7; 313,8)	305,1 (282,8; 306,4)	0,735
Ципрофлоксацин	298,5 (268,3; 335,4)	306,2 (285,8; 319,8)	0,398
p (Контроль-Л)**	0,628	0,073	
p (Контроль-Ц)**	0,836	0,022*	
QTc по формуле Фредерика, мс			
Контроль	242,3 (201,7; 282,0)	219,1 (201,1; 225,3)	0,683
Левифлоксацин	229,3 (214,1; 250,7)	241,4 (212,5; 249,3)	1,000
Ципрофлоксацин	231,9 (205,2; 257,5)	241,4 (225,3; 248,5)	1,000
p (Контроль-Л)**	0,628	0,101	
p (Контроль-Ц)**	0,836	0,022*	

Примечание: *p < 0,050, статистически значимое различие; **сравнение двух групп (Ц – ципрофлоксацин, Л – левофлоксацин), критерий Манна – Уитни; ***сравнение двух последовательных измерений, Критерий Вилкоксона.

Ципрофлоксацин вызывал удлинение интервала QTc, рассчитанного по обеим формулам, по сравнению с контролем. Медиана QTc по Базетту на фоне применения ципрофлоксацина была выше на 34,4 мс, чем в контрольной группе (p = 0,022), QTc по Фредерику – на 22,3 мс (p = 0,022). Медианы QTc по Базетту и Фредерику на фоне применения левофлоксацина превышали значения в контрольной группе на 33,4 и 22,3 мс соответственно, однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,073 и 0,101 соответственно).

Обнаружено статистически значимое укорочение медианы зубца P после экспозиции ципрофлоксацина по сравнению с исследованием, проведенным до введения препарата, на 15 мс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Удлинение QTc может являться проявлением кардиотоксичности фторхинолонов. Пролонга-

ция QT происходит за счет действия на калиевые каналы быстрого компонента тока внешнего выпрямления IKr посредством взаимодействия с ароматическими аминокислотными остатками домена S6 α-субъединицы (HERG) канала IKr [12–14], в результате чего происходит замедление 3-й фазы потенциала действия и удлинение реполяризации мембраны клеток, что электрокардиографически проявляется пролонгацией интервалов QT и QTc. В настоящей работе удлинение QTc было экспериментально подтверждено при использовании ципрофлоксацина. Разное время реполяризации в отдельных группах кардиомиоцитов является субстратом для реализации аритмогенного механизма re-entry и может быть более значимым при гипокалиемии и гипоксии миокарда [12]. Таким образом, удлинение интервала QT может стать причиной развития вентрикулярных аритмий, в том числе тахикардии по типу «пируэт» [1, 12, 14].

Метаанализ [4] показал связь между применением фторхинолонов и повышением отношения шансов развития аритмий до 1,87 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,22–2,87, $p < 0,050$), инфаркта миокарда до 1,19 (95 % ДИ: 1,02–1,38, $p < 0,050$), сердечно-сосудистой смертности до 1,71 (95 % ДИ: 1,39–2,09, $p < 0,050$).

Риски развития кардиотоксического действия различаются между фторхинолоновыми препаратами. Многие работы свидетельствуют, что левофлоксацин способен оказывать более сильный кардиотоксический эффект, чем ципрофлоксацин [2, 14–18]. По данным FDA с 1996 по 2001 г. частота желудочковой тахикардии по типу «пируэт», связанной с применением гатифлоксацина и левофлоксацина, была соответственно в 90 и 18 раз больше, чем при приеме ципрофлоксацина [2]. В метаанализе [14] показано повышение относительного риска серьезных аритмий при использовании гатифлоксацина (6,27 (95 % ДИ: 3,11–12,66, $p < 0,001$)), моксифлоксацина (4,20 (95 % ДИ: 1,91–9,27, $p < 0,001$)) и левофлоксацина (1,41, (95 % ДИ: 1,16–1,70, $p < 0,001$)). Применение ципрофлоксацина не ассоциировалось со статистически значимым повышением относительного риска аритмогенеза (1,73 (95 % ДИ: 0,89–3,37, $p = 0,1$)) [14].

Между тем в настоящей работе кардиотоксический эффект в виде замедления реполяризации миокарда желудочков и ускорения предсердного проведения был экспериментально вызван только при использовании ципрофлоксацина, но не левофлоксацина, что не противоречит данным литературы. В некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях показано, что частота развития аритмий на фоне приема ципрофлоксацина не ниже, чем при использовании левофлоксацина. Метаанализ [4] не выявил различия риска развития аритмий между левофлоксацином и ципрофлоксацином: отношение шансов составило 1,24 (95 % ДИ: 0,79–1,95, $p > 0,050$). Национальное когортное исследование Кореи показало отсутствие ассоциации применения ципрофлоксацина и левофлоксацина с риском желудочковых аритмий [19]. При анализе частоты развития аритмий у пациентов

амбулаторного звена, принимавших фторхинолоны, самая высокая частота серьезных аритмий была ассоциирована с приемом гатифлоксацина, моксифлоксацина и ципрофлоксацина, а левофлоксацин вызывал аритмии с меньшей частотой [20].

Укорочение зубца Р у получавших ципрофлоксацин кроликов предположительно свидетельствует о повышении возбудимости миокарда предсердий, что соответствует предполагаемому механизму развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов [1, 15]. Укорочение зубца Р может свидетельствовать о нарушении предсердного проведения. Описан клинический случай пароксизмальной фибрилляции предсердий, вызванной лечением инфекции мочевыводящих путей ципрофлоксацином 1000 мг/сутки в течение 4 суток [21]. В статье [22] представлен клинический случай развития клинически значимой брадикардии на фоне применения ципрофлоксацина.

В связи с тем, что исследование проводилось на небольшой группе кроликов без сердечно-сосудистой патологии, результаты не могут быть напрямую экстраполированы на пациентов, особенно входящих в группу высокого риска развития вентрикулярных нарушений ритма. Тем не менее вызванная экспериментально кардиотоксичность фторхинолонов еще раз доказывает необходимость мониторинга ЭКГ у пациентов, получающих данные препараты, особенно при наличии факторов сердечно-сосудистого риска. Полученная модель позволяет продолжить исследования механизмов развития кардиотоксического действия фторхинолонов и способов их профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение ципрофлоксацина кроликам в дозе 150 мг/кг/сут. в течение 14 дней позволило вызвать кардиотоксический эффект, проявляющийся в удлинении расчетного значения QTc и укорочении зубца Р.

Использование левофлоксацина у кроликов в дозе 150 мг/кг/сут. в течение 14 дней не привело к значимому изменению электрокардиографических параметров.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина. Туберкулез и болезни легких 2019;97(4):56–62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
2. Mozhokina GN, Samoylova AG. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. Tuberculosis Lung Diseases 2019;97(4):56–62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
3. Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacotherapy 2001;21(12):1468–1472. <http://doi.org/10.1592/phco.21.12.1468.34482>.
4. Stancampiano FF, Palmer WC, Getz TW et al. Rare incidence of ventricular tachycardia and torsades de pointes in hospitalized patients with prolonged qt who later received levofloxacin: A retrospective study. Mayo Clin Proc 2015;90(5):606–612. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.011>.
5. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Drug Saf 2019;42(4):529–538. <http://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>.
6. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(3):208–213. Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolone use restrictions in patients with uncomplicated infections and safety issues. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya 2017;19(3):208–213. (In Russ.).
7. Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. Expert Opin Drug Saf 2018;17(10):1029–1039. <http://doi.org/10.1080/14740338.2018.1520837>.
8. Маркова Е.В., Батурин С.А., Пономарев И.А. с соавт. Экспериментальная оценка влияния фторхинолонов на интервал QT у кроликов. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы V Международной научно-практ. конф. (Екатеринбург, 9–10 апреля 2020). 2020;3:545–550. URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/3487/1/USMU_Sbornik_statei_2020_3_131.pdf. Markova EV, Baturin SA, Ponomarev IA et al. Experimental evaluation of the fluoroquinolones effect on the QT interval in rabbits. Current Issues of Modern Medical Science and Public

- Health: Proceedings of the V International Scientific-Practical Conference (Ekaterinburg, April 9-10, 2020). 2020;3:545–550. (In Russ.) URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/3487/1/USMU_Sbornik_statei_2020_3_131.pdf
8. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. с соавт. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике. М. ; Ярославль : ООО «Аверс Плюс», 2018. 275 с. Gus'kova TA, Hohlov AL, Romanov BK et al. Drug safety: from preclinic to clinic. Moskva ; Jaroslav' : Aver pljus, 2018. 275 p. (In Russ).
9. Förster C, Schwabe R, Lozo E et al. Quinolone-induced arthropathy: exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics. Arch Toxicol 1997;72(1):26–32. <http://doi.org/10.1007/s002040050464>.
10. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(9):2013–2018. <http://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2013>.
11. Pfister K, Mazur D, Vormann J, Stahlmann R. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(3):1022–1027. <http://doi.org/10.1128/AAC.01175-06>.
12. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. Cardiovasc Ther 2014;32(1):19–25. <http://doi.org/10.1111/1755-5922.12054>.
13. Сычев И.Н., Федина Л.В., Сычев Д.А. Антибактериальная терапия в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(4):367–373. <http://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.367-373>. Sychev IN, Fedina LV, Sychev DA. Antibiotic therapy under polypragmatic conditions: a course to safety. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapiya 2021;23(4):367–373. (In Russ.). <http://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.367-373>.
14. Liu X, Ma J, Huang L et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96(44):e8273. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>.
15. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. Drugs 1999;58(2):37–42. <http://doi.org/10.2165/00003495-199958002-00007>.
16. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. Expert Opin Drug Saf 2002;1(2):121–128. <http://doi.org/10.1517/14740338.1.2.121>.
17. Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. Drugs 2004;64(10):1091–1124. <http://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00005>.
18. Poluzzi E, Raschi E, Motola D et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. Drug Saf 2010;33(4):303–314. <http://doi.org/10.2165/11531850-000000000-00000>.
19. Cho Y, Park HS. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea. BMJ Open 2018;8(9):e020974. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020974>.
20. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A et al. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. Clin Infect Dis 2012;55(11):1457–1465. <http://doi.org/10.1093/cid/cis664>.
21. Keivanidou A, Arnaoutoglou C, Krommydas A et al. Ciprofloxacin induced acquired long QT syndrome in a patient under class III antiarrhythmic therapy. Cardiol J 2009;16(2):172–174.
22. Sanchez AC, Chohan M, Olatunde O, White C. A rare case of ciprofloxacin-induced bradycardia recognized by a smartwatch. J Investig Med High Impact Case Rep 2022;10:23247096211069761. <http://doi.org/10.1177/23247096211069761>.

Сведения об авторах:

Надежда Владимировна Изможерова – доктор медицинских наук, доцент;
Виктор Михайлович Бахтин – аспирант;
Анастасия Андреевна Яковлева – студент;
Михаил Александрович Башинджагян – студент;
Егор Александрович Макаров – студент;
Ксения Алексеевна Кабанова – студент

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Viktor M. Bakhtin – Postgraduate student;
Anastasia A. Yakovleva – Student;
Mikhail A. Bashindzhagyan – Student;
Egor A. Makarov – Student;
Ksenia A. Kabanova – Student

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Выполнение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (заседание № 2, 25.10.2019 г.).

Ethics approval. The performance of the work was approved by the local ethical committee of the Ural State Medical University (session № 2, 25.10.2019).

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 06.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 06.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТИ ПРИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Наталья Маратовна Миляева¹, Владислав Викторович Ковалев²,
Александр Вениаминович Куликов³, Владимир Артурович Багиянц⁴

¹⁻⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

¹ soneta64@yandex.ru

² vvkovalev55@gmail.ru

³ kulikov1905@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

⁴ aloae996@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8201-3777>

Аннотация

Введение. Несмотря на глобальные достижения акушерской науки и практики, массивные кровотечения при преждевременной прогрессирующей отслойке нормально расположенной плаценты (ППОНРП), как и при предлежании и вращении плаценты, гипотонических кровотечениях, занимают одну из лидирующих позиций в структуре акушерских кровотечений и ассоциированы с высоким уровнем едва не погибших женщин (near miss), с материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Цель работы – продемонстрировать эффективность организационной методологии оказания экстренной помощи в круглосуточном стационаре на клиническом примере ППОНРП с атипичной клинической картиной, наличием массивной акушерской кровопотери, благоприятным исходом для пациентки. **Материалы и методы.** Материалом для анализа клинического случая послужили обменно-уведомительная карта беременной и родильницы, история родов. Методы – анализ анамнестических данных на основании изучения официальной документации вынашивания и исхода беременности, особенностей родоразрешения, исхода родов. **Результаты.** Проведенный анализ демонстрирует возможность быстрой постановки диагноза ППОНРП, протекавшей без классической триады симптомов, с тяжелым течением, массивной акушерской кровопотерей и своевременным оказанием специализированной помощи, что обусловило благоприятный исход для пациентки. **Обсуждение.** Скорость организации оказания помощи при поступлении в стационар, своевременность постановки верного диагноза даже при отсутствии классической клинической картины ППОНРП, оснащение родильного дома, своевременно выбранная адекватная акушерская тактика позволили избежать материнской смертности при массивной кровопотере и наличии синдрома диссеминированного внутреннего свертывания (ДВС), осложнивших ППОНРП. Дальнейшее изучение механизмов формирования, определение наиболее значимых предикторов и триггеров ППОНРП, улучшение организации оказания помощи и плановые тренинги должны внести определенный вклад в улучшение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. **Заключение.** В векторе снижения частоты материнской смертности продемонстрирована эффективная организационная технология оказания помощи на примере случая ППОНРП с атипичной клинической картиной, наличием массивной акушерской кровопотери, закончившийся благоприятным исходом для пациентки.

Ключевые слова: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивная кровопотеря, антенатальная гибель плода, реинфузия эритроцитов

Для цитирования: Миляева Н.М., Ковалев В.В., Куликов А.В., Багиянц В.А. Прогрессирующая отслойка нормально расположенной плаценты: клиническое наблюдение несостоявшейся материнской смерти при массивной кровопотере. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 78-84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-78-84>.

@ Миляева Н.М., Ковалев В.В., Куликов А.В., Багиянц В.А., 2023

@ Milyaeva N.M., Kovalev V.V., Kulikov A.V., Bagiyants V.A., 2023

PROGRESSIVE DETACHMENT OF THE NORMALLY LOCATED PLACENTA: THE CLINICAL CASE OF FAILED MATERNAL DEATH IN MASSIVE BLOOD LOSSNatal'ja M. Milyaeva¹, Vladislav V. Kovalev², Aleksandr V. Kulikov³, Vladimir A. Bagiyants⁴¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ City Clinical Hospital № 14, Ekaterinburg, Russia¹ soneta64@yandex.ru² vvkovalev55@gmail.ru³ kulikov1905@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>⁴ aloae996@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8201-3777>**Abstract**

Introduction. Despite the global achievements of obstetric science and practice, massive bleeding with premature progressive detachment of the normally located placenta, as well as in placenta previa and ingrowth, hypotonic bleeding, occupy one of the leading positions in the structure of obstetric bleeding and are associated with high rates of nearly dead women (near miss), with maternal and perinatal morbidity and mortality. **The purpose of the study** was to demonstrate the effectiveness of organizational methodology of emergency care in a 24-hour hospital using the clinical example of PPCR with atypical clinical picture, massive obstetric hemorrhage, and favorable outcome for the patient. **Materials and methods.** Material for the analysis of the clinical case was an exchange and notification card of a pregnant woman and a parturient and a labor history. Methods: anamnestic data analysis based on the study of official documentation of pregnancy and its outcome, peculiarities of delivery and labor outcome. Results. The analysis demonstrates the possibility of a rapid diagnosis of PPDNLP, which proceeded without the classical triad of symptoms, with a severe course, massive obstetric hemorrhage and timely specialized care, which led to a favorable outcome for the patient. **Discussion.** The speed of care on admission to the hospital, the timeliness of the correct diagnosis even in the absence of the classical clinical picture of PPDNLP, the equipment of the maternity hospital, the timely and adequate obstetric tactics allowed to avoid maternal mortality in massive blood loss and the presence of the disseminated internal coagulation (DIC) syndrome, complicating PPDNLP. Further study of mechanisms of formation, determination of the most significant predictors and triggers of PPDNLP, improvement of organization of care and planned trainings should make a certain contribution to the improvement of maternal and perinatal morbidity and mortality. **Conclusion.** In the maternal mortality rate reduction vector, an effective organizational technology of care is demonstrated in a case of PPONR with an atypical clinical picture, the presence of massive obstetric hemorrhage, which ended favorably for the patient.

Keywords: premature detachment of a normally located placenta, massive blood loss, antenatal fetal death, erythrocyte reinfusion.

For citation:

Milyaeva NM, Kovalev VV, Kulikov AV, Bagiyants VA. Progressive detachment of the normally located placenta: the clinical case of failed maternal death in massive blood loss. Ural medical journal 2023;22(1): 78-84. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-78-84>

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития науки прогрессирующая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ППОНРП) остается острой и актуальной проблемой акушерства. В мире 52 % случаев материнской смертности вызваны тремя предотвратимыми причинами – кровотечением, сепсисом и гипертензией [1, 2]. В 2018 году в России предотвратимыми причинами было обусловлено 40,3 % случаев гибели матерей: кровотечением – 18,6 %, сепсисом – 12,4 %, гипертензией – 9,3 % [3, 4]. Несмотря на глобальные достижения акушерской науки и практики, массивные кровотечения при ППОНРП, как и при предлежании и вращении плаценты, гипотонических кровотечениях, занимают одну из лидирующих позиций в структуре акушерских кровотечений и ассоциированы с высоким уровнем едва не погибших женщин (near miss), материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Кроме

того, медико-социальная значимость умеренных и массивных кровотечений при ППОНРП обусловлена как высокой частотой инвалидизации молодых женщин в результате расширения объема хирургического вмешательства до гистерэктомии, так и наличием нередко антенатальной гибели плода, либо/и рождением ребенка с тяжелыми гипоксически-ишемическими нарушениями головного мозга, приводящими к снижению репродуктивного потенциала семьи [5, 6, 7]. Как правило, тяжелые осложнения в результате ППОНРП связаны со скоростью кровотечения, объемом кровопотери, формированием синдрома диссеминированного внутреннего свертывания крови (ДВС) с массивным потреблением факторов свертывания крови и особенностей его течения [8].

Этиологические факторы ППОНРП распределены по двум большим группам.

Первую группу объединяют факторы, непосредственно способствующие ППОНРП:

- преэклампсия (12,6–90 %);
- соматическая патология – артериальная гипертензия или гипотензия, пороки сердца, заболевания почек, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, коры надпочечников; аутоиммунные состояния (АФС, системная красная волчанка), заболевания крови;
- наличие хронического эндометрита вследствие воспаления, оперативных вмешательств, многократных осложненных родов;
- пороки развития матки, расположение плаценты в проекции миоматозного узла, переносная беременность.

Вторую группу причин развития ППОНРП составляют факторы, провоцирующие ППОНРП на фоне уже существующих патоморфологических нарушений:

- наличие перерастяжения миометрия вследствие многоводия, многоплодной беременности, крупного плода;
- одномоментное излитие околоплодных вод при многоводии; наличие короткой пуповины;
- гипертоническая форма дисфункции сократительной деятельности матки; нерациональное применение утеротонических средств в родах [2, 9, 10, 11].

По данным Н.И. Фроловой, Т.Е. Белокрыницкой (2020) предикторами ППОНРП являются задержка роста плода (13,143; $p < 0,001$); плацентарные нарушения (9,629; $p = 0,002$); плод мужского пола (6,965; $p = 0,008$); преэклампсия (6,779; $p = 0,009$); сочетание генотипов PAI-1-5G4G/FV-1691GA (6,613; $p = 0,010$) или PAI-1-5G4G/MTNFR-677CT (6,158; $p = 0,013$); патология амниона (4,497; $p = 0,034$); инфекционные процессы при беременности (4,277; $p = 0,039$) [12]. Фундаментальные современные научные и клинические исследования выявили, что ППОНРП – это результат васкулопатии, повышенной проницаемости и ломкости капилляров, нарушения микроциркуляции [13, 14].

Несмотря на достижения в изучении механизмов формирования ППОНРП, до сих пор отсутствует единое научное мнение по данной проблеме, нет универсальных прогностических инструментов, что в значительной мере затрудняет решение вопросов профилактики как ППОНРП, так и массивной акушерской кровопотери при данном жизнеугрожающем осложнении беременности [12, 15–18].

Классические клинические критерии диагноза ППОНРП представлены болью, кровотечением, декомпенсацией плацентарного комплекса. Особенности клинической картины ППОНРП зависят от степени отслойки, тяжести сопутствующей патологии, состояния системы гемостаза. На современном этапе выделено три степени тяжести отслойки плаценты по площади нарушения маточно-плацентарной перфузии в результате ППОНРП. Легкая степень: дефект 1/6 плаценты, скудные симптомы клиники – состояние удовлетворительное, гемодинамика женщины и плода не страдает (объем гематомы 50–100 мл), из половых путей – либо скудные темно-красные выделения, либо отсутствие наружного кровотечения. Диагноз ставится после родов при визуальном и гистологическом исследовании плаценты. Сред-

няя степень – отслойка 1/6 – 2/3 поверхности плаценты. Болевой симптом, повышенный тонус матки, полное расслабление матки отсутствует, острая гипоксия плода, темные кровянистые выделения из половых путей (< 1000 мл), либо отсутствие наружного кровотечения. Тяжелая степень (острая недостаточность плаценты) – отслойка более 2/3 поверхности плаценты. Клиника болевой и геморрагического шока. Непрерывный гипертонус матки. Наружное кровотечение > 1000 мл, возможно отсутствие наружного кровотечения. Декомпенсация плацентарного комплекса, антенатальная гибель плода. Развитие ДВС-синдрома [2, 5, 6, 7]. Действующие клинические рекомендации по акушерским кровотечениям представляют следующее определение массивной кровопотери: это одномоментная потеря ≥ 1500 мл крови (25–30 % ОЦК) или ≥ 2500 мл крови (50 % ОЦК) за 3 часа [15].

Бесспорно, что «едва не погибшие» пациентки, роды у которых осложнились ППОНРП, – это пациентки с острым дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК), с органной дисфункцией, требующие проведения интенсивной реанимационной терапии. Основные принципы оказания помощи при ППОНРП включают максимальную быструю остановку кровотечения; предупреждение развития массивной кровопотери; восстановление дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) путем применения современной адекватной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ); профилактику развития гипотонии ниже критического уровня; своевременное решение вопроса об оперативном вмешательстве и его объеме. При этом непременно все проводимые лечебные мероприятия должны носить комплексный характер.

К сожалению, для современного акушерства характерно наличие атипичной клинической картины ППОНРП в виде моносимптомного ее проявления, что создает неблагоприятную временную ситуацию для выработки алгоритма принятия тактических решений [19, 20, 21]. В связи с вышеуказанной проблемой реализации ППОНРП с атипичной клиникой (без наружного кровотечения) и благоприятным исходом для пациентки при жизнеугрожающем состоянии при массивной кровопотере наше наблюдение представляет определенный интерес.

Цель исследования – продемонстрировать эффективность организационной методологии оказания экстренной помощи в круглосуточном стационаре на клиническом примере ППОНРП с атипичной клинической картиной, наличием массивной акушерской кровопотери, благоприятным исходом для пациентки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для анализа клинического случая послужили обменно-уведомительная карта беременной и родильницы, история родов. Применен анализ анамнестических данных на основании изучения официальной документации вынашивания и исхода беременности, особенностей родоразрешения, исхода родов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка Т.А.В. 24 лет, первобеременная, поступила в клинику в экстренном порядке. Из анамнеза известно, что у пациентки выявлен хронический гастрит с 6 лет с последним обострением год назад, она является носителем вируса простого герпеса (ВПГ). Беременность наступила после предгравидарной подготовки, желанная. На диспансерный учет по беременности пациентка встала в сроке беременности 10–11 недель, наблюдалась регулярно. Диагноз: Беременность 37–38 недель. Рвота беременных легкой степени. Гестационный сахарный диабет, компенсированный диетой. Ожирение I степени. Хронический гастрит, ремиссия. Носитель ВПГ. С 20 недель беременность осложнилась гестационным пиелонефритом с латентным его течением (пролечен); с 26 недель – умеренная артериальная гипертензия с АД до 140/90 мм рт. ст. (принимала метилдопа 250 мг ситуационно), отеки беременных. Общая прибавка за беременность составила 17 кг, лабораторные и функциональные методы исследования беременной и плацентарного комплекса на протяжении всей беременности соответствовали гестационной норме. Уровень гликемии на фоне диетотерапии не превышал 5,8 ммоль/л. Таким образом, тяжелых отклонений при вынашивании беременности до 37–38 недель выявлено не было.

Беременная доставлена в роддом бригадой скорой помощи с жалобами на тянущие боли внизу живота в течение трех часов дома, головокружение. Женщина отмечала наличие единичных шевелений плода до начала боли. При объективном исследовании – состояние пациентки тяжелое, сознание ясное, периферические отеки, язык чистый, сухой; АД 90/50, пульс 120/мин; температура 36,5; частота дыхания 20 в 1 мин., SpO₂ – 98 %– При аускультации легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Матка с четкими контурами, безболезненная, выявлен умеренный ее гипертонус. Сердцебиение плода не выслушивалось. Наружного кровотечения не выявлено. При дальнейшем исследовании состояние шейки матки расценено как незрелая шейка матки. На основании анамнеза, данных клинического исследования поставлен клинический диагноз: Беременность 37–38 недель. Головное предлежание. ППОНРП. Геморрагический шок II степени. Антенатальная гибель плода. Крупный плод. Хроническая артериальная гипертензия I степени. Гестационный сахарный диабет. Носитель ВПГ.

С учетом ППОНРП, варианта внутреннего кровотечения с геморрагическим шоком пациентка через 10 минут от момента поступления в стационар была родоразрешена путем экстренного кесарева сечения. Родоразрешилась мальчиком весом 4570 г, длиной 57 см, оценка по Аpgar – 0|0 баллов. При осмотре операционного поля выявлено: в полости матки свободное расположение преждевременно отделившегося последа с участком отслойки 100 % и наличием множественных кальцинатов; до 3000 мл сгустков и жидкой крови; отсутствие картины маточно-плацентарной апоплексии. С учетом объема кровопотери и отсутствия маточных кровоизлияний введен карбетоцин 100 мкг, транексамо-

вая кислота 2000 мг, интраоперационно начата реинфузия эритроцитов аппаратом Cell Saver. Выполнен хирургический гемостаз в объеме перевязки маточных сосудов по Цицишвили, дренирование брюшной полости. На фоне проводимого хирургического лечения отмечался сохраненный контрактильный потенциал миометрия, что позволило ограничиться выбранным объемом оперативного вмешательства. Общий объем кровопотери составил 4200 мл. Общий объем инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) составил 8929 мл, при этом было перелито кристаллоидов 4500 мл, аутоэритроцитов – 1300 мл, свежезамороженной плазмы (СЗП) – 1340 мл, криопреципитата – 300 мл (15 ед.), эритроцитарной взвеси – 1049 мл, концентрата тромбоцитов – 300 мл. Таким образом, пациентка перенесла острую массивную кровопотерю с тяжелой коагулопатией, что потребовало проведения массивной заместительной терапии компонентами крови, продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение суток до достижения устойчивого гемостаза и восстановления ясного сознания. Ко вторым суткам после родоразрешения удалось стабилизировать состояние пациентки при полном восполнении глобулярно и волемически, достигнуть устойчивого гемостаза; отсутствовали клиника органной дисфункции, признаки системной воспалительной реакции, неврологическая патология. В послеродовом периоде зарегистрирована протеинурия более 3 г/л в суточном объеме мочи, что позволило классифицировать данное состояние как наличие тяжелой преэклампсии. По данным лабораторных исследований отмечалась стойкая положительная динамика: сохранялась умеренная анемия с гемоглобином 99 г/л и гематокритом 29,4 %; уровень тромбоцитов увеличился до 82 × 10⁹ /л (на 1 сутки после родов этот показатель соответствовал 37 × 10⁹ /л). По результатам коагулограммы восстановлен свертывающий потенциал крови с умеренным приростом фибриногена до 5,93 г/л. С учетом высокого риска тромбоэмболических осложнений на фоне массивной кровопотери и ИТТ проведен курс низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозного тромбоза. Со стороны послеоперационной раны клинически и по данным функциональных методов исследования осложнений не было. Пациентка выписана домой на 10-е сутки после родов. Таким образом, в процессе лечения в условиях реанимационного отделения удалось купировать острые нарушения гемостаза, синдром полиорганной недостаточности, профилактировать септические осложнения, избежать расширения объема хирургического вмешательства.

По результатам гистологического исследования последа плацента представлена субкомпенсированной плацентарной недостаточностью с острым нарушением гемодинамики. Патологоанатомический диагноз новорожденного: Внутриутробная асфиксия плода. Врожденная инфекция без уточнения возбудителя (менингит, миокардит, пневмония, очаговый нефрит, перипортальный гепатит). Легочная гипертензия. Диабетическая фетопатия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Всецело представленный клинический случай near miss при ППОНРП характеризовался наличием атипичной клинической картины – отсутствием наружного кровотечения как наиболее частого и типичного симптома ППОНРП. Основными проявлениями катастрофического неблагополучия служили незначительный болевой симптом, антенатальная гибель плода, клиника геморрагического шока.

Согласно современным клиническим рекомендациям МЗ РФ [15] в акушерской практике оказание помощи с первых минут кровотечения осуществляется по принципу работы мультидисциплинарной бригады с четким распределением обязанностей и одновременным оповещением сотрудников, установлением причины кровотечения, оценкой объема кровопотери, проведением лечебных мероприятий в условиях развернутой операционной и действием по локальному алгоритму, утвержденному приказом руководителя медицинской организации. При верной организации оказания помощи ожидаем хороший результат, о чем свидетельствует и представленное клиническое наблюдение. Скорость организации оказания помощи при поступлении в стационар, своевременность постановки верного диагноза даже при отсутствии классической клинической картины ППОНРП, оснащение родильного дома, верно и своевременно выбранная акушерская тактика позволили избежать материнской смертности при массивной кровопотере и развитии ДВС-синдрома, осложнивших ППОНРП.

По данным литературы и результатов собственных исследований [13, 22, 23] при изучении патоморфологии плаценты от пациенток, роды у которых осложнились ППОНРП, были выявлены следующие особенности: в подавляющем большинстве на разрезе плацент визуализировалось умеренное полнокровие, однородность структур, в ряде случаев присутствовали патологические очаги в виде крупных кальцинатов, жировых переорождений, мелких инфарктов. Электронно-микроскопическое исследование плаценты при ППОНРП

выявило наличие эндотелиальной дисфункции, а также в просвете некоторых сосудов наряду с эритроцитами наличие скопления тромбоцитов, нити фибрина, адгезия тромбоцитов к эндотелию [13]. Таким образом, четко прослеживается морфофункциональная характеристика плацентарной недостаточности. Данную ситуацию подтверждают и результаты патоморфологического исследования плаценты представленного клинического случая. Именно плацентарный фактор в том числе определил исход беременности и послужил триггером отслойки плаценты. Следовательно, при наличии антенатальной гибели плода в первую очередь клиницистам необходимо исключать такую причину ее развития, как ППОНРП, что в свою очередь признается профилактикой массивной кровопотери и материнской смертности.

Тяжелая преэклампсия, являясь составляющей группы болезней, входящих в большие акушерские синдромы в акушерской практике, гестационный сахарный диабет, гестационный пиелонефрит, с большей долей вероятности послужили причиной формирования такого жизнеугрожающего осложнения, как ППОНРП с массивной кровопотерей. В случае более раннего обращения пациентки в родильный дом при появлении болевого симптома перинатальную потерю можно было бы избежать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В векторе снижения частоты материнской смертности продемонстрирована эффективная организационная технология оказания помощи на примере случая прогрессирующей преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с атипичной клинической картиной, наличием массивной акушерской кровопотери, закончившаяся благоприятным исходом для пациентки.

Дальнейшее изучение механизмов формирования, определение наиболее значимых предикторов и триггеров ППОНРП и прогнозирование кровопотери внесут определенный вклад в улучшение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016–2030. URL: <https://globalstrategy.everywomaneverychild.org/> (date of application: 08.11.2022).
2. Методическое письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2018 году Минздрава России от 18 сентября 2019 г. № 15-4/и/2-871. URL: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1669720923&tld> (дата обращения: 08.11.2022).
3. Methodological letter on maternal mortality in the Russian Federation in 2018 of the Ministry of Health of Russia No. 15-4/i/2-871 dated September 18, 2019. URL: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1669720923&tld>.
4. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. URL: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk%40mail.ru/2017/01/10/national_leadership_in_obstetrics_2013.pdf (дата обращения: 08.11.2022).
5. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Obstetrics. National Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.). URL: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk%40mail.ru/2017/01/10/national_leadership_in_obstetrics_2013.pdf.
6. Медведева И.Н., Святченко К.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: свести риск к минимуму. Акушерство, гинекология и репродукция 2016;10(3):29–34. Medvedeva I.N., Svyatchenko K.S. Premature detachment of the normally located placenta: to minimize the risk. Obstetrics, Gynecology and Reproduction = Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija 2016;10(3):29–34. (In Russ.).
7. Schmidt P., Skelly C.L., Raines D.A. Placental Abruption. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK482335.
8. Boisrame T., Sananes N., Fritz G. et al. Placental abruption: risk factors, management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;179:100–104. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.026>.

7. Miller C., Grinspan D., Gaudet L. et al. Maternal and neonatal characteristics of a Canadian urban disorder during pregnancy. *J Dev Orig Health Dis* 2019;10(1):132–137. <http://doi.org/10.1017/S2040174418000478>.
8. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хирзоева Д.Х. с соавт. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина* 2012;9(65):24–31. Bicaдзе V.O., Makacarija A.D., Hirzoeva D.H. et al. Thrombophilia as a critical link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Practical Medicine = Prakticheskaja medicina* 2012;9(65):24–31. (In Russ.).
9. Марочко Т.Ю., Сурина М.Н., Селезнева Д.К., Хапачева С.Ю. Факторы риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2017;2(3):42–45. <http://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-3-42-45>. Marochko T.Y., Surina M.N., Selezneva D.K., Khapacheva S.Y. Risk factors of placenta abruption. *Fundamental and Clinical Medicine = Fundamental'naja i klinicheskaja medicina* 2017;2(3):42–45. (In Russ.) <http://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-3-42-45>.
10. Андреева М.Д. Клиническое значение определения маркеров тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней* 2015;24(2):13–17. Andreeva M.D. Clinical value of determination of markers of a thrombophilia at patients with the complicated pregnancy in the anamnesis. *Journal of Obstetrics and Gynecology = Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2015;24(2):13–17. (In Russ.).
11. Пасман Н.М., Чуманова О.В. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):29–34. <http://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034>. Pasman N.M., Chumanova O.V. The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2019;13(1):29–34. (In Russ.) <http://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034>.
12. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е. Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска. *Гинекология*. 2020;22(4):6–10. <http://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200150>. Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E. A predictive model to calculate the probability of placental abruption in patients with initially low obstetric risk. *Gynecology* 2020;22(4):6–10 (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200150>.
13. Милыева Н.М., Багрянц В.А., Ковалев В.В., Куликов А.В. Особенности морфологии плаценты при преждевременной ее отслойке. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий (Екатеринбург, 8–9 апреля 2021 г.) Екатеринбург: УГМУ, 2021. Том 1. С. 25–30. URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/6447> (дата обращения: 08.11.2022). Milyaeva N.M., Bagiyants V.A., Kovalev V.V., Kulikov A.V. Features of the morphology of the placenta in its premature detachment. *Current Questions of Modern Medical Science and Public Health: Proceedings of the VI International Scientific-Practical Conference of Young Scientists and Students devoted to the Year of Science and Technology (Ekaterinburg, April 8–9, 2021) Ekaterinburg: UGMU; 2021. Vol. 1. P. 25–30 (In Russ.). URL: http://elib.usma.ru/handle/usma/6447*.
14. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Вестник современной клинической медицины* 2016;9(1):51–57. [http://doi.org/10.20969/vskm.2016.9\(1\).51-57](http://doi.org/10.20969/vskm.2016.9(1).51-57). Pakhomova J.E., Komilova M.S. Evaluation of endothelial dysfunction of the feto-placental complex in premature detachment of the normally located placenta. *Bulletin of Modern Clinical Medicine = Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2016;9(1):51–57. (In Russ.). [http://doi.org/10.20969/vskm.2016.9\(1\).51-57](http://doi.org/10.20969/vskm.2016.9(1).51-57).
15. Клинические рекомендации МЗ РФ «Послеродовое кровотечение», 2021 г. (Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. ID 119). *Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Postpartum hemorrhage", 2021 (Rubricator of Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID 119).* (In Russ.).
16. Бапаева Г.Б., Кулбаева С.Н. Роль определения регуляторных аутоантител в прогнозировании акушерских кровотечений. *Клиническая медицина Казахстана* 2015;1(35):34–39. Bapayeva G.B., Kulbayeva S.N. The role of determining regulatory autoantibodies in the prediction of obstetric bleeding. *Clinical Medicine of Kazakhstan = Klinicheskaja medicina Kazahstana* 2015;1(35):34–39. (In Russ.).
17. Анохова Л.И., Белокрыницкая Т.Е., Смоляков Ю.Н., Патеюк А.В. Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при недоношенной беременности. *Сибирское медицинское обозрение* 2018;3(111):80–87. <http://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-80-87>. Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Smolyakov Y.N., Pateyuk A.V. The model of forecasting premature detachment of normally located placenta in incomplete pregnancy. *Siberian Medical Review = Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2018;3(111):80–87. (In Russ.) <http://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-80-87>.
18. Андреева М.Д. Патогенетически обоснованная профилактика повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Практическая медицина* 2015;3–2(88):153–55. Andreeva M.D. Pathogenetically substantiated prevention of recurrent premature detachment of the normally located placenta. *Practical Medicine = Prakticheskaja medicina* 2015;3–2(88):153–55. (In Russ.).
19. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В. с соавт. Бессимптомная отслойка нормально расположенной плаценты в третьем триместре беременности. *Журнал акушерства и женских болезней* 2017;66(3):97–104. Nagorneva S.V., Prokhorova V.S., Shelayeva E.V. et al. Asymptomatic detachment of normally located placenta in the third trimester of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology = Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2017;66(3):97–104. (In Russ.).
20. Сурина М.Н., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Зеленина Е.М. Погибшие и «едва не погибшие» женщины от акушерских кровотечений: социально-гигиенические и клиничко-анамнестические особенности. *Мать и дитя в Кузбассе* 2014;2(57):137–141. Surina M.N., Artymuk N.V., Marochko T.Y., Zelenina E.M. Dead and "near-dead" women from obstetric hemorrhage: a socio-hygienic and clinic-anamnestic features. *Mother and Child in Kuzbass = Mat' i ditja v Kuzbasse* 2014;2(57):137–141. (In Russ.).
21. Чуманова О.В. Случай тяжелой преэклампсии, осложненной развитием преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и двухсторонней отслойкой сетчатки. *Вестник науки и образования* 2019;8–2(62):60–63. Chumanova O.V. Case of the heavy preeclampsia complicated by development of premature amotio of normally located placenta and bilateral amotio of the retina. *Bulletin of Science and Education = Vestnik nauki i obrazovaniya* 2019;8–2(62):60–63. (In Russ.).
22. Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты. Класс XV и XVI МКБ-10. Беременность, роды и послеродовой период. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. *Клинические ре-*

комендации, 2017. URL: <http://www.patolog.ru/sites/default/files/klin.rekom.issledov.placenty.pdf> (дата обращения: 08.11.2022). Rules for pathological and anatomical examination of the placenta. ICD-10 Class XV and XVI. Pregnancy, childbirth and the postpartum period. Selected conditions occurring in the perinatal period. Clinical guidelines, 2017 (In Russ.). URL: <http://www.patolog.ru/sites/default/files/klin.rekom.issledov.placenty.pdf>.

23. Милованов А.П., Корнилова Н.К., Фадеев А.С., Федорова М.В. Патоморфология матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Архив патологии 2006;68(1):25–27.

Milovanov A.P., Kornilova N.K., Fadeev A.S., Fedorova M.V. Uterine pathomorphology in abruptio placenta. Archives of Pathology = Arhiv patologii 2006;68(1):25–27. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Н.М. Милыева – доктор медицинских наук, доцент;

В.В. Ковалев – доктор медицинских наук, профессор;

А.В. Куликов – доктор медицинских наук, профессор;

В.А. Багянц – аспирант.

Information about the authors

N.M. Milyaeva – Doctor of Science (Medicine), Associated Professor;

V.V. Kovalev – Doctor of Science (Medicine), Professor;

A.V. Kulikov – Doctor of Science (Medicine), Professor;

V.A. Bagiyants – Postgraduate student.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 28.09.2022; одобрена после рецензирования 28.11.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 28.09.2022; approved after reviewing 28.11.2022; accepted for publication 06.02.2023.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОБОСТРЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Э. А. Казачкова¹, Д. Д. Воропаев², Е. А. Дроздова³, Е. В. Бердникова⁴, И. С. Николаева⁵,
Е. Л. Казачков⁶

^{1-4, 6} Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁵ Городская клиническая больница № 6, Челябинск, Россия

¹ kazachkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058

² voropaev.dd@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922

³ dhelena2006@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1799-211X

⁴ e.v.berdnikova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3935-6146

⁵ nikolaeva1974@mail.ru

⁶ doctorkel@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421

Аннотация

Введение. Проблема ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией является мультидисциплинарной, требующей участия специалистов различного профиля. Известно, что беременность не оказывает отрицательного влияния на течение рассеянного склероза, а частота осложнений беременности и родов при рассеянном склерозе не превышает общепопуляционную. Тем не менее во время беременности возможны обострения рассеянного склероза с различной клинической картиной, что может потребовать коррекции тактических и лечебных мероприятий. **Цель работы** – демонстрация на клиническом примере роли мультидисциплинарной команды для благоприятного материнского и перинатального исхода при патологии органа зрения, ассоциированной с обострением рассеянного склероза при беременности. **Материалы и методы.** Ретроспективно изучена медицинская документация пациентки: индивидуальная карта беременной и родильницы, история родов, медицинская карта пациента, получающего помощь в амбулаторных условиях. **Результаты.** У пациентки с рассеянным склерозом произошло обострение заболевания в виде неврита зрительного нерва справа с временной потерей зрения в I триместре беременности. Это потребовало многократных консультаций офтальмолога и проведения хирургического лечения в офтальмологическом отделении стационара, а в последующем – родоразрешения путем операции кесарева сечения. **Обсуждение.** Рассеянный склероз и его обострение в виде неврита зрительного нерва не повлияли на развитие беременности, зарегистрирован ее благоприятный исход, что соответствует данным других исследователей. **Заключение.** Благоприятный исход беременности и родов у пациентки с рассеянным склерозом и ассоциированной с его обострением во время беременности офтальмопатологией стал возможен благодаря слаженной командной работе специалистов различного профиля и своевременной коррекции возникших осложнений с использованием комплексного подхода и современных хирургических технологий.

Ключевые слова: беременность, рассеянный склероз, неврит зрительного нерва

Для цитирования: Казачкова Э.А., Воропаев Д.Д., Дроздова Е.А. с соавт. Беременность и патология органа зрения, ассоциированная с обострением рассеянного склероза. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 85-89. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-85-89>.

@ Казачкова Э.А., Воропаев Д.Д., Дроздова Е.А., Бердникова Е.В., Николаева И.С., Казачков Е.Л., 2023

@ Kazachkova E.A., Voropaev D.D., Drozdova E.A., Berdnikova E.V., Nikolaeva I.S., Kazachkov E.L., 2023

PREGNANCY AND VISUAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH AN EXAMINATION OF MULTIPLE SCLEROSISE. A. Kazachkova¹, D. D. Voropaev², E. A. Drozdova³, E. V. Berdnikova⁴, I. S. Nikolaeva⁵, E. L. Kazachkov⁶^{1-4,6} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;⁵ City Clinical Hospital No. 6, Chelyabinsk, Russia¹ kazachkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058² voropaev.dd@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922³ dhelena2006@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1799-211X⁴ e.v.berdnikova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3935-6146⁵ nikolaeva1974@mail.ru⁶ doctorkel@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421**Abstract**

Introduction. The problem of pregnancy management in women with extragenital pathology is multidisciplinary and requires the participation of various specialists. It is known that pregnancy does not adversely affect the course of multiple sclerosis, and the incidence of pregnancy and delivery complications in multiple sclerosis does not exceed the general population. Nevertheless, multiple sclerosis exacerbations with different clinical presentation are possible during pregnancy, which may require correction of tactical and therapeutic measures. **The purpose of the work** was to demonstrate the role of a multidisciplinary team for favorable maternal and perinatal outcomes in visual pathology associated with worsening multiple sclerosis in pregnancy through a clinical example. **Materials and methods.** We retrospectively reviewed the patient's medical records: individual pregnancy and maternity records, labor and delivery history, and medical records of patients receiving care in outpatient settings. **Results.** A patient with multiple sclerosis had an exacerbation of the disease in the form of optic neuritis on the right side with temporary loss of vision in the first trimester of pregnancy. This required multiple consultations with an ophthalmologist and surgical treatment in the ophthalmology department of the hospital, followed by delivery by cesarean section. **Discussion.** Multiple sclerosis and its exacerbation in the form of optic neuritis did not affect the development of pregnancy, its favorable outcome was registered, which corresponds to the data of other researchers. **Conclusions.** A favorable outcome of pregnancy and delivery in a patient with multiple sclerosis and ophthalmopathology associated with its exacerbation during pregnancy was possible due to coordinated teamwork of specialists in various fields and timely correction of complications using a comprehensive approach and modern surgical techniques.

Keywords: pregnancy, multiple sclerosis, optic neuritis

For citation:

Kazachkova EA, Voropaev DD, Drozdova EA et al. Pregnancy and visual pathology associated with an examination of multiple sclerosis. Ural medical journal 2023;22(1): 85-89. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-85-89>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией является мультидисциплинарной, требующей участия специалистов различного профиля. Сегодня в связи с высоким уровнем медицинских и организационных технологий оказания помощи беременным появилась возможность вынашивания беременности у женщин со сложными сочетанными заболеваниями [1]. При этом порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» регламентирован приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н. Согласно этому приказу при физиологическом течении беременности осмотры беременных женщин врач акушер-гинеколог проводит не менее пяти раз в течение беременности, терапевт – не менее двух раз, стоматолог – не менее одного раза, офтальмолог – не менее одного раза (не позднее 14 дней после первичного обращения в женскую консультацию). Другие специалисты проводят осмотры по показаниям, с учетом сопутствующей патологии.

В литературе указано, что беременные, подлежащие офтальмологическому осмотру, могут как не иметь патологии органов зрения, так и иметь ее в анамнезе (миопия, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, отслойка сетчатки, стекловидного тела, сосудистой оболочки и др.). Кроме того, заболевания глаз могут возникнуть вследствие осложнений беременности, таких как преэклампсия, гестационный сахарный диабет [2]. Следует отметить, что симптомы поражения органа зрения у беременных могут появиться при наличии обострения хронических экстрагенитальных заболеваний, например, рассеянного склероза (РС) [3].

РС – хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунновоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни. В клинической картине РС нередко присутствуют симптомы поражения

зрительного нерва: односторонний оптический неврит (часто при ретробульбарной локализации очага – ретробульбарный неврит), зачастую в сочетании с болью при движении глазного яблока и снижением остроты зрения. Менее характерными являются двусторонний оптический неврит без боли или с постоянной болью, полная и стойкая утрата зрения, отек диска зрительного нерва и другие изменения на глазном дне (Рассеянный склероз. Клинические рекомендации. 2022). В то же время известно, что беременность оказывает положительное влияние на течение РС, а частота осложнений беременности и родов при РС не превышает общепопуляционную. В связи с этим тактика ведения беременности при РС не отличается от общепринятой, метод родоразрешения выбирается на основании акушерской ситуации [4]. Однако, несмотря на благоприятный прогноз, каждый случай беременности при РС следует рассматривать индивидуально, так как во время беременности возможны обострения РС с различной клинической картиной, что может потребовать коррекции тактических и лечебных мероприятий.

Цель исследования – демонстрация на клиническом примере роли мультидисциплинарной команды для благоприятного материнского и перинатального исхода при патологии органа зрения, ассоциированной с обострением рассеянного склероза при беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучена медицинская документация пациентки: индивидуальная карта беременной и родильницы, история родов, медицинская карта пациента, получающего помощь в амбулаторных условиях.

Пациентка Ю. 30 лет, жительница г. Челябинска, менеджер. Обратилась в женскую консультацию МАУЗ ГKB № 6 г. Челябинска по поводу беременности на сроке шесть недель. Беременность первая, желанная, наступила спонтанно. Гинекологический анамнез не отягощен.

Пациентка с 27 лет страдает РС (ремиттирующее течение, пирамидный синдром). EDSS 1,5. Инвалидности нет. Для предотвращения обострения и радиологической активности РС получает интерферон β -1a (30 мкг внутримышечно один раз в неделю). В течение последнего года обострений РС не было. Осмотрена неврологом перед постановкой на диспансерный учет по беременности на сроке шесть недель, противопоказаний к вынашиванию беременности не выявлено, рекомендовано продолжить терапию интерфероном β -1a.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка имеет патологию органа зрения, связанную с РС: миопия средней степени обоих глаз. Во время беременности впервые осмотрена офтальмологом на сроке 10 недель. Острота зрения с коррекцией -3,25 D составляет 1,0. Движения глазных яблок в полном объеме. При биомикроскопии и офтальмоскопии патологии не выявлено.

Пациентка полностью обследована в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2019). Физикальное и ги-

некологическое обследование, лабораторные и инструментальные диагностические исследования, в том числе скрининг I триместра, не выявили отклонений от нормального течения беременности.

На сроке беременности 12 недель зарегистрировано обострение РС, проявившееся симптомами поражения органа зрения. Появились жалобы на боли тянущего, пульсирующего характера в правом глазу, которые постепенно усиливались, отмечено резкое снижение зрения. Осмотрена офтальмологом, при объективном обследовании: острота зрения правого глаза 0,03 не корригируется, левого – с коррекцией до 1,0. Отклонение правого глазного яблока кнаружи до 20 градусов, объем движений сохранен. При офтальмоскопии отек и гиперемия диска зрительного нерва (ДЗН), границы ступены. По результатам кинетической периметрии обнаружено сужение поля зрения до 35 градусов от точки фиксации с височной стороны. Установлен диагноз: Неврит зрительного нерва правого глаза, аксиальная форма; Миопия средней степени обоих глаз. Консервативного лечения не получала. Пациентка была направлена в офтальмологическое отделение стационара. Проведен консилиум в составе невролога, гинеколога и офтальмолога на сроке беременности 13 недель. Согласно рекомендациям консилиума после получения информированного согласия пациентки была выполнена парабульбарная инъекция бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата (дипроспан) справа. Рекомендованы инстилляци 0,1 % непафенака три раза в день в течение месяца, ацетазоламид внутрь по 250 мг два раза в день.

В течение двух недель какой-либо динамики зрительных функций отмечено не было.

На сроке беременности 15 недель острота зрения правого глаза снизилась до светоощущения с правильной проекцией, появилось опущение верхнего века до средней трети роговицы, при офтальмоскопии ДЗН гиперемирован, слегка проминирует в стекловидное тело, границы практически не определяются, появились мелкоточечные геморрагии вокруг зоны ДЗН. Поле зрения определить было невозможно. Был проведен областной перинатальный консилиум с участием главного внештатного специалиста-офтальмолога Минздрава Челябинской области в Челябинском городском округе. Согласно рекомендациям консилиума при добровольном информированном согласии пациентки выполнено субтеноновое введение суспензии бетамезона (дипроспана) на правом глазу. Рекомендованы инстилляци 0,1 % дексаметазона (глазные капли) в течение 14 дней.

На сроке беременности 16 недель отмечено увеличение остроты зрения до 0,04 с максимальной коррекцией, на глазном дне уменьшились проминенция, отек ДЗН и кровоизлияния, сохраняется гиперемия.

На сроке беременности 18 недель было зарегистрировано повышение остроты зрения справа с прежней миопической коррекцией до 0,1. Глазное яблоко находилось в правильном положении, верхнее веко прикрывало роговицу на одну треть, при сильном раскрытии поднималось полностью, на глазном дне сохранялся отек ДЗН, границы были размыты. При выполнении кинетической

периметрии было отмечено восстановление границ поля зрения справа.

На сроке беременности 20 недель острота зрения справа с коррекцией составила 1,0, сохранялись жалобы на снижение контрастной чувствительности, оставалось опущение верхнего века. При офтальмоскопии ДЗН – бледно-розовый, границы ровные, четкие, ход и калибр сосудов не изменен.

Пациентке на сроке беременности 20 недель были проведены ультразвуковой скрининг II триместра (УЗИ плода) и ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока, патологии не выявлено, врожденные аномалии развития плода исключены. В III триместре трижды проводили кардиотокографию плода, плод компенсирован. Беременность осложнилась анемией беременной легкой степени, пациентка получала препараты железа. Перинатальных осложнений не было.

На сроке беременности 32 недели пациентка была повторно осмотрена офтальмологом. Динамики зрительных функций отмечено не было, установлена ремиссия неврита зрительного нерва правого глаза. Однако в связи с обострением РС в виде неврита зрительного нерва при беременности было рекомендовано родоразрешение путем операции кесарева сечения.

На сроке беременности 36 недель был проведен повторный осмотр невролога. Диагноз: Расеянный склероз, ремиттирующее течение, пирамидный синдром; EDSS 3.0. Противопоказаний для дальнейшего вынашивания беременности не выявлено. Рекомендовано пролонгирование терапии интерфероном β -1a.

На сроке беременности 37 недель было определено место планового родоразрешения. Учитывая наличие РС и патологии органа зрения, согласно маршрутизации пациентке было показано родоразрешение в акушерском стационаре III группы. На сроке беременности 39–40 недель пациентка была родоразрешена в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России путем операции кесарева сечения под спинальной аналгезией. Родилась живая доношенная девочка (вес 3060 г, рост 51 см) с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Послеродовой послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка с ребенком была выписана на четвертые сутки. Морфологическая характеристика плаценты: инволютивно-дистрофические и компенсаторные реакции в плаценте, соответствующие гестационному возрасту.

В течение беременности пациентка находилась под наблюдением специалистов различного профиля (акушер-гинеколог, терапевт, окулист, невролог), консультирована в консультационно-диагностическом отделении Областного перинатального центра на перинатальном консилиуме, что свидетельствует о мультидисциплинарном подходе к ведению беременности у данной женщины.

Ранний и поздний послеродовые периоды протекали без отклонений от нормы. Грудного вскармливания не было. Через шесть месяцев после родоразрешения осмотрена офтальмологом. Сохраняются жалобы на снижение контрастной

чувствительности при монокулярном взгляде правым глазом, при бинокулярном взгляде подобных жалоб не отмечает. Острота зрения восстановилась до исходного уровня (до обострения РС во время беременности).

На протяжении девяти месяцев после родов была дважды осмотрена неврологом, обострения РС не было. Продолжает получать препараты интерферона β -1a. EDSS 2,0.

ОБСУЖДЕНИЕ

Соматическое нездоровье беременных женщин сегодня значительно возросло, что обусловлено и повышением возраста наступления первой беременности, и широкими возможностями современной медицины, которые позволяют корректировать соматическую патологию пациенток и предоставлять им возможность реализовать репродуктивную функцию.

До начала 80-х годов прошлого века существовала точка зрения, что беременность отрицательно влияет на течение РС [5]. В настоящее время большинство исследователей считают, что беременность может оказывать благоприятное влияние на течение РС за счет иммуносупрессии [6, 7].

В представленном клиническом наблюдении в I триместре беременности произошло обострение РС, проявившееся невритом зрительного нерва справа, что потребовало многократных консультаций офтальмолога и проведения хирургического лечения в офтальмологическом отделении стационара. При этом пациентка получала препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), – интерферон β -1a. При наблюдении в течение девяти месяцев после родов обострений РС не выявлено. Следует отметить, что если к концу беременности отмечалось увеличение инвалидизации по шкале EDSS, то в послеродовом периоде – уменьшение.

В описанном наблюдении показано, что РС и его обострение в виде неврита зрительного нерва правого глаза не повлияли на развитие беременности и перинатальный исход, а также на течение послеродового периода, что согласуется с литературными данными [8–11]. В то же время обострение РС в виде офтальмопатологии с временной потерей зрения потребовало проведения хирургического лечения в офтальмологическом стационаре, а в последующем – родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Применение в качестве ПИТРС интерферона β -1a во время беременности не имело отрицательного влияния на развитие плода и перинатальный исход, что совпадает с результатами исследований других авторов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благоприятный исход беременности и родов у пациентки с РС и ассоциированной с его обострением во время беременности офтальмопатологией стал возможен благодаря слаженной командной работе специалистов различных профилей и своевременной коррекции возникших осложнений с использованием комплексного подхода и современных хирургических технологий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Прединформативное акушерство. М. : Редакция журнала Status Praesens, 2021. С. 317–366. Radzinskij VE, Knjazev SA, Kostin IN. Predictive Obstetrics. Moscow : Editorial Board Status Praesens, 2021. P. 317–366 (In Russ.).
2. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Анджелова Д.В. с соавт. Клинические особенности офтальмологического статуса беременных. Офтальмология 2018; 15(1):5–11. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-5-11>. Trubilin VN, Polunina EG, Andzheleva DV et al. Clinical Features of the Ophthalmic Status in Pregnant Women.

- Ophthalmology in Russia 2018;15(1):5–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-5-11>.
3. Зайнутдинова Г.Х., Бабушкин А.Э. Офтальмологические аспекты рассеянного склероза. Точка зрения. Восток-Запад 2021;1:91–96. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-91-96>. Zajnutdinova GH, Babushkin AJ. Ophthalmologic aspects of multiple sclerosis. Point of View. East-West = Tochka zrenija. Vostok-Zapad 2021;1:91–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-91-96>.
4. Попова Е.В., Коробко Д.С., Булатова Е.В. с соавт. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(8–2):18–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158218-21>. Popova EV, Korobko DS Bulatova E.V et al. A retrospective analysis of the effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2015;115(8–2):18–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158218-21>.
5. Verdru P, Theys P, D'hooghe MB, Carton H. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. Clin Neurol Neurosurg 1994;96(1):38–41. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(94\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0303-8467(94)90027-2).
6. Муравин А.И., Бойко А.Н., Попова Е.В., Мурашко А.В. Влияние беременности на течение рассеянного склероза. Медицинский совет 2015;7:23–27. Muravin AI, Boyko AN, Popova EV, Murashko AV. Effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. Medical Council = Medicinskij sovet 2015;7:23–27 (In Russ.).
7. Voskuhl R. Sex hormones and other pregnancy-related factors with therapeutic potential in multiple sclerosis. In: Cohen D., Rudick R., eds. MS Therapeutics. London : Martin Dunitz Ltd; 2003: 535–549. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139023986.046>
8. Котов С.В., Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих рассеянным склерозом. Результаты наблюдений за пациентами данной группы в Московской области. Русский медицинский журнал 2015;12:720–724. Kotov SV, Yakushina TI. Multiple sclerosis and pregnancy. Peculiarities of pregnancy, delivery and postpartum period in women suffering from multiple sclerosis. The results of observing the patients of this group in the Moscow region. Russian Medical Journal = Russkij medicinskij zhurnal 2015;12:720–724 (In Russ.).
9. Переседова А.В., Николенко Л.В., Завалишин И.А. Актуальные вопросы ведения беременности при рассеянном склерозе (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(10–2):63–70. Peresedova AV, Nikolenko LV, Zavalishin IA. Current questions of pregnancy medical management of patients with multiple sclerosis (a review). Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2014;114(10–2):63–70 (In Russ.).
10. Кожегулова А.Б. Современные аспекты лечения рассеянного склероза во время беременности. Молодой ученый 2017;12(146):143–145. Kozhegulova AB. Modern aspects of multiple sclerosis treatment during pregnancy. Young Scientist = Molodoy uchjoniy 2017;12(146):143–145 (In Russ.).
11. Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных. Русский журнал детской неврологии. 2020;15(3–4):19–25. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-19-25>. Yakushina TI. Multiple sclerosis and pregnancy. Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapy on the health of newborns. Russian Journal of Child Neurology. 2020;15(3–4):19–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-19-25>.
12. Sandberg-Wollheim M, Aheri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. Mult Scler 2011;17:423–430. <https://doi.org/10.1177/1352458510394610>.

Сведения об авторах:

Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор;
 Дмитрий Денисович Воропаев – студент;
 Елена Александровна Дроздова – доктор медицинских наук, доцент;
 Екатерина Викторовна Бердникова – кандидат медицинских наук, доцент;
 Ирина Сергеевна Николаева – кандидат медицинских наук;
 Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

Ella A. Kazachkova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 Dmitriy D. Voropaev – Student;
 Elena A. Drozdova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
 Ekaterina V. Berdnikova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
 Irina S. Nikolaeva – Ph.D. in medicine;
 Evgenij L. Kazachkov – Doctor of Science (Medicine), Professor

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the South Ural State Medical University.

Информированное согласие было подписано пациенткой.

Informed consent was signed by the patient.

Статья поступила в редакцию 22.11.2022; одобрена после рецензирования 20.12.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 22.11.2022; approved after reviewing 20.12.2022; accepted for publication 06.02.2023.

КРИСС-КРОСС СЕРДЦЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННОГО

Вадим Юрьевич Старков¹, Евгений Вячеславович Шестак^{1,2}

^{1,2} Екатеринбургский клинический перинатальный центр. Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ v.u.starkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0113-076>

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

Аннотация

Введение. Крисс-кросс (criss-cross) синдром – это редкий врожденный порок сердца с частотой встречаемости 8 случаев на 1 млн новорожденных. **Цель работы** – демонстрация редкого ВПС, крисс-кросс сердца, диагностированного постнатально. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение за новорожденным ребенком с редким врожденным пороком развития сердца. Для анализа использованы медицинские документы с результатами клинического обследования (физикальный осмотр) и инструментальных исследований (рентгенологическое исследование, эхокардиография, компьютерная томография). **Результаты.** Ребенок с редким врожденным пороком сердца (ВПС) – крисс-кросс сердце с дисконкордантными атриовентрикулярными соединениями, транспозицией магистральных сосудов и предуктальной коарктацией аорты был под наблюдением от момента родов до оперативного лечения. Данный порок развития диагностирован постнатально, на основании характерных клинических симптомов детального посегментного анализа ультразвуковой картины сердца, которая представлена в виде иллюстраций. Своевременная диагностика позволила выбрать адекватную медикаментозную и оперативную тактику лечения, а диагноз подтвержден с помощью компьютерной томографии. **Обсуждение.** Клиницисту важно помнить, что редкие ВПС не всегда удается диагностировать антенатально, и несмотря на имеющиеся по результатам скрининга указания на наличие более распространенных пороков, реальная постнатальная картина сердца может значительно отличаться. Дополнительной сложностью является дифференциальная диагностика описанного порока в связи с редким аномальным взаимным расположением анатомических структур. **Заключение.** Детальный сегментарный анализ при проведении эхокардиографии сразу после рождения позволяет выявить основной диагностический маркер крисс-кросс синдрома – невозможность одновременно визуализировать все четыре камеры сердца и оба атриовентрикулярных клапана из четырехкамерной позиции.

Ключевые слова: крисс-кросс сердце, врожденный порок сердца, ВПС, эхокардиография

Для цитирования: Старков В.Ю., Шестак Е.В. Крисс-кросс сердце: клинический случай редкого врожденного порока сердца у новорожденного. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 90-95. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-90-95>.

@ Старков В.Ю., Шестак Е.В., 2023

@ Starkov V.Yu., Shestak E.V., 2023

CRISS-CROSS HEART: A CLINICAL CASE OF A RARE CONGENITAL HEART DEFECT IN A NEWBORN

Vadim Yu. Starkov¹, Evgenii V. Shestak²^{1,2} Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ v.u.starkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0113-076>² shestakev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>**Abstract**

Introduction. Criss-cross syndrome is a rare congenital heart disease with an incidence of 8 cases per 1 million newborns. The purpose of the work is to demonstrate a rare CHD, a criss-cross heart diagnosed postnatally. **The purpose of the work** was to demonstrate a rare CHD, a criss-cross heart diagnosed postnatally. **Materials and methods.** A clinical observation of a newborn child with a rare congenital heart defect is presented. Medical documents with the results of clinical examination (physical examination) and instrumental examinations (X-ray examination, echocardiography, computed tomography) were used for analysis. **Results.** A child with a rare congenital heart defect (CHD) – criss-cross heart with discordant atrioventricular connections, transposition of the great vessels and preductal aortic coarctation was monitored from the time of delivery until surgical treatment. This malformation was diagnosed postnatally, based on the characteristic clinical symptoms of the detailed segmental analysis of the ultrasound picture of the heart, which is presented as illustrations. Timely diagnosis allowed the choice of adequate medication and surgical tactics of treatment, and the diagnosis was confirmed by computed tomography. **Discussion.** It is important for the clinician to remember that rare congenital heart diseases cannot always be diagnosed antenatally, and with the results of screening indicating the presence of more common malformations, the real postnatal heart picture may differ significantly. An additional difficulty is the differential diagnosis of the described malformation due to the rare anomalous mutual arrangement of the anatomical structures. **Conclusion.** Detailed segmental analysis during echocardiography immediately after birth reveals the main diagnostic marker of criss-cross syndrome – inability to simultaneously visualize all four heart chambers and both atrioventricular valves from a four-chamber position.

Keywords: criss-cross heart, congenital heart disease, congenital heart disease, echocardiography

For citation:

Starkov VYu, Shestak EV. Criss-cross heart: a clinical case of a rare congenital heart defect in a newborn. Ural medical journal 2023;22(1): 90–96. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-90-95>

ВВЕДЕНИЕ

Крисс-кросс (criss-cross) синдром (или крисс-кросс сердце) – это редкий, орфанный врожденный порок сердца, характеризующийся перекрещиванием потоков крови, поступающей из предсердий в желудочки. Патология возникает в результате скручивания сердца вокруг длинной оси в процессе эмбриогенеза [1]. Частота встречаемости по данным международной литературы составляет 8 на 1 млн новорожденных, что составляет менее 0,1 % всех врожденных пороков сердца ВПС [1, 2].

При крисс-кросс синдроме желудочки находятся на противоположной стороне от предсердий. То есть внутрисердечная гемодинамика устроена так, что кровь из правого предсердия поступает в левый желудочек, а из левого – в правый. При этом смешивания венозной и артериальной крови не происходит. Атриовентрикулярные и вентрикуло-артериальные соединения могут быть как конкордантными, так и дискордантными, что еще больше затрудняет диагностику данного порока развития [3–5]. В процессе эмбриогенеза происходит вращение желудочков по часовой или против часовой стрелки относительно предсердий.

Наиболее часто данный порок сочетается с транспозицией магистральных сосудов (ТМС), стенозом клапанов магистральных артерий, де-

фектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), двойным отхождением сосудов от правого желудочка. Реже наблюдаются сочетания с аномалиями дуги аорты [6].

Диагноз устанавливают на основании трансторакальной двухмерной эхокардиографии [7], магнитно-резонансной томографии [8] и компьютерной томографии [9]. Основным диагностическим признаком является невозможность получить классический четырехкамерный вид из апикального доступа [10].

Цель работы – демонстрация редкого ВПС, крисс-кросс сердца, диагностированного постнатально.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено клиническое наблюдение за новорожденным ребенком с редким врожденным пороком развития сердца от рождения до выписки из стационара. Использованы медицинские документы с результатами клинического обследования (физикальный осмотр) и инструментальных исследований (рентгенологическое исследование, эхокардиография, компьютерная томография). Информированное согласие законных представителей на обследование и лечение было получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ребенок М. родился в перинатальном центре г. Екатеринбурга в апреле 2021 г. в сроке гестации 39 недель с весом 3450 г. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности близкородственного брака. При выполнении УЗИ-скрининга беременной в 20 недель выявлен ВПС: несбалансированный атриовентрикулярный канал (АВ-канал), ТМС со стенозом легочной артерии, дополнительная персистирующая левая верхняя полая вена (ЛВПВ). На повторном скрининге в 32 недели диагноз изменен: ТМС, атрезия трикуспидального клапана, стеноз клапана легочной артерии, ДМЖП, дополнительная персистирующая ЛВПВ.

Ребенок родился на 6/7 баллов по шкале Апгар в результате срочных самостоятельных родов. Сразу после рождения с учетом нарастающего тахипноэ, стонущего характера дыхания с нарушениями биомеханики дыхания, оценки дыхательной недостаточности по шкале Downes 5 баллов начато проведение СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях). Уровень оксигенации достиг оптимальных значений с сатурацией крови (SpO₂) на правом запястье 96–97 %. С учетом сохраняющейся потребности в респираторной терапии ребенок транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

При первичном осмотре кожа – розового цвета без признаков цианоза на фоне респираторной поддержки без дотации кислорода. Определялась нормальная ЧСС 140–150 ударов в минуту. Частота дыхания в пределах 60–70 в минуту. Оксигенация была ниже на ногах, – SpO₂ 92 %, на правой руке – SpO₂ 97 %. Артериальное давление также было ниже на ногах, – 58/38 мм рт. ст., на правой руке – 70/45 мм рт. ст. При аускультации определялся грубый систолический шум, лучше слышимый в левой парастеральной области.

С целью дифференциальной диагностики пренатально выявленного ВПС в первый час жизни пациенту проведена эхокардиография. При сканировании из апикального доступа оказалось невозможным одновременно вывести все четыре камеры сердца и оба атриовентрикулярных клапана (рис. 1, видео 1).

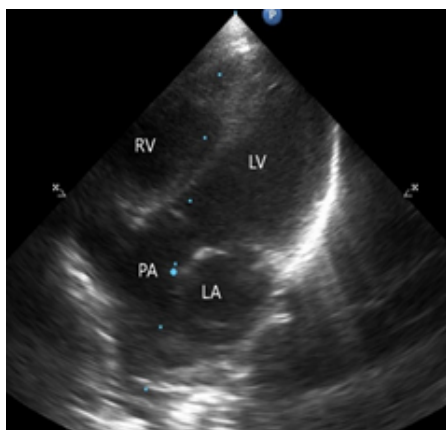


Рис. 1. Эхокардиография из апикального доступа: LV – левый желудочек, LA – левое предсердие, PA – легочная артерия, RV – правый желудочек, RA – правое предсердие



Видео 1. QR-код ссылки на видео на канале YouTube

При цветном доплеровском картировании кровь из левого предсердия направлялась косо в правый желудочек, расположенный на противоположной стороне (рис. 2а, видео 2а), что было подтверждено при сканировании из правого парастерального доступа (рис. 2б, видео 2б).

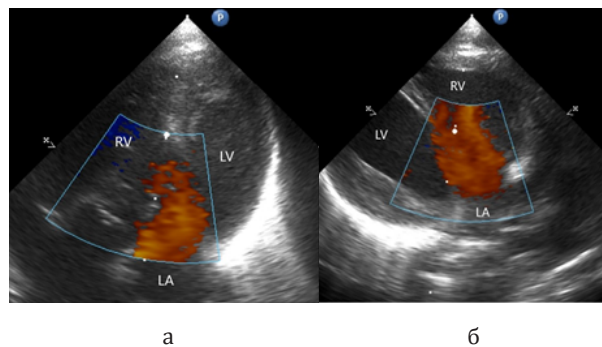


Рис. 2. Эхокардиография из парастерального доступа (цветной доплер): а – субкостальный доступ, косой кровоток из левого предсердия в правый желудочек (красный цвет); б – правый парастеральный доступ, кровь направляется косо из левого предсердия в правый желудочек. RV – правый желудочек, LA – левое предсердие, LV – левый желудочек



Видео 2. QR-коды ссылок на видео на канале YouTube

Морфологически правый желудочек определен по наличию модераторного тяжа и характерному строению миокарда в виде повышенной трабекулярности. Размер правого желудочка соответствовал возрастной норме. Выходной тракт правого желудочка соединялся с аортой, которая лежала справа от легочной артерии. При осмотре из супрастеральной позиции выявлено сужение в области нисходящей аорты до 2,5 мм сразу после отхождения левой подключичной артерии (рис. 4), что подтверждено при дальнейшем КТ исследовании (рис. 5).

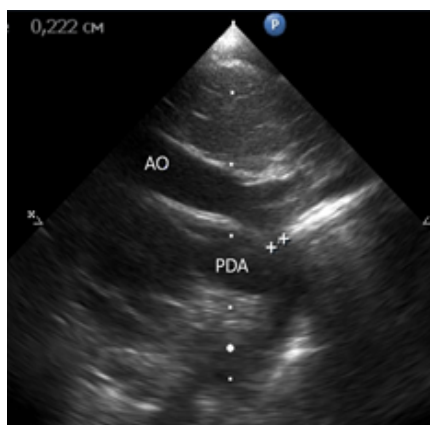


Рис. 4. Эхокардиография. Гипоплазия дуги аорты. Предуктальная коарктация аорты. AO – аорта, PDA – открытый артериальный проток, маркером выделен участок коарктации

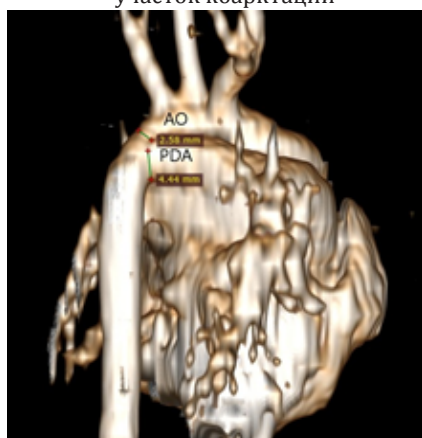


Рис. 5. КТ-ангиография, 3D реконструкция. Предуктальная коарктация аорты. Открытый артериальный проток

Из модифицированного апикального доступа видно, что правое предсердие с впадающими в него нижней и верхней полой веной расширено и соединяется с левым желудочком (рис. 6).

Легочная артерия нормального диаметра отходила от левого желудочка. Также определялся открытый артериальный проток (ОАП) диаметром 4,5 мм со сбросом из легочной артерии в аорту. В области межпредсердной перегородки визуализирован вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) со сбросом из левого в правое предсердие (видео 3).



Видео 3. QR-код ссылки на видео на канале YouTube

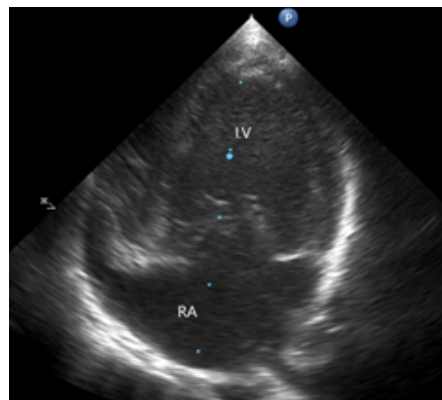


Рис. 6. Соединение расширенного правого предсердия с левым желудочком. LV – левый желудочек, RA – правое предсердие

Ребенку проведен комплекс стандартных обследований. На обзорной рентгенограмме выявлено незначительное снижение прозрачности легочных полей (рис. 7). По УЗИ легких определено наличие В-линии по задней поверхности и в нижних отделах легких, двойная точка легкого, что соответствует картине транзиторного тахипноэ новорожденного (рис. 8). По результатам нейросонографии и УЗИ внутренних органов пороков развития не выявлено.



Рис. 7. Обзорная рентгенограмма

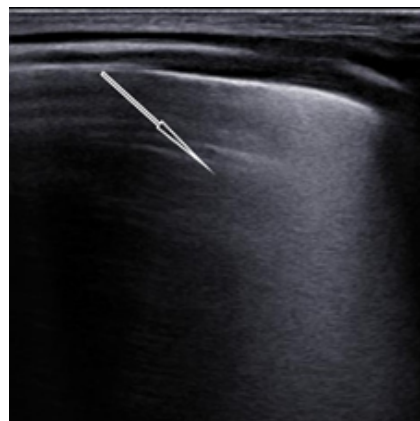


Рис. 8. УЗИ легких. Двойная точка легкого (стрелка)

Установлен диагноз: крисс-кросс сердце с дисконкордантными атриовентрикулярными соединениями. Транспозиция магистральных сосудов. Предуктальная коарктация аорты. Гипоплазия дуги аорты. Дуктус-зависимый системный кровоток. Вторичный дефект межпредсердной перегородки. ОАП.

После установки центрального венозного доступа ребенку начата инфузия препарата простагландинов E1 (PGE1) в начальной дозе 0,005 мкг/кг/мин – с учетом наличия коарктации аорты. Через два часа после назначения PGE1 отмечается выравнивание показателей артериального давления на руках и ногах до нормальных значений.

Через 20 часов удалось отказаться от респираторной поддержки, биомеханика дыхания адекватная, ЧД 40–45 в минуту. Газообмен компенсирован. Оксигенация на руках в пределах нормы 95–97 %, на ногах несколько ниже (92–93 %), что объяснимо попаданием венозной крови из легочной артерии через ОАП в нисходящую аорту.

На третьи сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных для последующей предоперационной подготовки. Проведена компьютерная томография органов средостения с контрастированием, в результате которой подтвержден диагноз крисс-кросс сердце (рис. 9, 10, 11).

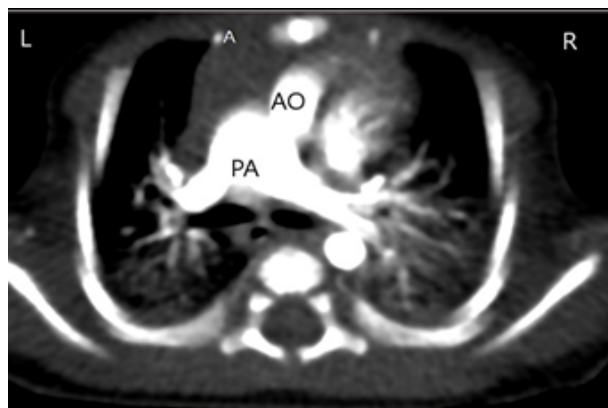


Рис. 9. КТ-ангиография. Транспозиция магистральных сосудов. Аорта лежит справа от легочной артерии. AO – аорта, PA – легочная артерия

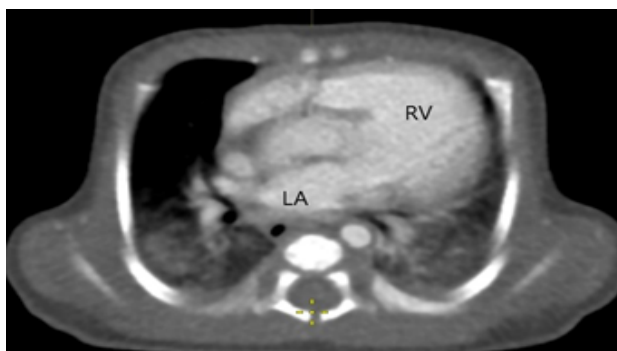


Рис. 10. КТ-ангиография. Соединение левого предсердия с правым желудочком. LA – левое предсердие, RV – правый желудочек



Рис. 11. КТ-ангиография. Соединение правого предсердия с левым желудочком. RV – правое предсердие, LV – левый желудочек

На двадцатые сутки жизни ребенок переведен в отделение детской кардиохирургии Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга. Проведено оперативное лечение: резекция коарктационного сегмента, расширенный анастомоз аорты. На тридцать пятые сутки жизни пациент М. в удовлетворительном состоянии выписан домой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Крисс-кросс сердце – это чрезвычайно редкий врожденный порок сердца, требующий тщательной, точной диагностики. По данным литературы большинство случаев с данным ВПС было диагностировано антенатально [10, 11, 12]. Из-за сложных структурных изменений и редкости встречаемости данная аномалия вызывает трудности в точной диагностике порока, что может привести к неправильному выбору хирургической тактики. В нашем случае комплекс сердечных аномалий был заподозрен на пренатальных скринингах, однако точный диагноз был установлен только после рождения.

Методом диагностики является двухмерная трансторакальная эхокардиография [7], которая и была выполнена в ближайшее время после рождения. При проведении ЭХО-КГ важно придерживаться сегментного анализа сердца, детально рассмотреть атриовентрикулярные и вентрикулоартериальные соединения [11]. Основным диагностическим критерием является невозможность одновременно визуализировать из 4-камерной позиции оба атриовентрикулярных клапана и всех камер сердца [10]. Нами был выявлен редкий тип крисс-кросс сердца, при котором предсердия косо соединяются с противоположными желудочками, отсутствует межжелудочковое сообщение, а магистральные сосуды имеют транспозиционный ход. Таким образом, кровь, попадая в правое предсердие, направляется в анатомически левый желудочек, а затем в легочную артерию. Малый круг кровообращения заканчивается в левом предсердии, далее кровь поступает в правый желудочек и аорту. Кровообращение при данном варианте является гемодинамически скорректированным, происходит нормальное перекрещивание кругов кровообращения, а оперативное лечение не требуется. Клиническая картина у таких пациентов обычно определяется не крисс-кросс аномалией, а наличием других сопутствующих пороков. У па-

циента в нашем клиническом обзоре отягчающим фактором являлось наличие предуктальной коарктации аорты, которую успешно прооперировали на первом месяце жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиницисту важно помнить, что редкие ВПС не всегда удается диагностировать антенатально, и несмотря на имеющиеся по результатам скрининга указания на наличие более распространенных пороков, реальная постнатальная картина сердца может значительно отличаться. Дополнительной слож-

ностью является дифференциальная диагностика описанного порока в связи с редким аномальным взаимным расположением анатомических структур. Детальный анализ при проведении эхокардиографии сразу после рождения позволил выявить основной диагностический маркер крисс-кросс синдрома – невозможность одновременно визуализировать все четыре камеры сердца и оба атриовентрикулярных клапана из четырехкамерной позиции. Однако именно наличие коарктации аорты явилось поводом для назначения простагландинов и определения показаний для оперативного лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sheikh AM, Kanwal A, Sattar H. Criss cross heart: A challenging diagnosis. J Pak Med Assoc 2022;72(7):1429–1431. <http://doi.org/10.47391/JPA.3162>.
2. Sidhu HS, Guleria M. Cardiac CT in criss-cross heart. BJR Case Rep 2020;7(1):20200096. <http://doi.org/10.1259/bjrcr.20200096>.
3. Freedom RM. Supero-inferior ventricles, criss-crossatrioventricular connections and the straddling atrioventricular valve. In: Neonatal Heart Disease. Springer, London. 1992. P. 667–678. http://doi.org/10.1007/978-1-4471-1814-5_39.
4. Manuel D, Ghosh G, Joseph G et al. Criss-cross heart: Transthoracic echocardiographic features. Indian Heart J 2018;70(1):71–74. <http://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.03.008>.
5. Attie F, Muñoz-Castellanos L, Ovseyevitz J et al. Crossed atrioventricular connections. Am Heart J 1980;99(2):163–172. [http://doi.org/10.1016/0002-8703\(80\)90761-9](http://doi.org/10.1016/0002-8703(80)90761-9).
6. Angelini P, Lopez A, Lufschanowski R et al. Coronary arteries in crisscross heart. Tex Heart Inst J 2003;30(3):208–213.
7. Robinson PJ, Kumpeng V, Macartney FJ. Cross sectional echocardiographic and angiographic correlation in criss cross hearts. Br Heart J 1985;54(1):61–67. <http://doi.org/10.1136/hrt.54.1.61>.
8. Araoz PA, Reddy GP, Thomson PD, Higgins CB. Images in cardiovascular medicine. Magnetic resonance angiography of Criss-Cross heart. Circulation 2002;105(4):537–538. <http://doi.org/10.1161/hc0402.100462>.
9. Youyou Y, Ruping D, Yi L, Xiangmin L. CT diagnosis of criss-cross heart. Chin J Radiol 2010;4:379–382.
10. Yang YL, Wang XF, Cheng TO et al. Echocardiographic characteristics of the criss-cross heart. Int J Cardiol 2010;140(2):133–137. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.08.039>.
11. Tsukimori K, Kitadai Y, Kan N. Prenatal diagnosis of criss-cross heart using 4-dimensional color doppler rendering. Pediatr Cardiol 2019;40(1):237–239. <http://doi.org/10.1007/s00246-018-1990-9>.
12. Anderson RH, Becker AE, Freedom RM et al. Sequential segmental analysis of congenital heart disease. Pediatr Cardiol 1984;5(4):281–287. <http://doi.org/10.1007/BF02424973>.

Сведения об авторах

В.Ю. Старков – врач ультразвуковой диагностики, врач анестезиолог-реаниматолог;
Е.В. Шестак – врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры

Information about the authors

V.Yu. Starkov – Ultrasound diagnostician, anesthesiologist;
E.V. Shestak – Anesthesiologist, department assistant

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях получено от законного представителя ребенка.

Informed consent to use the results of examination and treatment for scientific purposes was obtained from the child's legal representative.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022; одобрена после рецензирования 07.12.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 07.11.2022; approved after reviewing 07.12.2022; accepted for publication 06.02.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 96-103.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 96-103.

Обзор литературы
УДК 618.145-02
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103

ВКЛАД МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ В РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Диана Константиновна Исламиди¹, Наталья Сергеевна Белых²,
Владислав Викторович Ковалев³, Наталья Маратовна Миляева⁴

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ dishader@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>

² Nsb24@bk.ru

³ vvkovaliev55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

⁴ soneta64@rambler.ru

Аннотация

Введение. В структуре гинекологической заболеваемости внутриматочная патология занимает лидирующие позиции из-за высокой частоты встречаемости, негативного влияния на репродуктивное здоровье женщины и высокой частоты рецидивов данных заболеваний. Патология эндометрия многочисленна и включает в себя гиперплазию и полипы эндометрия, рак эндометрия, аномальные маточные кровотечения и дисменорею, эндометриоз тела матки и синдром Ашермана. Особенно актуальны патологические изменения эндометрия у женщин с репродуктивными проблемами, такие как бесплодие, привычное невынашивание и повторные попытки неудач в программах ВРТ. **Цель работы** – основываясь на данных современной отечественной и зарубежной научной литературы, оценить вклад микробиоты эндометрия в развитии патологических процессов эндометрия и определить возможные возбудители для развития данного процесса. **Материалы и методы.** Анализ и систематизация данных проводился на основе научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, e-Library за период 2010–2021 гг. Для итогового научного обзора было отобрано 65 источников. **Результаты и обсуждение.** В статье представлены данные результатов исследований роли микробиоты полости матки и ее вклад в развитие патологии эндометрия – такой как полип и гиперплазия эндометрия, аденомиоз и маточные кровотечения, бесплодие и внутриматочные синехии. Коррекция измененной микробиоты открывает новое понимание развития заболеваний матки и новые возможности терапии. **Заключение.** Многочисленные исследования микробиоты полости матки показывают ее несомненную роль в развитии патологии полости матки. Однако полученные данные весьма противоречивые. Дальнейшее исследование микробиоты матки необходимо для более глубокого понимания патогенеза патологических процессов эндометрия.

Ключевые слова: микробиота полости матки, патология полости матки, микробиом

Для цитирования: Исламиди Д.К., Белых Н.С., Ковалев В.В., Миляева Н.М. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологических процессов эндометрия. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 96-103. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>.

@ Исламиди Д.К., Белых Н.С., Ковалев В.В., Миляева Н.М., 2023

@ Islamidi D.K., Belyh N.S., Kovalev V.V., Milyaeva N.M., 2023

CONTRIBUTION OF THE UTERINE CAVITY MICROBIOTA TO THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL ENDOMETRIAL PROCESSES

Diana K. Islamidi¹, Natal'ja S. Belyh², Vladislav V. Kovalev³, Natal'ja M. Milyaeva⁴

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ dishader@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>² Nsb24@bk.ru³ vvkovalev55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>⁴ soneta64@rambler.ru**Abstract**

Introduction. In the structure of gynecological morbidity intrauterine pathology occupies a leading position because of its high frequency and negative impact on the reproductive health of a woman. Endometrial pathology is numerous and includes endometrial hyperplasia and polyps, endometrial cancer, abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea, endometriosis and Asherman's syndrome. Pathological changes of the endometrium in women with reproductive problems, such as infertility, habitual miscarriage, are particularly relevant. **The aim of the work** is to estimate the contribution of endometrial microbiota in the development of endometrial pathological processes and identify possible pathogens for the development of this process on the basis of scientific literature data. **Materials and methods.** Data analysis and systematization were performed on the basis of scientific publications in the PubMed, Google scholar, and Scopus databases for the period 2010–2021. For the final scientific review 65 sources were selected. **Results and discussion.** This article presents findings on the role of the uterine cavity microbiota and its contribution to endometrial pathology such as endometrial polyps and hyperplasia, adenomyosis and uterine bleeding, infertility and intrauterine synechiae. The correction of an altered microbiota opens up new insights into the development of uterine diseases and new therapeutic options. **Conclusion.** Numerous studies of the uterine cavity microbiota show its undoubted role in the development of uterine cavity pathology. However, the data obtained are quite contradictory. Further study of the uterine microbiota is necessary for a deeper understanding of the pathogenesis of endometrial pathological processes.

Keywords: uterine cavity microbiota, uterine cavity pathology, microbiome

For citation:

Islamidi DK, Belyh NS, Kovalev VV, Milyaeva NM. Contribution of the uterine cavity microbiota to the development of pathological endometrial processes. Ural medical journal 2023;22(1): 96-103. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>

ВВЕДЕНИЕ

Долгое время не вызывало сомнений, что верхние отделы генитального тракта являются стерильными, так как цервикальная слизь, обладающая высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и антимикробных пептидов, обеспечивала барьерный эффект [1–3]. Микробная колонизация матки считалась возможной при остром воспалительном процессе вследствие контаминации при инвазивных вмешательствах или при попадании инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [4].

В недавних исследованиях с использованием секвенирования следующего поколения (NGS) было обнаружено, что матка имеет уникальный микробный состав, и тем самым доказано, что полость матки не стерильна, но рутинное использование секвенирования следующего поколения является дорогостоящим и внедрение его в клиническую практику весьма затруднительно [5]. В то же время анализ микробиоты полости матки имеет значительные ограничения, обусловленные техническими трудностями в определении возбудителя и возможностью контаминации образцов цервикальной и вагинальной микрофлоры, но тем не менее это открывает новое направление исследований в области репродуктивной медицины [6].

В настоящее время становится все более очевидным, что микроорганизмы играют важную

роль в здоровье и благополучии человека за счет производства биоактивных молекул, формирующих здоровую микробиоту (совокупность микроорганизмов в определенном локусе), которая, в свою очередь, взаимодействует с клетками организма-хозяина, регулируя метаболизм, физиологию и иммунные функции организма-хозяина [6–9]. Но истинную роль и связь между микроорганизмами и благополучием репродуктивного тракта еще предстоит установить [6]. Эндометрий, по-видимому, является иммунологически подходящей нишей для микробиоты с ее возможным влиянием на модуляцию воспалительных и иммунных реакций [6]. Необходимо отметить, что эндометрий может показывать достаточно широкий спектр иммунных ответов. А патофизиологические эффекты микроорганизмов на эндометрий матки разнообразны: от изменения факторов транскрипции и других геномных и эпигенетических изменений и нарушения целостности барьера до воспалительного процесса и активации роста бактерий.

Но, несмотря на растущее количество публикаций в области микробного состава полости матки, вопрос остается малоизученным.

В последнее время ряд исследований продемонстрировали, что «здоровые» женщины имеют комменсальные микробные сообщества в полости матки, и что микробиом матки, по-видимому, изменен у женщин, страдающих гинекологическими

патологиями, такими как рак эндометрия, эндометриоз, аномальные маточные кровотечения, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия и бесплодие [6].

Микробиом матки «здоровых» женщин в основном изучался в качестве контрольной группы в исследованиях женщин с бесплодием и другой гинекологической патологией [10–22]. Тем не менее эти данные позволяют предположить, что комменсальные микроорганизмы могут населять верхние отделы репродуктивного тракта здоровых женщин.

Ряд зарубежных исследований показывает наличие в эндометрии резидентной микробиоты, в составе которой преобладают виды *Lactobacillus*, аналогичные микробиоте влагалища [11, 14, 19]. В то время как другие исследования, в которых материал отбирался операционным путем при гистерэктомии, где вагинальная и цервикальная контаминация сведена к минимуму, демонстрируют, что *Lactobacillus* встречается редко, и что преобладают *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Comamonadaceae* [22, 23]. Другие исследования, где проводился анализ микробиоты полости матки женщин, не живущих половой жизнью, выявили облигатных анаэробов *Jonquetella* и *Fusobacterium* вместе с *Prevotella* как преобладающих таксонов в эндометрии [6, 19, 23].

В дальнейшем мы рассмотрели связь микробиоты с патологическими процессами эндометрия.

Цель работы – основываясь на данных научной литературы, оценить вклад микробиоты эндометрия в развитие патологических процессов эндометрия и определить возможные возбудители для развития данного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ и систематизация данных проводился на основе научных публикаций в базах данных PubMed, Google scholar, Scopus, eLibrary за период 2010–2021 гг. По запросу «патология эндометрия», «микробиота матки», «хронический эндометрит», «гиперплазия эндометрия», «синехии полости матки» на русскоязычной платформе за указанный период времени было найдено 20 источников. По запросу «endometrial microbiota», «endometrial hyperplasia», «chronic endometritis», «intrauterine adhesions» и «endometrial polyps» было найдено 47 статей. Поиск осуществлялся по заголовку и аннотации. Для итогового научного обзора было отобрано 67 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиота матки при гиперплазии эндометрия

Одной из самых частых патологий репродуктивного возраста является гиперплазия эндометрия – патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения [24–33]. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний и в структуре гинекологической патологии занимают ведущее место. Они требуют особого внимания специалистов из-за высокой частоты

встречаемости данной патологии, а также возможной злокачественной трансформации. Неблагоприятной тенденцией современности является «омоложение» данной патологии, что в ряде случаев может привести к хирургическому лечению у таких пациенток с последующей утратой репродуктивной функции [25]. Согласно отечественным и зарубежным данным механизм развития ГПЭ классически рассматривался как дисгормональный процесс, с преобладанием относительного или абсолютного количества эстрогенов. Современное же представление о патогенезе ГПЭ включает множество факторов, таких как: хроническое воспаление, нарушение иммунных механизмов, генетические и эпигенетические причины. Исследования последних лет показывают, что определенную роль в развитии данного процесса может играть уникальное сообщество микроорганизмов, населяющих репродуктивный тракт, включая полость матки [24]. В последние годы появляется все больше доказательств того, что микробиота эндометрия может потенцировать развитие гиперплазии и рака эндометрия путем стимуляции пролиферации клеток эндометрия и ингибирования апоптоза, создания геномной нестабильности, потенцирования воспаления и секреции цитокинов [29, 33, 34]. В частности, в исследованиях Э.А. Казачковой с соавт. отмечено увеличение случаев гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом и ассоциация их с бактериальным вагинозом и папилломавирусной инфекцией в образцах эндометрия [33].

В исследовании Е.С. Ворошиловой с соавт. было выявлено три типа микробиоты эндометрия. Первый тип ассоциирован с преобладанием лактобацилл (более 90 % общей бактериальной массы). Второй тип – смешанный, где лактобактерии представлены до 90 % в общей бактериальной массе, а доля условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) не менее 10 %. Третий тип, где выявлено преобладание УПМ, в отсутствии лактобактерий. У пациенток с ГПЭ 2 и 3 типы микробиоты выявлялись чаще по сравнению с группой нормы, однако различия были статистически незначимы [5].

Зарубежные авторы выявили в полости матки у пациенток с простой гиперплазией эндометрия бактериальную флору. При этом анаэробная флора составляла около 30,0 % от всех выделенных микроорганизмов, среди которых преобладали грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides* spp. Среди аэробных микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности кишечная палочка и грамположительные кокки (стафилококки и стрептококки) [35]. Было показано, что у пациенток с простой гиперплазией эндометрия имеется сильная положительная связь с наличием микробной флоры половых путей и полости матки, представленной кокковой флорой, кишечной палочкой, анаэробными организмами. Это свидетельствует о наличии очага хронической инфекции и в дальнейшем будет требовать комплексного исследования и, возможно, проведения противовоспалительного лечения у такого контингента женщин [35].

Микробиота матки при полипах эндометрия

Эндоэпителиальный полип (ЭП) – образование полости матки, состоящее из желез и стромы, преимущественно, фиброзной, содержащей «клубок» толстостенных кровеносных сосудов, трактуется как результат продуктивного хронического эндометрита, что требует адекватного противовоспалительного лечения [25]. Учитывая, что большинство полипов является доброкачественными, возможна выжидательная тактика у женщин репродуктивного возраста с бессимптомным течением. Тем не менее гистерорезектоскопия является «золотым стандартом» в лечении ЭП, а роль медикаментозной терапии в лечении ЭП ограничена. Однако частота рецидива ЭП в течение 5 лет после гистерорезектоскопии по разным данным достигает 13–43 % [25, 35–38]. Возможно, инфекционный фактор играет не последнюю роль. Зарубежные исследования, в частности исследование T. El-Hamarni et al., показали увеличение количества *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Alteromonas* и *Euryarchaeota* (Archaea) и уменьшение количества *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae* в образцах эндометрия у женщин с полипами эндометрия в сравнении со здоровыми женщинами [36]. В другом исследовании R.L. Fang et al. показали, что пациентки с полипами эндометрия и в сочетании с хроническим эндометритом имели более высокие уровни *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Alteromonas* в отличие от здоровых женщин. Авторы предположили, что при нарушении функции цервикального барьера доминирующий тип лактобактерий восходящим путем попадает внутрь полости матки и, возможно, участвует в развитии полипа эндометрия [39].

Микробиота матки при раке тела матки

Рак тела матки (РТМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки, чаще имеет спорадический характер. Только в 5 % случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча [40]. Факторами риска развития патологии рассматриваются: гиперэстрогения, раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, возраст старше 55 лет, применение тамоксифена [6]. Изменения в составе микробиоты могут вносить вклад в развитие рака эндометрия путем потенцирования следующих механизмов: ингибирование апоптоза, стимуляции пролиферации, промоции геномной нестабильности [41]. Наиболее интересным механизмом развития опухолевой прогрессии при изменении микробиоты является модуляция иного иммунного ответа. Дисбиотические состояния способны изменять уровень секреции провоспалительных цитокинов и факторов роста [42–45]. Первое исследование, посвященное анализу микробиома эндометрия у пациенток с раком эндометрия, выявило иной состав микробиоты полости матки, нежели у пациенток доброкачественной патологией [46]. Авторы установили связь между *Atorobium vaginae* и *Porphyromonas somerae* и раком эндометрия [46]. Эта же группа исследователей впоследствии проанализировала риски развития рака эндометрия и подтвердила участие *Porphyromonas somerae* как наи-

более прогностически значимого микробного маркера рака эндометрия [47].

Микробиота матки при хроническом эндометрите

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани. Частота заболевания варьирует от 3 до 70–80 %, что связано с трудностями морфологической верификации диагноза и контингентом больных, а также значительной вариабельностью в числе наблюдений. Высокие показатели частоты выявлены при наличии трубно-перитонеальной формы бесплодия, при повторных неудачах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) маточного генеза – до 60 %, привычном невынашивании беременности – более 70 % [48–50].

Наиболее частыми микроорганизмами, ответственными за развитие ХЭ, являются *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* spp. и другие агенты, связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем, такие как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [48].

По данным исследования J. Wang et al., в образцах микробиоты эндометрия у пациенток в группе ХЭ отмечалось обилие *Ruminococcus* и *Clostridium*, а также снижение численности *Megamonas* и *Lactobacillus*. Аналогичные данные получены при исследовании микробиома влагалища. Количество лактобацилл составляло менее 50 % от общей бактериальной массы (ОБП) в группе пациенток с ХЭ. С уменьшением численности *Lactobacillus* количество других бактерий, таких как *Prevotella* и *Gardnerella*, во влагалище повышалось [51].

Микробиота матки при бесплодии

В настоящее время проблема бесплодия является актуальной и приоритетной в медицине. Частота бесплодного брака в различных регионах Российской Федерации достигает 17–24 %. В структуре бесплодия особое место занимает идиопатическое бесплодие, составляющее до 30 % [52–53].

Некоторые исследователи поддерживают мнение о том, что изменения в микробиоте эндометрия могут влиять на репродуктивный потенциал бесплодных пациенток и, возможно, коррекция микробного дисбиоза приведет к улучшению результатов лечения бесплодия [50, 52, 54–57]. Поэтому изучение микробиоты полости матки и ее влияния на успехи в имплантации является предметом исследований последних лет. Существует множество работ, которые показывают возможную связь микробиома эндометрия с исходами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но только одно исследование выявило статистически значимое различие в составе микробиома у пациенток с успешным результатом ВРТ и неэффективным лечением бесплодия [55]. В этом исследовании преобладание *Lactobacillus* (> 90 % всех бактерий) положительно коррелировало с имплантацией эмбриона, беременностью и коэффициентом живорождения среди бесплодных женщин, подвергшихся ЭКО [55]. В исследовании T. Hashimoto et al.

было установлено, что у пациенток с бесплодием достоверно чаще встречались дисбиотические состояния в эндометрии, классифицируемые как морфотип с доминированием не-лактобактерий, однако статистической разницы между удачами в имплантации, продолжающимися беременностями и частотой самопроизвольных выкидышей выявлено не было [54]. Известно, что имплантация – это сложный процесс, который требует согласования нескольких биологических функций на клеточном и молекулярном уровнях [58]. Технические достижения в новом геномном секвенировании позволили идентифицировать микроорганизмы на молекулярном уровне, добавив новое микробиологическое измерение к репродукции человека. Существование репродуктивной микробиоты подчеркивает важность здорового микробиома на всех этапах воспроизводства, от образования гамет до имплантации и родов, включая все участки репродуктивного тракта. Следовательно, патологические изменения микробиоты репродуктивного тракта могут быть причиной или следствием патологических состояний женского здоровья. Основываясь на сходстве микробиома нижних и верхних отделов половых путей, микробиом влагалища или шейки матки может коррелировать с микробиомом эндометрия или даже с репродуктивными исходами у пациентов. Интересно, что почти у 20 % пациентов наблюдались значительные различия между бактериальным составом образцов влагалища и эндометрия. Таким образом, анализ микробиома полости матки может служить наиболее простым маркером прогнозирования имплантации. В частности, микробиом эндометрия, по-видимому, влияет на имплантацию эмбриона и поддержание беременности, поскольку измененный микробиом эндометрия, характеризующийся низким содержанием *Lactobacillus*, был связан с неудачей имплантации и потерей беременности. В связи с этим изучаются не только микробные профили, ведущие к репродуктивному успеху или неудаче, но также и функциональные взаимодействия между сообществом микроорганизмов и их хозяином, которые имеют решающее значение для понимания роли микробиоты эндометрия в патогенезе бесплодия [47].

С клинической точки зрения, выявление дисбиоза полости матки как новой причины бесплодия открывает новые возможности коррекции флоры у пациенток с измененной микробиотой полости матки – для усовершенствования процесса лечения и персонализации терапии бесплодия [50].

Микробиота матки при внутриматочных синехиях

Внутриматочные синехии – спайки, ведущие к частичной или полной облитерации полости матки соединительной тканью. Тяжелый вид внутриматочных адгезий, который характеризуется полной облитерацией полости матки и сопровождается аменореей, называется синдромом Ашермана [59].

На сегодняшний день имеется крайне мало данных о структуре и распределении микробиоты эндометрия у пациентов с внутриматочными синехиями. T. Qiu et al. представили первое доказательство того, что микробиота эндометрия

у пациентов с внутриматочными синехиями отличалась от микробиоты пациентов с бесплодием без внутриматочных поражений. Наиболее часто встречались следующие таксономические единицы: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Lactobacillus* [55].

Микробиота матки при эндометриозе

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки. Наряду с гиперэстрогенемией, резистентностью к прогестерону, воспалительными изменениями и неоангиогенезом, в последнее время все чаще обсуждаются роль генетических мутаций и иммунного моделирования. Одной из наиболее популярных теорий возникновения эндометриоза является теория «ретроградной менструации». Рефлюкс менструальной крови может способствовать переносу и развитию эндометриоидных гетеротопий, а также распространению микроорганизмов в полость матки и созданию благоприятных условий для их роста.

Японскими учеными была предложена теория «бактериальной контаминации», вследствие которой в полость матки выделяется бактериальный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС) и Толл-подобного рецептора 4 (TLR4), способствующий воспалению в эндо- и миометрии, что является триггером к образованию эндометриоидных гетеротопий [60]. Данные этого исследования могут нести инновационные терапевтические возможности лечения заболевания.

Однако исследования микробиоты эндометрия при эндометриозе дали противоречивые результаты. В частности, C. Hernandez et al. выявили, что в образцах эндометрия у пациенток с эндометриозом чаще выявлялись следующие таксоны: *Streptococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae* при одновременном снижении доли *Lactobacillus* [61].

В исследовании J.M. Wessels et al. оценивали микробиоту эндометрия у пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом (N = 12) и его отсутствием (N = 9) с использованием секвенирования нового поколения. Авторы показали, что микробиота эндометрия женщин с эндометриозом была более разнообразной, чем в группе контроля (с тазовой болью, хирургически подтвержденным отсутствием эндометриоза). Большинство таксонов в группе эндометриоза были представлены семействами: *Actinobacteria* (грамположительные), *Oxalobacteraceae* (грамотрицательные), *Streptococcaceae* (грамположительные) и *Tepidimonas* (грамотрицательное), в то время как в группе контроля таксоны принадлежали к семейству *Burkholderiaceae* (грамотрицательные) и роду *Ralstonia* (грамотрицательные) [62]. Кроме того, обзор 28 клинических исследований на пациентах, а также 6 исследований на животных показали, что в группе пациентов с эндометриозом было выявлено более широкое бактериальное разнообразие микробиоты эндометрия, чаще встречались бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, на фоне снижения количества лактобактерий. Однако различия в дизайне этих исследований не позволили сделать однозначный вывод о влиянии

микробиоты на развитие и прогрессирование эндометриоидных гетеротопий [63].

Микробиота матки при аномальных маточных кровотечениях

Этиопатогенетические механизмы развития аномальных маточных кровотечений (АМК) изложены в классификации FIGO PALM COEIN, 2011 г. и пересмотрены в 2018 г. Если обратить внимание на категорию Е, то в ряде случаев причиной АМК может быть расстройство регуляции механизмов «гемостаза» в эндометрии на локальном уровне, в том числе и как следствие воспалительных процессов, обусловленных различными микробными сообществами. В частности, исследование выявило доминирование *Lactobacillus* вместе с

Gardnerella vaginalis, *Veillonella* spp., *Prevotella* spp. и *Sneathia* spp. в образцах эндометрия [64,65]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования микробиоты полости матки показывают ее несомненную роль в развитии патологии полости матки. Однако полученные данные весьма противоречивы. Дальнейшее исследование микробиоты матки необходимо для более глубокого понимания патогенеза патологических процессов эндометрия, улучшения диагностики и тактики лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями, для сохранения их репродуктивной функции и здоровья женщин в целом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Кулаков В.И., Адамьян Л.В. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. М., 2012. 124 с.
- Kulakov VI, Adamjan LV. Laparoscopy and hysteroscopy in gynecology and obstetrics. М., 2012. 124 p.
- Рудакова Е.Б., Куриленко Т.Ю., Давыдов В.В., Давыдов В.П. Внутриматочная патология. Клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 73 с.
- Rudakova EB, Kurilenko TJ, Davydov VV, Davydov VP. Intrauterine pathology. Clinic, hysteroscopic diagnosis and treatment: a teaching aid. М.: MEDpress-inform, 2012. 73 p.
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. Вестник Российского государственного медицинского университета 2017;2:5–13. Chaplin AV, Rebrikov DV, Boldyreva MN. The human microbiome. Bulletin of Russian State Medical University 2017;2:5–13 (In Russ.).
- Evans J, Salamonsen LA, Winship A et al. Fertile ground: Human endometrial programming and lessons in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(11):654–667. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.116>.
- Ворошилина Е.С., Зорникова Д.Л., Копосова А.В. Возможности оценки микробиоты полости матки с использованием ПЦР в реальном времени. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020;1:14–21. Voroshilina ES, Zornikova DL, Koposova AV. Possibilities of uterine cavity microbiota assessment using real-time PCR. Bulletin of Russian State Medical University 2020;1:14–21 (In Russ.).
- Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? Biomolecules 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>.
- Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure. Nat Rev Cardiol 2018;15(1):20–32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.120>.
- Cerdó T, García-Valdés L, Altmäe S et al. Role of microbiota function during early life on child's neurodevelopment. Trends Food Sci Technol 2016;57(B):273–288. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.007>.
- Power ML, Quagliari C, Schukin J. Reproductive microbiomes: a new thread in the microbial network. Reprod Sci 2017;24(11):1482–1492. <https://doi.org/10.1177/1933719117698577>.
- Kitaya K, Nagai Y, Arai W et al. Characterization of microbiota in endometrial fluid and vaginal secretions in infertile women with repeated implantation failure. Mediators Inflamm 2019;2019:4893437. <https://doi.org/10.1155/2019/4893437>.
- Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod Med Biol 2018;17(3):297–306. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>.
- Wee BA, Thomas M, Sweeney EL et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. Aust N Z J Obstet Gynaeco. 2018;58(3):341–348. <https://doi.org/10.1111/ajo.12754>.
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
- Liu Y, Ko EY-L, Wong KK-W et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. Fertil Steril 2019;112:707, 707–717.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>.
- Fang R-L, Chen L-X, Shu W-S et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res 2016;8(3):1581–1592.
- Hernandes C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. Diagnostics (Basel) 2020;10(3):163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163>.
- Cregger MA, Lenz K, Leary E et al. Reproductive microbiomes: using the microbiome as a novel diagnostic tool for endometriosis. Reprod Immunol Open Access 2017;2(3):36. <https://doi.org/10.21767/2476-1974.100036>.
- Khan KN, Fujishita A, Masumoto H et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;199:69–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>.
- Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. Antonie van Leeuwenhoek 2018;111(6):933–943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0992-6>.
- Chen C, Song X, Wei W et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.
- Winters AD, Romero R, Gervasi MT et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? Sci Rep 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>.
- Miles S, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Fertil Steril 2017;107(3):813–820. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028>.

23. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение 2018;2(10):14–16.
Dobrokhotova YuE, Yakubova KK. Reproductive tract microbiota and hyperplastic processes of endometrium (literature review). RMJ. Medical Review 2018;2(10):14–16.
24. Гиперплазия эндометрия. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения РФ. 2021. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения: 21.10.2022). Endometrial hyperplasia. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (in Russ.). URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology.
25. Подгорная А.С., Захарко А.Ю., Шibaева Н.Н. с соавт. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы : практическое пособие для врачей. Гомель : ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»; 2018. 30 с. URL: https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2018-12.pdf (дата обращения: 21.10.2022). Podgornaja AS, Zaharko Aju, Shibaeva NN et al. Endometrial proliferative processes: current state of the problem : a practical guide for physicians. Gomel : GU «RNPC RM i JeCh»; 2018. 30 p. (In Russ.). URL: https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2018-12.pdf
26. Гилевич-Родкина И.В. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия у женщин, перенесших ЭКО: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2019. 144 с. Gilevich-Rodkina IV. Prevention of endometrial hyperplastic processes in women undergoing IVF: Ph. D. in medical sciences. Samara, 2019. 144 p. (In Russ.).
27. Grigorenko AN, Gordijchuk AB. Endometrial hyperplasia: there are more questions than answers. Reproductive Endocrinology 2017;3(35):31–43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.31-43>.
28. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология 2019;4:66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology 2019;4:66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
29. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update 2017;23(2):232–254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
30. Суходоло И.В., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия. Сибирский онкологический журнал 2007;S1:169–170. Suhodolo IV, Chernyshova AL, Kolomiec LA, Krickaja NG. Apudocytes in proliferative processes of the endometrium. Siberian Journal of Oncology = Sibirskij onkologicheskij zhurnal 2007;S1:169–170 (In Russ.).
31. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М. : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. 112 с. Dobrokhotova JuE, Saprykina LV. Endometrial Hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group, 2021. 112 p.
32. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение 2016;3(13):46–58. Orazov MR. Discussion issues in the management of patients with endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training = Akusherstvo i ginekologija. Novosti. Mnenija. Obuchenie 2016;3(13):46–58. (In Russ.).
33. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинкоморфологические особенности. Уральский медицинский журнал 2020;3(186):36–41. Kazachkova EA, Zatzvornickaja AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL. Endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis: clinico-morphological features. Ural Medical Journal 2020;3(186):36–41.
34. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO et al. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. J Med Life 2019;12(3):266–270. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0074>.
35. Hamani Y, Eldar I, Sela HY et al. The clinical significance of small endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(2):497–500. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.011>.
36. El-Hamarnah T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M et al. Cellular immune environment in endometrial polyps. Fertil Steril 2013;100(5):1364–1372. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.050>.
37. Paradisi R, Rossi S, Scifo M. et al. Recurrence of endometrial polyps. Gynecol Obstet Invest 2014;78(1):26–32. <https://doi.org/10.1159/000362646>.
38. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. Ann N Y Acad Sci 2007;1101:1–20. <https://doi.org/10.1196/annals.1389.032>.
39. Fang RL, Chen LX, Shu WS et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res 2016;8(3):1581–1592.
40. Рак тела матки и саркомы матки. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2021. URL: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-tela-matki_pr2018.pdf (дата обращения – 21.10.2022). Cancer of the uterine body and uterine sarcomas. Association of Oncologists of Russia. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (In Russ.). URL: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-tela-matki_pr2018.pdf.
41. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? Front Immunol 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>.
42. Garcia-Grau I, Simon C, Moreno I. Uterine microbiome—low biomass and high expectations. Biol Reprod 2019;101(6):1102–1114. <https://doi.org/10.1093/biolre/iyy257>.
43. Shahanavaj K, Gil-Bazo I, Castiglia M et al. Cancer and the microbiome: potential applications as new tumor biomarker. Expert Rev Anticancer Ther 2015;15(3):317–330. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.992785>.
44. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM et al. The human microbiome and cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2017; 10(4):226–234. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249>.
45. Chase D, Goulder A, Zenhausern F et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. Gynecol Oncol 2015;138(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>.
46. Walther-Antônio MRS, Chen J, Multinu F et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. Genome Med 2016;8(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.
47. Walsh DM, Hokenstad AN, Chen J et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECBiome). Sci Rep 2019;9(1):19213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8>.
48. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. PLoS One 2014;9(2):e88354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088354>.

49. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
50. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril* 2018;110(3):337–343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.041>.
51. Wang J, Li Ah, Ma X et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun* 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>.
52. Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2017;2(4):14–21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21>. Darzhaev ZJu, Atalyan AV, Rinchindorzhieva MP, Suturina LV. Prevalence of female infertility among urban and rural population in Buryat republic. *Fundamental and Clinical Medicine* 2017;2(4):14–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21>.
53. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. с соавт. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2014;4(98):54–58/Frolova NI, Belokrinickaya TE, Anohova LI et al. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in Zabaykalsky district. *Bulletin VSNC SO RAMN = Bjulleten' VSNC SO RAMN* 2014;4(98):54–58 (In Russ.).
54. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2471–2479. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>.
55. Qiu T, Liu L, Zhou H et al. Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing. *Ann Transl Med* 2021;9(3):195. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2813>.
56. Franasia JM, Scott Jr. RT. Introduction: Microbiome in human reproduction. *Fertil Steril* 2015;104(6):1341–1343. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.021>.
57. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.
58. Jasović V, Jasović-Siveska E. Success rate of intrauterine insemination in patients with unknown infertility. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(4):301–307. <https://doi.org/10.2298/vsp1204301j>.
59. Ключаров И.В., Хасанов А.А. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях. *Практическая медицина* 2012;8–1(64):94–95. Klyucharov IV, Hasanov AA. Surgical micro hysteroscopy at intrauterine adhesions. *Practical Medicine = Prakticheskaja medicina* 2012;8–1(64):94–95. (In Russ.).
60. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol* 2018;17(2):125–133. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12083>.
61. Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(3):163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163>.
62. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA et al. Endometrial microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci Rep* 2021;11(1):18877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3>.
63. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update* 2021;28(1):92–131. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035>.
64. Петренко Е.В. Классификация FIGO PALM–COEIN. 3 турботою про Жінку 2013;8(47). <https://extempore.info/component/content/article/9-joornal/877-klassifikatsiya-figo-palm-coein.html?Itemid=141> (дата обращения: 21.10.2022). Petrenko EV. Classification of FIGO PALM–COEIN. 2013;8(47). Z turbotoju pro Zhinku. 2013;8(47). (In Russ.). <https://extempore.info/component/content/article/9-joornal/877-klassifikatsiya-figo-palm-coein.html?Itemid=141>.
65. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie van Leeuwenhoek* 2018;111(6):933–943. <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0992-6>.

Сведения об авторах

Д.К. Исламиди – кандидат медицинских наук;
 Н.С. Бельх – аспирант;
 В.В. Ковалев – доктор медицинских наук,
 профессор;
 Н.М. Милаева – доктор медицинских наук

Information about the authors

D.K. Islamidi – Ph.D. in medicine;
 N.S. Belyh – Postgraduate student;
 V.V. Kovalev – Doctor of Science (Medicine),
 Professor;
 N.M. Milyaeva – Doctor of Science (Medicine)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 26.07.2022; одобрена после рецензирования 21.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 26.07.2022; approved after reviewing 21.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ПОСТКОВИДНЫЙ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ СИНДРОМ И СВЯЗЬ COVID-19 С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Л. А. Камышникова¹, Д. С. Писанкина², А. Н. Паюдис³, Ю. С. Павлова⁴, О. А. Болховитина⁵

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

¹ kamyshnikova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

² 1300161@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3106-8900>

³ payudis@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3456-4782>

⁴ pavlova_yus@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9958-2917>

⁵ bolkhovitina_o@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8331-6873>

Аннотация

Введение. После возникновения пандемии COVID-19 появилось большое количество данных по разнообразию постковидной симптоматики, в том числе наличию мышечно-суставного синдрома. **Цель работы** – анализ современных литературных данных по распространенности мышечно-суставного синдрома и изучению связи перенесенной коронавирусной инфекции с развитием ревматоидного артрита. **Материалы и методы.** Проведен поиск статей в наукометрических базах PubMed, Medline, Google Scholar (2020–2022 гг.) по ключевым словам: post-covid syndrome, muscular articular syndrome или muscle and joint pain, COVID-19, SARS-CoV-2, rheumatoid arthritis. Найдено 622 статьи, в которых эти слова встречались в тексте. Далее 497 статей были исключены как несоответствующие теме исследования. При изучении оставшихся статей особое внимание уделялось появлению мышечно-суставного синдрома после перенесенной инфекции COVID-19 и наличию связи с ревматоидным артритом. **Результаты и обсуждение.** Имеются работы с описанием мышечно-суставного болевого синдрома и случаев появления антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) после перенесенного COVID-19, что косвенно может свидетельствовать о развитии ревматоидного артрита у этих больных. Исследования отражают повышение аутореактивности иммунной системы организма при COVID-19, заключающееся в повышении титров антинуклеарных антител, антикардиолипидных антител, АЦЦП, ревматоидного фактора. В ряде статей представлены результаты связи между заражением COVID-19 и появлением или обострением ревматоидного артрита. Обсуждается несколько механизмов, предполагаемо приводящим к возникновению постковидного ревматоидного артрита: индукция коронавирусом избыточного синтеза ангиотензина II, который повышает экспрессию воспалительных цитокинов, хемокинов и продукцию активных форм кислорода; активация провоспалительных субпопуляций Т-клеток; активация Toll-подобного рецептора-7 синовиальных оболочек, инициирующего воспалительный ответ; «цитокиновый шторм». **Заключение.** Выявлен большой процент (от 15 до 47,7 %) случаев возникновения мышечно-суставного поражения после перенесенного COVID-19. В ряде статей отражена связь между заражением COVID-19 и появлением или обострением ревматоидного артрита, однако по данному вопросу еще продолжают обсуждаться, что диктует необходимость проведения крупномасштабных исследований, специально посвященных изучению данной связи.

Ключевые слова: постковидный синдром, мышечно-суставное поражение, COVID-19, SARS-CoV-2, ревматоидный артрит

Для цитирования: Камышникова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н. с соавт. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 104-110. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-104-110>.

@ Камышникова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н., Павлова Ю.С., Болховитина О.А., 2023
@ Kamyshnikova L.A., Pisankina D.S., Payudis A.N., Pavlova Yu.S., Bolkhovitina O.A., 2023

POST-COVID MUSCULO-ARTICULAR SYNDROME AND COVID-19 ASSOCIATION WITH RHEUMATOID ARTHRITISL. A. Kamyshnikova¹, D. S. Pisankina², A. N. Payudis³, Yu. S. Pavlova⁴, O. A. Bolkhovitinina⁵

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

¹ kamyshnikova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>² 1300161@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3106-8900>³ payudis@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3456-4782>⁴ pavlova_yus@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9958-2917>⁵ bolkhovitinina_o@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8331-6873>**Abstract**

Introduction. Since the COVID-19 pandemic, there has been a great deal of evidence for a variety of post-COVID symptoms, including the presence of a musculo-articular syndrome. **The aim of the study** was to analyze the current literature data on the prevalence of musculo-articular syndrome and to study the association of coronavirus infection with the development of rheumatoid arthritis. **Materials and methods.** We searched PubMed, Medline, and Google Scholar (2020-2022) for articles using the following keywords: post-covid syndrome, muscular articular syndrome or muscle and joint pain, COVID-19, SARS-CoV-2, rheumatoid arthritis. We found 622 articles in which these words appeared in the text of the article. Further, 497 articles were excluded as irrelevant to the topic of the study. During the study of the remaining articles, special attention was paid to the occurrence of musculo-articular syndrome after COVID-19 infection and the association with rheumatoid arthritis. **Results and discussion.** There are studies describing musculo-articular pain syndrome and cases of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) after COVID-19, which may indirectly indicate the development of rheumatoid arthritis in these patients. Studies reflect the increased autoreactivity of the immune system in COVID-19, consisting in increased titers of antinuclear antibodies, anti-cardiolipin antibodies, ACCP, and rheumatoid factor. A number of articles have presented results on the association between COVID-19 infection and the appearance, or exacerbation, of rheumatoid arthritis. Several mechanisms are discussed, presumably leading to the occurrence of post-COVID rheumatoid arthritis: induction by coronavirus of excess synthesis of angiotensin II, which increases the expression of inflammatory cytokines, chemokines and production of reactive oxygen species; activation of proinflammatory T-cell subpopulations; activation of Toll-like receptor-7 synovial membrane triggering the inflammatory response; "cytokine storm". **Conclusion.** A high percentage (from 15 to 47.7 %) of cases of musculo-articular lesions after COVID-19 infection has been identified. A number of articles have reported an association between COVID-19 infection and the onset, or exacerbation, of rheumatoid arthritis, but the issue is still under discussion, which necessitates large-scale studies specifically devoted to examining this association.

Keywords: post-covid syndrome, muscular articular syndrome, COVID-19, SARS-CoV-2, rheumatoid arthritis

For citation:

Kamyshnikova LA, Pisankina DS, Payudis AN et al. Post-COVID musculo-articular syndrome and COVID-19 association with rheumatoid arthritis. Ural medical journal 2023;22(1): 104-110. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-104-110>

ВВЕДЕНИЕ

Клинические проявления коронавирусной инфекции (COVID-19) разнообразны и поражают дыхательную, желудочно-кишечную, сердечно-сосудистую, неврологическую и опорно-двигательную системы [1]. Мышечная боль (миалгия) является распространенным симптомом, испытываемым пациентами с COVID-19, с оценочной распространенностью от 15 до 25 %, как во время острой фазы [2, 3, 4], так и спустя месяцы после заболевания [5, 6]. В исследовании J. Lechien 417 пациентов с COVID-19 из 12 европейских больниц у 246 (59 %) обнаружили миалгию, у 129 (31 %) – артралгию [7]. Потенциальные последствия скелетно-мышечных болевых симптомов, связанных с COVID-19, не совсем понятны и предполагают гетерогенный физиологический процесс [8].

Один из крупнейших метаанализов, включающий изучение статей, опубликованных до ноября 2021 года, показал, что общие остаточные симптомы через год после заражения COVID-19 включали утомляемость/слабость (28 %), одышку (18 %), мышечно-суставной синдром (26 %), депрессию (23 %), тревогу (22 %), потерю памяти (19 %), трудности с концентрацией внимания (18 %) и бессонницу (12 %) [9]. Примечательно, что только отдельные статьи представляют результаты по постковидным болям, крупные эпидемиологические исследования, специально посвященные пост-ковидным мышечно-суставным поражениям, отсутствуют [10].

Появляется все больше доказательств того, что коронавирусная болезнь может приводить к изменениям иммунной системы с развитием аутоиммунных явлений. Последствия этой иммунной

дисрегуляции варьируются от продукции аутоантител до возникновения ревматического аутоиммунного заболевания [11, 12]. Необходимы дополнительные исследования для выявления связи между SARS-CoV-2 и ревматоидным артритом, чтобы эти знания можно было использовать для ранней диагностики и наиболее подходящего лечения.

Цель работы – анализ современных литературных данных по распространенности мышечно-суставного синдрома и изучению связи развития ревматоидного артрита с перенесенной коронавирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск статей в наукометрических базах PubMed, Medline, Google Scholar (2020–2022 гг.) по ключевым словам: post-covid syndrome, muscular articular syndrome или muscle and joint pain, COVID-19, SARS-CoV-2, rheumatoid arthritis. Найдено 622 статьи, в которых эти слова встречались в тексте. Далее 497 статей были исключены как несоответствующие теме исследования. При изучении оставшихся статей особое внимание уделяли появлению мышечно-суставного синдрома после перенесенной инфекции COVID-19 и изучению наличия связи этого заболевания с ревматоидным и артритом. В связи с коротким постковидным периодом мы не нашли опубликованных эпидемиологических данных по распространенности ревматоидного артрита (РА), ассоциированного с COVID-19 инфекцией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению С. Fernández-de-las-Peñas с соавт., увеличение жалоб на суставно-мышечную боль может быть следствием трех причин: 1) увеличение числа людей, у которых суставно-мышечная боль возникла de novo как последствие перенесенной коронавирусной инфекции; 2) обострение суставно-мышечной боли у инфицированных больных с ранее существовавшими заболеваниями; 3) обострение существующих мышечно-суставных поражений у неинфицированных людей за счет окружающих факторов, связанных с пандемией (изоляция, стресс и др.), уменьшающих двигательную активность, приводящих к повышению веса [13, 14]. Мы подробнее остановимся только на первых двух причинах.

В нескольких исследованиях изучена частота и локализация болевых симптомов опорно-двигательного аппарата спустя 3–10 месяцев после выписки из больницы. В расширенном когортном исследовании пациентов в возрасте от 18 до 70 лет после госпитализации по поводу COVID-19 проведено два телефонных опроса через три и шесть месяцев у 285 человек. Через три месяца у 40,6 % больных была жалоба на миалгию, у 39,2 % – на боль в суставах, через шесть месяцев у 18,6 % – на боль в суставах, у 15,1 % – миалгия [15]. Gonzalez-Hermosillo et al. сообщили, что через полгода из изученных 130 выживших после ковидной пневмонии 43,8 % имели боль в суставах, 36,2 % – мышечную боль [16]. Fortini et al. обследовали 59 выживших после COVID-19 пневмонии в среднем через 123 дня после выписки из стационара и об-

наружили, что у 8,5 % больных сохранялась боль в суставах и у 8,5 % – миалгия [17].

В многоцентровом когортном исследовании, включающем пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 в пяти больницах Мадрида, из 1969 набранных пациентов 887 (45,1 %) человек сообщили о скелетно-мышечной боли после COVID-19 через 8 месяцев после выписки из больницы, при этом у большинства пациентов (74,9 %) эта боль развивалась впервые, у 25,1 % выявили обострение предшествующих болей после COVID-19 [18]. В другом исследовании это соотношение составило 80 и 20 % соответственно [13]. Также была исследована сила болевого синдрома, при этом 68 % исследуемых испытывали умеренную боль, 18 % – слабую и 13 % – сильную [19]. Авторы связывают болевую симптоматику с разными механизмами ее появления: недостаточностью механизмов иммунной регуляции, повышением возбудимости нервной системы, различиями в экспрессии ферментов и рецепторов, гиперсекрецией провоспалительных цитокинов [20–22].

Кроме того, обнаружена связь между частотой и распространенностью суставно-мышечных болей и вариантом SARS-CoV-2, тем самым вариантом вируса, который был вначале пандемии (исторический) и вызывал чаще более сильные и генерализованные боли (47,7 %), чем альфа (38,3 %) и дельта (41 %) варианты [13]. Факторами риска возникновения мышечно-суставного синдрома, по мнению разных авторов, являются: женский пол, наличие болей в период болезни COVID, степень тяжести заболевания, госпитализация, высокий индекс массы тела, безработица и др. [23–27]. В другом исследовании к этим факторам добавляют наличие головной боли в острой фазе COVID-19, а также количество дней, проведенных в стационаре [18].

Таким образом, выявлен большой процент случаев возникновения мышечно-суставного поражения после перенесенного COVID-19 (15–47,7 %), при этом у большинства пациентов (от 74,9 до 80 %) мышечно-суставное поражение развивалось впервые. Это диктует необходимость проведения крупных эпидемиологических исследований для уточнения особенностей и профилактики данного поражения.

В систематическом обзоре проведенном А.Е. Gracia-Ramos et al. были изучены варианты аутоиммунных заболеваний, впервые возникших после перенесенного COVID-19, таких как васкулит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Гийена-Барре, иммунная тромбоцитопения, саркоидоз и др. Ревматоидный артрит при этом являлся самым частым аутоиммунным заболеванием среди описанных у данных пациентов [11]. Эти результаты подчеркивают потенциальный спектр системных и ревматических аутоиммунных заболеваний, которые могут быть спровоцированы инфекцией SARS-CoV-2.

В исследовании Н.Р. Sapkota выявлена связь между заражением COVID-19 и повышением до порогового уровня таких антител, как антинуклеарные антитела (АНА), антикардиолипиновые антитела (аКЛ), антитела к циклическому цитруллинному пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор, что доказывает влияние COVID-19 на ау-

тореактивность иммунной системы организма. Данные антитела были недолговечны и исчезали после выздоровления, однако обнаружение высокого титра АЦЦП может являться фактором риска дальнейшего развития ревматоидного артрита и требует наблюдения за пациентом [28]. В исследовании Holger Lingel для оценки долгосрочного воздействия инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему авторы провели проспективное исследование у 80 лиц, ранее инфицированных SARS-CoV-2, и выявили, что уровни АЦЦП и РА были значительно ($p = 0,035$) повышены у реконвалесцентов после SARS-CoV-2 по сравнению со здоровыми. Повышенный уровень АЦЦП все еще обнаруживался через 4–8 месяцев после болезни, даже после легкого течения COVID-19 [29]. В настоящее время неизвестно, как долго эти аутоантитела сохраняются после выздоровления и какую патогенную роль они играют при длительном COVID [30]. Есть работы, в которых тоже описаны случаи повышенного уровня АЦЦП после перенесенного COVID-19, при этом в одних случаях антитела не изучались до заболевания коронавирусной инфекцией, а в других были отрицательными, что косвенно может указывать на связь между перенесенным COVID-19 и возможным дебютом ревматоидного артрита в постковидный период [31, 32], хотя это предположение требует серьезной доказательной базы. Показано, что 61 пациент при самом заболевании COVID-19 имел положительный результат АЦЦП, определенный с помощью иммуноферментного анализа, а через пять недель после госпитализации ни один из них не дал положительного результата на АЦЦП, за исключением двух пациентов, у которых и ранее был диагностирован АЦЦП-положительный РА [33]. По мнению Ч.Т. Баймухамедова с соавт., COVID-19 может демаскировать ранее не диагностированный РА или вызвать заболевание *de novo* [32].

Таким образом, в ряде изученных нами источников литературы COVID-19 способствует выработке АЦЦП и ревматоидного фактора, которые сохраняются у некоторых больных и после заболевания, что косвенно является фактором риска дальнейшего развития у них ревматоидного артрита и нуждается в дальнейших клинических исследованиях.

Обсуждается несколько механизмов, предполагается приводящих к возникновению постковидного ревматоидного артрита: а) индукция коронавируса избыточного синтеза ангиотензина II, который приводит к синовиальной гиперплазии путем активации своих рецепторов, расположенных на синовиальной оболочке. Ангиотензин II также повышает экспрессию воспалительных цитокинов, хемокинов и продукцию активных форм кислорода; б) активация провоспалительных субпопуляций Т-клеток; в) активация Toll-подобного рецептора-7 синовиальных оболочек, инициирующего воспалительный ответ; г) «цитокиновый шторм» [34]. В дополнение к этому в настоящий момент изучаются генетические факторы [35]. У лиц с генетической предрасположенностью к РА инфицирование SARS-CoV-2 может инициировать развитие РА [34].

Как было упомянуто ранее, после перенесенной коронавирусной инфекции может обостриться существующий ревматоидный артрит либо

появиться *de novo*. В клинической картине у таких больных преобладали артралгии (64 %) с поражением в основном коленных, голеностопных и плечевых суставов и миалгии (69 %) с преимущественным поражением мышц голени и плеча [36]. При этом пациенты с уже поставленным диагнозом РА до или во время инфицирования COVID-19 тяжелее переносили ковид-ассоциированное заболевание с появлением новых или усилением имеющихся болей, а также имели существенно более высокий риск появления у них мышечно-суставного постковидного синдрома по сравнению с людьми, не имеющих диагноза «ревматоидный артрит» [37, 38].

По данным нескольких исследований лечение противоревматическими препаратами, модифицирующими заболевание, и глюкокортикоидами показало хорошие результаты [39–41]. В других работах рекомендуют применять глюкокортикоиды с осторожностью в связи с увеличением риска рецидива COVID-19 или присоединения сопутствующей инфекции [34, 42]. Не менее важной терапией является реабилитационная программа, включающая адекватные физические нагрузки, контроль веса и психотерапия [43–45]. Также идут споры по поводу выбора терапии ревматоидного артрита с учетом перенесенного COVID-19 и особенностей течения заболевания у каждого конкретного больного [46, 47].

Подвергается сомнению зависимость большого процента случаев артритов от предшествующей коронавирусной инфекции, предполагая это случайной находкой существовавшего и обострившегося ранее заболевания либо совпадением в возникновении заболевания суставов в период после перенесенного COVID-19 [48, 49].

В связи с этим необходимо тщательно обследовать пациента, обратившегося с симптомами артралгии или миалгии: собрать клинический анамнез (дату появления болей, их тип, локализацию, продолжительность, изменение при нагрузке и отдыхе) и провести дополнительное лабораторное обследование (АЦЦП, ревматоидные факторы, для дифференциальной диагностики – мочевую кислоту, протеинограмму, антинуклеарные антитела и др.) и расширенные инструментальные обследования [50, 51].

Исходя из вышеперечисленного, пациенты с ранее существующими хроническими суставными заболеваниями, а также пациенты, у которых развивается впервые постковидное мышечно-суставное поражение, должны проходить тщательное лабораторное и клиническое обследование и иметь персональный врачебный подход исходя из клинической картины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен большой процент (от 15 до 47,7 %) случаев возникновения мышечно-суставного поражения после перенесенного COVID-19, при этом у большинства пациентов (от 74,9 до 80 %) мышечно-суставное поражение развивалось впервые. В ряде статей была выявлена связь между заражением COVID-19 и появлением или обострением ревматоидного артрита, однако по данному вопросу еще продолжают обсуждаться, что диктует необходимость проведения крупномасштабных исследований, специально посвященных изучению данной связи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM et al. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: an analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med* 2020;9(11):3488. <https://doi.org/10.3390/jcm9113488>.
- Abdullahi A, Candan SA, Abba MA et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2020;11:687. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00687>.
- Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol* 2020;4:65. <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00165-0>.
- Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A et al. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101653. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101653>.
- Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2022;163(7):1220–1231. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002496>.
- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J et al. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res* 2020;15(1):178. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01702-w>.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- McFarland AJ, Yousuf MS, Shiers S, Price TJ. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain Rep* 2021;6(1):e885. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000885>.
- Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens* 2022;11(2):269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>.
- Alonso-Matielo H, da Silva Oliveira VR, de Oliveira VT, Dale CS. Pain in COVID era. *Front Physiol* 2021;12:624154. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.624154>.
- Gracia-Ramos AE, Martín-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells* 2021;10(12):3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>.
- Bogdanova-Petrova S, Georgiev T, Dimitrov S et al. Musculoskeletal pain as a part of the rheumatic spectrum in Covid-19. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1688–1689. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.3715>.
- Fernández-de-las-Peñas C, Cancela-Cilleruelo I, Moro-López-Menchero P et al. Prevalence of musculoskeletal post-COVID pain in hospitalized COVID-19 survivors depending on infection with the historical, Alpha or Delta SARS-CoV-2 variant. *Biomedicines* 2022;10(8):1951. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081951>.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Parás-Bravo P, Ferrer-Pargada D et al. Sensitization symptoms are associated with psychological and cognitive variables in COVID-19 survivors exhibiting post-COVID pain. *Pain Pract* 2022;10.1111:13146. <https://doi.org/10.1111/papr.13146>.
- Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol* 2022;41(1):289–296. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05942-x>.
- González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA et al. Post-Acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci* 2021;11(6):760. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060760>.
- Fortini A, Torrigiani A, Sbaragli S et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3-6 months from hospital discharge. *Infection* 2021;49(5):1007–1015. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01638-1>.
- Fernández-de-Las-Peñas C, de-la-Llave-Rincón AI, Ortega-Santiago R et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain* 2022;163(9):e989–e996. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002564>.
- Ершов В.Е., Кривова А.В., Захаров В.П., Шаров А.Н. Идентификация постковидного артрита в амбулаторной практике // V Международный конгресс ассоциации ревматологов: тезисы докладов конгресса. 2021. С. 48–50. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46590673_11477334.pdf.
- Ershov VE, Krivova AV, Zaharov VP, Sharov AN. Identification of postcoccclusive arthritis in outpatient practice // V International Congress of the Association of Rheumoorthopedists: Abstracts of the Congress. 2021. pp. 48–50. (In Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46590673_11477334.pdf.
- Khoja O, Passadouro BS, Mulvey M et al. Clinical characteristics and mechanisms of musculoskeletal pain in long COVID. *J Pain Res* 2022;15:1729–1748. <https://doi.org/10.2147/JPR.S365026>.
- Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M et al. Persistent autoimmune activation and proinflammatory state in post-coronavirus disease 2019 syndrome. *J Infect Dis* 2022;225(12):2155–2162. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac017>.
- Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines (Basel)* 2021;9(5):497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>.
- Ghosh J, Piroth L, Epaulard O et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(7):1041.e1–1041.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.012>.
- Peghin M, Palese A, Venturini M et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(10):1507–1513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>.
- Ali M, Bonna AS, Sarkar AS, Islam A. Is coronavirus infection associated with musculoskeletal health complaints? Results from a comprehensive case-control study. *J Prim Care Community Health* 2022;13:21501319221114259. <https://doi.org/10.1177/21501319221114259>.
- Azadvari M, Haghparast A, Nakhostin-Ansari A et al. Musculoskeletal symptoms in patients with long COVID: A cross-sectional study on Iranian patients. *Heliyon* 2022;8(8):e10148. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10148>.
- Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA et al. Post-COVID-19 arthritis: is it hyperinflammation or autoimmunity? *Eur Cytokine Netw* 2021;32(4):83–88. <https://doi.org/10.1684/ecn.2021.0471>.
- Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective – a narrative review. *Clin Rheumatol* 2022;41(2):337–348. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-06001-1>.

29. Lingel H, Meltendorf S, Billing U et al. Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected individuals. *J Autoimmun* 2021;122:102682. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102682>.
30. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2021;21(4):245–256. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>.
31. Perrot L, Hemon M, Busnel JM et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol* 2021;3(1):e6–e8. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30396-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30396-9).
32. Баймухамедов Ч.Т., Ботабекова А.К., Досыбаева Г.Н., Махмудов Ш.А. Ревматоидный артрит и постковидный синдром. Научно-практическая ревматология 2022;60(3):276–279. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-276-279>.
33. Baimukhamedov CT, Botabekova AK, Dossybayeva GN, Makhmudov SA. Rheumatoid arthritis and post-COVID-19 syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2022;60(3):276–279 (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-276-279>.
34. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis* 2021;80(8):1096–1098. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219859>.
35. Tripathy A, Swain N, Gupta B. The COVID-19 pandemic: an increased risk of rheumatoid arthritis. *Future Virol* 2021;16(6):431–442. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0393>.
36. Liu J, Wu P, Gao F et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol* 2010;84(22):11849–11857. <https://doi.org/10.1128/JVI.01464-10>.
37. Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol* 2022;41(1):289–296. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05942-x>.
38. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). Медицинский Совет 2022;16(2):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113>.
39. Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Post covid syndrome and rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis (own data). *Medical Council = Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):108–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113>.
40. Shamsutdinova N, Lapshina S, Mukhamadiyeva V et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis who underwent COVID-19 in the republic of Tatarstan. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):1704. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.4954>.
41. Metyas S, Chen C, Aung T et al. Rheumatologic manifestations of post SARS-CoV-2 infection: a case series. *Curr Rheumatol Rev* 2022;18(4):346–351. <https://doi.org/10.2174/1573397118666220211155716>.
42. Slouma M, Mhemli T, Abbas M et al. Rheumatoid arthritis occurring after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: case based review. *Egypt Rheumatol* 2022;44(3):275–278. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2022.03.001>.
43. Deeb M, Moloney PB, McCarthy G et al. Inflammatory arthritis post Covid-19 infection. *Ir Med J* 2022;115(1):525.
44. Conway R, König MF, Graef ER et al. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl Res* 2021;232:49–59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.010>.
45. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. Доктор.Ру 2021;20(7):7–11. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11>.
46. Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Chronic Musculoskeletal Pain Associated with a Previous SARS-CoV-2 Infection. *Doctor. Ru* 2021; 20(7): 7–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11>.
47. Brady SM, Fenton SAM, Metsios GS et al. Different types of physical activity are positively associated with indicators of mental health and psychological wellbeing in rheumatoid arthritis during COVID-19. *Rheumatol Int* 2021;41(2):335–344. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04751-w>.
48. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am* 2020;102(14):1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>.
49. Dewanjee S, Kandimalla R, Kalra RS et al. COVID-19 and rheumatoid arthritis crosstalk: emerging association, therapeutic options and challenges. *Cells* 2021;10(12):3291. <https://doi.org/10.3390/cells10123291>.
50. Ершов В.Е., Кривова А.В., Захаров В.П., Быстров С.В. Опыт применения системного глюкокортикостероида в качестве стартовой терапии постковидного артрита в амбулаторной практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(5):252–256. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-252-256>.
51. Yershov VE, Krivova AV, Zakharov VP, Bystrov SV. Experience of using a systemic glucocorticosteroid as an initial therapy for post-COVID-19 arthritis in outpatient practice. *Russian Medical Inquiry* 2021;5(5):252–256 (in Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-252-256>.
52. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit E. Palindromic rheumatism following COVID-19 infection evolved to rheumatoid arthritis after COVID-19 reinfection. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(6):1410–1412. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/phkldf>.
53. Safar TS, Katay KB, Khamis RH. Rheumatoid arthritis onset after COVID-19 infection: a case report. *Int J Res Med Sci* 2021;9(12):3713. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20214726>.
54. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L et al. Long Covid-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(8):4350. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084350>.
55. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020;2(11):e655–e657. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30348-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30348-9).

Сведения об авторах

Людмила Александровна Камышникова – кандидат медицинских наук, доцент;
 Дарья Сергеевна Писанкина – студент;
 Алексей Николаевич Паюдис – аспирант;
 Юлия Станиславовна Павлова – аспирант;
 Ольга Александровна Болховитина – кандидат медицинских наук

Information about the authors

Lyudmila A. Kamyshnikova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
 Darya S. Pisankina – Student;
 Aleksey N. Payudis – Postgraduate student;
 Yuliya S. Pavlova – Postgraduate student;
 Olga A. Bolkhovitina – Ph.D. in medicine

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.
Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 21.09.2022; одобрена после рецензирования 17.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.
The article was submitted 21.09.2022; approved after reviewing 17.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С. Б. Антонова¹, М. А. Уфимцева², О. Г. Макеев³, К. И. Николаева⁴, Е. С. Мыльникова⁵

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ ant-sveta13@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>

² mail-m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

³ larim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

⁴ kris-nikol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>

⁵ e.s.mylnikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>

Аннотация

Введение. Разработка новых методов и технологии лечения atopического дерматита (АтД) является актуальной медицинской задачей в связи с ростом заболеваемости, увеличением частоты развития тяжелых, непрерывно рецидивирующих форм дерматоза, устойчивых как к наружной, так и к системной терапии. Для тестирования новых методов лечения АтД необходимы соответствующие экспериментальные модели лабораторных животных. **Цель работы** – на основании данных зарубежной и отечественной литературы описать технологии создания экспериментальных моделей АтД на лабораторных животных для проведения доклинических исследований по оценке эффективности терапии АтД. **Материалы и методы.** Проведен поиск в библиографических базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, научной электронной библиотеке ELibrary, отобрано для литературного обзора 58 источников. Ключевые слова поиска: atopический дерматит, животные модели, мышинные модели, доклинические исследования. **Результаты и обсуждение.** Для воспроизведения АтД в основном используются мышинные модели. Экспериментальные мышинные модели АтД можно разделить на три группы: мыши, у которых спонтанно развиваются поражения кожи, подобные АтД; модели с использованием трансгенных мышей, которые либо сверхэкспрессируют селективные молекулы, либо лишены их; модели, индуцированные накожной аппликацией сенсibilizаторов. Как правило, данные модели имитируют различные аспекты патофизиологии АтД человека, такие как дефекты кожного барьера, преобладание Th2, с дополнительной активацией Th1 и Th22, а в некоторых популяциях – Th17 звена иммунного ответа. **Заключение.** Из технологий создания экспериментальных моделей АтД у лабораторных животных наиболее близкими к АтД человека являются модели с генетической предрасположенностью и аллерген-индуцированные модели.

Ключевые слова: atopический дерматит, животные модели, мышинные модели, доклинические исследования

Для цитирования: Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Макеев О.Г. с соавт. Экспериментальные модели atopического дерматита для доклинических исследований. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 111-119. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-111-119>.

@ Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Макеев О.Г., Николаева К.И., Мыльникова Е.С., 2023

@ Antonova S.B., Ufimtseva M.A., Makeev O.G., Nikolaeva K.I., Mylnikova E.S., 2023

EXPERIMENTAL MODELS OF ATOPIC DERMATITIS FOR PRECLINICAL RESEARCHES

S. B. Antonova¹, M. A. Ufimtseva², O. G. Makeev³, K. I. Nikolaeva⁴, E. S. Mylnikova⁵

Ural state medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ ant-sveta13@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>

² mail-m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

³ larim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

⁴ kris-nikol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>

⁵ e.s.mylnikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>

Abstract

Introduction. The development of new methods and technologies for the treatment of atopic dermatitis (AtD) is an urgent medical task due to the growing incidence of the disease, increasing frequency of severe, continuously relapsing forms of dermatosis resistant to both external and systemic therapy. Appropriate experimental models of laboratory animals are needed to test new methods of AtD treatment. **The purpose of the study** is to describe the technologies of creating experimental models for AtD in laboratory animals to conduct preclinical studies to evaluate the effectiveness of AtD therapy, based on foreign and domestic literature data. **Materials and methods.** A search in the bibliographic databases PubMed, Scopus, Web of Science, scientific electronic library Elibrary was conducted, 58 sources were selected for the literary review. Search keywords: atopic dermatitis, animal models, mouse models, preclinical studies. **Results and discussion.** Mouse models are mainly used to reproduce AtD. Experimental mouse models of AtD can be divided into three groups: mice that spontaneously develop skin lesions similar to AtD; models using transgenic mice that either overexpress selective molecules or lack them; models induced cutaneous application of sensitizers. Typically, these models mimic various aspects of human AtD pathophysiology, such as defects in the skin barrier, Th2 predominance, with additional activation of Th1 and Th22 and, in some populations, Th17 immune response. **Conclusion.** Of the technologies for creating experimental models of AtD in laboratory animals, those with genetic predisposition and allergen-induced models are the closest to human AtD.

Keywords: atopic dermatitis, animal models, mouse models, preclinical researches

For citation:

Antonova SB, Ufimtseva MA, Makeev OG et al. Experimental models of atopic dermatitis for preclinical researches. Ural medical journal 2023;22(1): 111-119. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-111-119>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний кожи, поражая до 20 % детей и 2–8 % взрослых по всему миру, характеризуется сильно зудящими кожными высыпаниями воспалительного характера и сухостью кожи [1, 2, 3]. АтД оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей, влечет за собой ряд негативных социально-экономических проблем [4].

В ряде стран отмечают неуклонный рост регистрации АтД в течение последних трех десятилетий, при этом увеличивается частота развития тяжелых, непрерывно рецидивирующих форм заболевания, устойчивых как к наружной, так и к системной терапии [5].

Терапия АтД направлена на уменьшение воспаления и продление ремиссии заболевания. Первой «ступенью» терапии АтД являются смягчающие средства (эмолиенты), в период обострения АтД в качестве следующей «ступени» используются топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. При тяжелом течении заболевания применяются препараты, обладающие системным иммуносупрессивным или цитостатическим действием [1, 6]. Препараты для местной и

системной терапии АтД, применяемые в клинической практике, не всегда эффективны и имеют ряд побочных эффектов, что обуславливает необходимость разработки более безопасных и эффективных препаратов для лечения [7, 8].

Разработка лекарственных средств включает поиск новых фармакологически активных веществ, изучение их свойств, проведение доклинических исследований, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ, ред. 26.03.2022, «Об обращении лекарственных средств»).

В целом разработка лекарств затруднена из-за невозможности провести доклинические исследования in vivo в клинических испытаниях на людях, что требует проведения биомоделирования. Доклинические исследования in vivo на лабораторных животных необходимы для глубокого понимания вопросов патогенеза и возможности сопоставления экспериментальной модели с клиническими проявлениями у человека [9].

Цель работы – на основании данных зарубежной и отечественной литературы изучить технологии создания экспериментальных моделей АтД на лабораторных животных для проведения до-

клинических исследований по оценке эффективности терапии АтД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск в библиографических базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, научной электронной библиотеке Elibrary источников, опубликованных в период с 1997 по 2022 г., для литературного обзора отобрано 58 источников. Ключевые слова поиска: атопический дерматит, животные модели, мышинные модели, доклинические исследования. MESH: atopic dermatitis, animal models, mouse models, preclinical studies.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности патогенеза атопического дерматита

У пациентов с АтД нарушается целостность кожного барьера из-за сниженной экспрессии эпидермального структурного белка и нарушения регуляции состава и структуры липидов, что приводит к нарушению защитной функции кожного барьера. В свою очередь, нарушение кожного барьера может быть вызвано генетическими мутациями, у пациентов с АтД экспрессия эпидермальных белков филаггрина и лорикрина обычно снижена как в неповрежденной коже, так и в очагах поражения [10, 11]. Нарушение функции кожного барьера способствует повышенному проникновению антигенов в кожу, что приводит к активации местных иммунных реакций и увеличению трансэпидермальной потери воды через кожный барьер, что способствует ксерозу.

Иммунная дисфункция является еще одним ключевым звеном патогенеза АтД и обуславливает измененную воспалительную реакцию в пораженной коже. При АтД развитие воспалительной реакции в коже происходит с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает иммунный Th2-ответ, в результате стимуляции Т-хелперов (Th) 2-го типа происходит гиперпродукция иммуноглобулинов Е (IgE), в хронической фазе заболевания происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ [7, 11].

Кроме того, клинически здоровая кожа пациентов с АтД обычно характеризуется более высоким количеством резидентных клеток иммунной системы по сравнению со здоровым контролем, особенно клеток иммунного ответа Th2 и Th22, которые быстро секретируют провоспалительные цитокины при местной стимуляции [7, 11]. Антигены, проникающие через кожу, стимулируют клеточное взаимодействие между иммунными клетками кожи и кератиноцитами, дополнительно стимулируя воспалительные реакции, усиливая нарушение кожного барьера и стимуляцию нейрогенного зуда, вызывающего расчесывание и тем самым механическое повреждение кожного барьера. Таким образом, хроническое рецидивирующее течение АтД обусловлено порочным кругом зуд-расчесывание, воспалением кожи и взаимно усиливающих друг друга процессов, способствующих нарушению барьерной функции кожи [11].

Рабочая группа Harmonizing Outcomes Measures for Eczema (HOME) определила такие признаки,

как эксфолиация, эритема, отек/образование папул и лихенификация, минимальными клиническими симптомами, которые следует оценивать в доклинических испытаниях на моделях АтД [12]. Эритема и отек/образование папул характерны для острых стадий заболевания, в то время как эксфолиация и лихенификация наблюдаются при хроническом процессе [7].

Общие принципы доклинических исследований

При фармакологических исследованиях для оценки активности, фармакокинетики, фармакодинамики лекарственных средств-кандидатов in vivo достаточно модели животных, однако для оценки эффективности прогнозирования дозы препарата-кандидата для человека, выбранные модели должны обладать как можно большим количеством признаков заболевания человека. Обширные знания патофизиологии АтД человека необходимы для оценки особенностей, которые имитируются в существующих моделях АтД на животных. Кроме того, существуют различия в строении кожи и иммунитете у животных и человека [13, 14]. Толщина и состав кожи различаются у разных видов и полов, эпидермис человека значительно толще, чем у мышей и собак, в том числе из-за отсутствия защитного волосяного покрова. Следует учитывать, что иммунный ответ мышей C57BL/6, преимущественно Th1 типа, тогда как иммунный ответ мышей BALB/c преобладанием Th2 типа [15, 16].

Кроме мышей, существуют другие виды животных, например, собаки и морские свинки, у которых можно воспроизвести АтД, однако в основном используются мышинные модели из-за простоты манипуляций, низкой стоимости и, что наиболее важно, доступности генетически модифицированных штаммов [17]. В настоящее время мыши являются самыми востребованными объектами для доклинических исследований. Необходимость однородных экспериментальных объектов потребовала выведения линейных мышей. Существует не только аутбредные и инбредные, но также трансгенные и нокаутные линии. Название линий лабораторных животных, как правило, состоит из обозначений мутантных генов (DBA-dba, HRS, GLF), символов масти и индивидуального номера (C57BL) или сокращенного обозначения места выведения (NZB- и NZW-новозеландские черные и белые) [18].

Аутбредные линии лабораторных животных получают посредством скрещивания неродственных организмов, в том числе и принадлежащих к разным линиям/породам и даже видам. Основным следствием аутбридинга является сокрытие рецессивных признаков за счет перехода их в гетерозиготное состояние. Использование аутбредных линий в доклинических исследованиях позволяет унифицировать полученные данные, так как для эксперимента используется одна и та же линия мышей [18, 19].

Однако аутбредные линии не подходят для всех экспериментов, в ряде опытов необходима генетическая однородность. Для получения гомозиготных и генетически однородных лабораторных животных применяется инбридинг – близкородственное скрещивание. Генетическая однородность обеспечивает получение полноценных

воспроизводимых результатов. Каждая инбредная линия – это сочетание генетического материала с определенным фенотипом. Особенности фенотипа позволяют вывести «модели» заболеваний. Для многих моделируемых заболеваний выведена своя линия мышей, такая спецификация необходима для доклинических исследований в зависимости от задач эксперимента [18, 20].

Трансгенным лабораторным животным вводится сегмент чужой ДНК вставку инфекционным агентом – ретровирусным вектором или микроинъекцией в пронуклеус. Нокаутные формы получают с помощью микроинъекции генетически измененных эмбриональных стволовых клеток в бластоцисту хозяина, у нокаутных мышей заблокирована экспрессия одного или нескольких генов. Трансгенные и нокаутные формы используют для фундаментальных исследований молекулярных основ экспрессии генов млекопитающих и их развития, а также для создания модельных систем, позволяющих изучать болезни человека [18, 21].

Экспериментальные мышинные модели АД можно разделить на три группы: мыши, у которых спонтанно развиваются поражения кожи, подобные АД; модели с использованием трансгенных мышей, которые либо сверхэкспрессируют селективные молекулы, либо лишены их; модели, индуцированные кожной аппликацией сенсibilизаторов.

Спонтанный atopический дерматит у животных

Модель со спонтанно возникающим дерматитом у инбредной линии мышей NC/Nga была разработана Н. Matsuda как экспериментальная модель АД человека в 1997 г. [22]. У мышей NC/Nga при содержании в условиях обычного вивария развиваются зудящие поражения кожи (не требуется SPF вивария (specific pathogen free) – международный стандарт условий содержания лабораторных животных, свободный от специфических патогенов), при патогистологическом исследовании изменения кожи сходны с таковыми у человека с АД, также наблюдается повышенный уровень Ig-E в крови. Несмотря на то, что спонтанные нарушения инбредных мышей имитируют естественное течение АД у человека, не так просто точно определить лежащий в основе генетический дефект. Высыпания, подобные АД, также спонтанно возникают у так называемых «мышей с шелушащимся хвостом» (Flaky Tail mice). Мыши Flaky Tail имеют мутацию как в гене *filaggrin* (*flg*), так и в генах *matted* (*ma*), причем последний отвечает за естественное развитие поражений кожи в виде ихтиоза, АД-подобных высыпаний и воспаления кожи с вовлечением Th-17 [23, 24]. Ярко выраженный Th-2 иммунный ответ наблюдается у мышей NC/Nga и у мышей с шелушащимся хвостом. Однако у мышей NC/Nga, в отличие от мышей с шелушащимся хвостом, происходит модуляция иммунного ответа как при АД, что позволяет рассматривать мышей данной линии в качестве хорошей модели АД. Следует также отметить, что модификаторы генетического фона могут либо ослаблять, либо усугублять фенотипы, что следует учитывать исследователям при планировании эксперимента [25].

Генетически модифицированные модели

Модели трансгенных и нокаутных (КО) мышей необходимы для выяснения биологической функции определенного белка, а также для моделирования заболеваний человека, вызванных специфическими мутациями. У трансгенных мышей (KIL-4(CByB6), KIL-4(SKH1), KIL-13, KIL-18, IL-31, KIL-33, ApoC1 KCASP1, CTSS, SCCE, Stat6CVT, KTSLP) экспрессия трансгена находится под контролем промотора базальных кератиноцитов (K5 или K14), который обеспечивает конститутивную специфичную для эпидермиса экспрессию. Все вышеперечисленные модели проявляют различную степень лейкоцитоза в дерме, который состоит из Т-клеток, макрофагов, эозинофилов или нейтрофилов, а также наблюдается увеличенное количество тучных клеток дермы [17].

Нокаутные модели с «нулевым» филлагрином (Flg(-/-)) были созданы как в штаммах C57BL/6, так и в BALB/c. У новорожденных мышей Flg(-/-) наблюдается сухая чешуйчатая кожа. Полный дефицит филлагрина приводит к нарушению целостности эпидермального барьера и усилению сенсibilизации, которые являются важными факторами ранней фазы atopического дерматита. Мыши Flg(-/-) используются для изучения триггеров, которые приводят к неконтролируемому воспалению у пациентов с atopическими заболеваниями [26].

Условные модели, такие как Notch1/Notch2, индуцируемые тамоксифеном, и трансгенные модели IL-13 и TSLP были созданы, чтобы изучить иммунные механизмы, запускающие начало заболевания [27]. Одним из недостатков этих моделей является дополнительная изменчивость агента, индуцирующего экспрессию трансгена, что может привести либо к недостаточной экспрессии белка, или к развитию токсических побочных эффектов [28]. Кроме того, индуцирующий агент потенциально может влиять на фенотип заболевания и эффективность любого тестируемого соединения, например, тетрациклины могут оказывать нейтропротекторное действие, ингибируют протеазы и являются хорошо известными антибиотиками, которые могут влиять на поверхностную микробиоту. Наконец, пенетрантность фенотипа заболевания также может варьироваться в этих моделях, кроме того, создание этих моделей требует много времени, и поэтому их коммерческая доступность ограничена [29].

Гаптен-индуцированные модели АД

Гаптены представляют собой небольшие молекулы, которые легко проникают в эпидермис и могут вызывать иммунный ответ при связывании с тканевыми белками, тем самым приводя к развитию atopического контактного дерматита (АКД). В отличие от людей, у которых АКД можно индуцировать слабыми гаптенами, у мышей необходимо использовать сильные сенсibilизаторы, такие как оксазон (OXA), динитрофторбензол (DNFB), тринитрохлорбензол (TNCB), изотиониянат флуоресцеина (FITC). Из-за своего небольшого размера гаптены легче проникают в здоровую неповрежденную кожу, чем белковые аллергены, индуцированные иммунные ответы, как правило,

воспроизводимы и предсказуемы, а финансовые затраты на создание гаптен-индуцированного АКД у мышей обычно невелики [30, 31].

У линии мышей C57BL/6 динитрохлорбензол (DNCB), тринитрохлорбензол (TNCB) и оксазолон ОХА первоначально индуцируют иммунный ответ по Th1 пути, в то время как толуолдиизоцианат (TDI) имеет высокую экспрессию IL-4; у линии мышей BALB/c труднее дифференцировать иммунные ответы Т-хелперов, индуцированные одними и теми же агентами. Модели острого гаптен-индуцированного дерматита используются для исследований АКД, модели, основанные на повторяющихся аппликациях гаптенов, приводящие к изменениям кожного барьера и Th2 иммунному ответу пути применяют для моделирования АтД [17, 32].

В большинстве гаптен-индуцированных моделей наблюдается нарушение кожного барьера, повышенное количество тучных клеток в дерме и инфильтрирующих Т-клеток по сравнению с нормальной кожей. Подмножества Т-клеток в FITC-индуцированных поражениях кожи представляют собой преимущественно CD4⁺ клетки у линии мышей BALB/c и CD8⁺ клетки у линии мышей NC/Nga. Данное наблюдение подчеркивает, что иммунный ответ у гаптен-индуцированных моделей АтД зависит от выбранных штаммов мышей. Это явление также было описано исследователями в оксазолон-индуцированных моделях хронического воспаления, в которых у безволосых мышей наблюдается Th2 зависимый иммунный ответ, по сравнению с линией мышей BALB/c, где преобладает Th1-опосредованное воспаление [33, 34].

В большинстве гаптен-индуцированных моделей АтД эффективно местное и/или системное лечение глюкокортикоидами. Ингибиторы янус-киназы и фосфодиэстеразы (JAK и PDE4) были протестированы на модели острого воспаления TDI-индуцированной модели [35]. В ОХА-индуцированной модели у мышей линии BALB/c антагонист H1 рецептора неседативного действия фексофенадин не обладал противозудным действием так же, как и при АтД у человека, аналогичная ситуация наблюдалась при лечении хлорфенамином безволосых мышей в TNCB-модели АтД [36–38]. В последнее десятилетие исследователи Восточной Азии, включая Китай, Корею и Тайвань также на мышинных гаптен-индуцированных моделях изучают эффективность лекарственных трав как для местного, так и для перорального применения [39].

Таким образом, несмотря на то, что модели повторной сенсibilизации гаптеном не являются генетически обусловленными, ввиду своей воспроизводимости, предсказуемости, низкой стоимости и относительной быстроты данные модели могут использоваться для изучения механизмов патогенеза и для оценки эффективности исследуемых лекарственных средств.

Модель, индуцированная витамином D и аналогами витамина D

В 2006 г. исследователь M. Li с соавторами продемонстрировал, что местное применение витамина D3 или его синтетических аналогов (MC903) в мышинных моделях вызывает воспаление, подобное АтД [40, 41]. Повторное местное применение

MC903 у мышей линии BALB/c индуцирует высокие уровни TSLP и инфильтрацию кожи интерлейкинами (IL) второй группы (IL-5 + и IL-13 +), тем самым имитирует иммунные нарушения, наблюдаемые при поражениях кожи у людей с АтД [42, 43]. Воспаление кожи, вызванное MC903, происходит с вовлечением тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) у линии мышей C57BL/6, но не зависит от TSLP у линии мышей BALB/c, подтверждая тот факт, что разный генетический фон может влиять на цитокиновый каскад, вызывающий воспалительные реакции в коже разных линий мышей. Тем не менее MC903 не индуцирует экспрессию TSLP ни в здоровой коже человека, ни в коже без поражений АтД, поэтому большинство исследователей модель, индуцированную витамином D и аналогами витамина D, относят к воспалительной модели, более подходящей для разработки экспериментальных моделей псориаза или других иммуновоспалительных заболеваний кожи [44].

Аллерген-индуцированные и смешанные модели

Большинство аллерген-индуцированных животных моделей атопического дерматита человека включают сенсibilизацию мышей к клещам домашней пыли (HDM) или овальбумину (OVA). Известно 48 аллергенов клещей домашней пыли и 10 аллергенов яичного белка, коммерчески доступные экстракты аллергенов клещей домашней пыли и овальбумина различаются по составу и концентрации аллергенов, поэтому объяснимы различия при сравнении результатов исследований *in vivo* [45, 46]. Накожное нанесение экстрактов аллергенов на неповрежденную кожу не вызывает легкой сенсibilизации и инициации развития поражения у мышей линии BALB/c или C57BL/6. Повторное нанесение экстрактов аллергенов клещей домашней пыли на поврежденный кожный барьер легко вызывает дерматит, в то время как для поражений кожи, вызванных овальбумином, требуется дополнительная окклюзия [47, 48].

Как мыши линии NC/Nga, так и мыши линии Flaky Tail обнаруживают спонтанную несостоятельность кожного барьера, что облегчает их сенсibilизацию и индукцию поражений путем накожного применения аллергенов клещей домашней пыли без предварительного нарушения барьера [49, 50]. У линии этих мышей поражения кожи характеризуются клеточной инфильтрацией лимфоцитами и большим количеством тучных клеток дермы. В дерме линии мышей NC/Nga также обнаруживаются многочисленные эозинофилы, в то время как дерма мышей Flaky Tail богата нейтрофилами. У мышей NC/Nga лечение такролимусом снижало как показатели тяжести, так и уровни белков хемокинов TARC/CCL17 в коже [49, 50]. Высокая межиндивидуальная вариабельность в оценках тяжести поражения может быть уменьшена путем применения ПАВ додецилсульфата натрия (SDS) или легкого снятия пластыря. В модели NC/Nga SDS+HDM было сообщено об увеличении количества интраэпидермальных нервных волокон, что является характеристикой поражений кожи при атопическом дерматите человека [51, 52].

В отличие от экстракта клещей домашней пыли, овальбумин не индуцирует гиперплазию эпидермиса у мышей линии NC/Nga, вероятно из-за менее сложного строения аллергенов, не содержащих протеаз [53]. В эксперименте с аппликацией овальбумина с использованием пластыря у линии мышей BALB/c наблюдается повышенное количество тучных клеток дермы, эозинофилов и дендритных клеток [53]. После трех периодов применения пластыря воспаление кожи и уровень IL-4 обычно уменьшаются [17]. Таким образом, овальбумин-индуцированная модель с использованием пластыря нецелесообразна для доклинических исследований местных препаратов, так как окклюзия, вероятно, усиливает эпидермального проникновение тестируемых препаратов. Однако эта модель может быть использована для тестирования эффективности пероральных и инъекционных соединений [54].

Совместное введение аллергенов клещей домашней пыли и стафилококкового энтеротоксина В (SEB) увеличивает тяжесть дерматита у мышей линии NC/Nga и вызывает легкие поражения у мышей линии BALB/c. В этой модели SEB функционирует не только как суперантиген, но и как аллерген, индуцирующий выработку специфического IgE, как это наблюдается при АД человека [55].

D.A. Ewald с соавт. сравнили транскриптомный профиль нескольких мышинных моделей АД с профилем АД человека. Модели с наибольшим общим сходством с профилем АД человека представляют аллергические модели с применением инъекций IL-23, за которыми следовали HDM-индуцированные модели линии мышей NC/Nga, оксазолон-индуцированные модели хронического воспаления и овальбумин-индуцированные модели. Несмотря на то, что модель с применением инъекций IL-23 демонстрировала наибольшее общее сходство с АД человека на транскриптомном уровне, экспрессия биомаркеров лечения TARC/CCL17 и MAD/CCL22 в этой модели не увеличивалась. Кроме того, модель с применением инъекций IL-23 имела наибольшее сходство с псориазом человека, у этой модели более чем в два раза больше дифференциально экспрессируемых генов, чем у любой из других моделей, т. е. может использоваться в исследованиях как модель широкого воспаления кожи. Помимо воспалительного аспекта, в данной модели наблюдается некоторое подавление генов, участвующих в функции эпидермального барьера, не обнаруживающееся в других моделях. Тем не менее, если рассмотреть клинические и гистологические характеристики всех этих моделей, у HDM-индуцированных моделей у мышей линии NC/Nga и оксазолон-индуцированных моделей хронического воспаления наблюдается большинство основных признаков АД человека. К ним относятся: эпидермальная гиперплазия, повышенная транс-

пидермальная потеря воды со сниженным содержанием воды в роговом слое, характеризующие нарушенную функцию эпидермиса [34].

Поражения кожи острого воспаления в HDM-индуцированных моделях реагируют на профилактическое лечение местными или пероральными глюкокортикоидами. Примеры использования этих моделей для доклинических испытаний как местных, так и пероральных препаратов, таких как антагонист CCR4 и антагонистов гистаминовых рецепторов H(1) или H(4), были опубликованы зарубежными исследователями [56, 57].

Тщательное сравнение подробных транскриптомных данных, например как в исследовании, проведенном D.A. Ewald et al., позволяет определить, какие биомаркеры лечения, выявленные в исследованиях на людях, также можно использовать в различных моделях животных [34]. Учитывая гетерогенность АД у человека, необходим выбор наиболее оптимальных экспериментальных моделей для доклинических исследований эффективности лекарственных препаратов, а также для прогнозирования дозы в лечении человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные исследования по технологии создания экспериментальных моделей АД у лабораторных животных можно использовать при биомоделировании в зависимости от поставленных целей и задач. Модели со спонтанно возникающим дерматитом не требуют содержания в SPF вивария и могут быть применимы для изучения иммунного ответа при АД. Модель, индуцированная витамином D и аналогами витамина D, подходит для разработки экспериментальных моделей псориаза или других иммуновоспалительных заболеваний кожи. Генетически модифицированные модели можно использовать для изучения иммунных механизмов и триггеров, запускающих начало АД. Аллерген-индуцированные животные модели требуют нанесения различных аллергенов на кожу, в ряде случаев требуется повреждение кожного барьера, их применение целесообразно для моделирования воспаления в коже. Смешанные модели, воссоздаваемые на линиях мышей со спонтанно возникающим дерматитом, с индукцией аллергенами не требуют предварительного нарушения барьера и подходят для тестирования системных лекарственных форм. Таким образом, наиболее близкими к АД человека являются модели с генетической предрасположенностью, аллергические модели с применением инъекций IL-23 и аллерген-индуцированные (HDM, OVA) модели. На наш взгляд, планирование эксперимента, выбор модели для конкретной цели исследования приведет к лучшей предсказуемости и применимости результатов к клиническим исследованиям у пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33(7):1436. <https://doi.org/10.1111/jdv.15719>.
2. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14(1):92–106. <https://doi.org/10.1111/ddg.12871>.
3. Drucker AM, Wang AR, Li W-Q et al. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the National Eczema

- Association. *J Invest Dermatol* 2017;137(1):26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>.
4. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life. *Acta Derm Venereol* 2020;100(12):adv00161. <https://doi.org/10.2340/00015555-3511>.
5. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. с соавт. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии* 2016;15(3):279–294. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current Pediatrics* 2016;15(3):279–294 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
6. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat* 2019;30(4):366–373. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1524823>.
7. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387(10023):1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
8. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(1):21–40. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>.
9. Henderson VC, Kimmelman J, Fergusson D et al. Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for in vivo animal. *PLoS Med* 2013;10(7):e1001489. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001489>.
10. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(4):954–964.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1124>.
11. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC et al. Revisiting the roles of filaggrin in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5318. <https://doi.org/10.3390/ijms23105318>.
12. Chalmers J, Deckert S, Schmitt J. Reaching clinically relevant outcome measures for new pharmacotherapy and immunotherapy of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(3):227–233. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000158>.
13. Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol* 2004;172(5):2731–2738. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.5.2731>.
14. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2014;14(5):289–301. <https://doi.org/10.1038/nri3646>.
15. Sellers RS, Clifford CB, Treuting PM, Brayton C. Immunological variation between inbred laboratory mouse strains: points to consider in phenotyping genetically immunomodified mice. *Vet Pathol* 2012;49(1):32–43. <https://doi.org/10.1177/0300985811429314>.
16. Jung EC, Maibach HI. Animal models for percutaneous absorption. *J Appl Toxicol* 2015;35(1):1–10. <https://doi.org/10.1002/jat.3004>.
17. Jin H, He R, Oyoshi M, Geha RS. Animal models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;129(1):31–40. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.106>.
18. Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;4:78–85. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-09>.
- Gajdaj EA, Gajdaj DS. Genetic variety of laboratory mice and rats: history of occurrence, methods of obtaining and control. *Laboratory Animals for Science* 2019;478–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-09>.
19. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль, 2010. С. 88–90.
- Karkishchenko NN, Grachev SV. Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical technologies. Moscow: Profil, 2010. P. 88–90. (In Russ.).
20. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2005. С. 193–197.
- Karkishchenko NN. Fundamentals of Biomodeling. Moscow: Publishing house of the Military-industrial complex, 2005. P. 193–197.
21. Abbott A. Geneticists prepare for deluge of mutant mice. *Nature* 2004;432(7017):541. <https://doi.org/10.1038/432541a>.
22. Matsuda H, Watanabe N, Geba GP et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 1997;9(3):461–466. <https://doi.org/10.1093/intimm/9.3.461>.
23. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):485–493. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.042>.
24. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1111–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.027>.
25. Kim D, Kobayashi T, Nagao K. Research Techniques Made Simple: Mouse Models of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2019;139(5):984–990. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.014>.
26. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(6):1538–1546. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.068>.
27. Zheng T, Oh MH, Oh SY. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol* 2009;129(3):742–751. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.295>.
28. Günshmann C, Chiticariu E, Garg B. Transgenic mouse technology in skin biology: inducible gene knockout in mice. *J Invest Dermatol* 2014;134(7):1–4. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.213>.
29. Tellkamp F, Benhadou F, Bremer J et al. Transgenic mouse technology in skin biology: generation of knockin mice. *J Invest Dermatol* 2014;134(12):1–3. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.434>.
30. Peiser M, Tralau T, Heidler J et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. *Cell Mol Life Sci* 2012;69(5):763–781. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0846-8>.
31. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 2013;70(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.02.001>.

32. Honda T, Egawa G, Grabbe S, Kabashima K. Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):303–315. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.284>.
33. Zheng H, Jeong Y, Song J, Ji GE. Oral administration of ginsenoside Rh1 inhibits the development of atopic dermatitis-like skin lesions induced by oxazolone in hairless mice. *Int Immunopharmacol* 2011;11(4):511–518. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.12.022>.
34. Ewald DA, Noda S, Oliva M et al. Major differences between human atopic dermatitis and murine models, as determined by using global transcriptomic profiling. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):562–571. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.029>.
35. Fukuyama T, Ehling S, Cook E, Bäumer W. Topically administered janus-kinase inhibitors tofacitinib and oclacitinib display impressive antipruritic and anti-inflammatory responses in a model of allergic dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354(3):394–405. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.223784>.
36. Ueda Y, Inoue T, Rahman MA et al. A new chronic itch model accompanied by skin lesions in hairless mice. *Int Immunopharmacol* 2006;6(10):1609–1615. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2006.06.002>.
37. Tsukumo Y, Harada D, Manabe H. Pharmacological characterization of itch-associated response induced by repeated application of oxazolone in mice. *J Pharmacol Sci* 2010;113(3):255–262. <https://doi.org/10.1254/jphs.10050fp>.
38. Darsow U, Wollenberg A, Simon D et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):317–328. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>.
39. Mohd Kasim VNK, Noble SM, Liew KY et al. Management of atopic dermatitis via oral and topical administration of herbs in murine model: a systematic review. *Front Pharmacol* 2022;13:785782. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.785782>.
40. Li M, Hener P, Zhang Z et al. Induction of thymic stromal lymphopoietin expression in keratinocytes is necessary for generating an atopic dermatitis upon application of the active vitamin D3 analogue MC903 on mouse skin. *J Invest Dermatol* 2009;129(2):498–502. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.232>.
41. Li M, Hener P, Zhang Z et al. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(31):11736–11741. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604575103>.
42. Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* 2013;5(170):170ra16. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005374>.
43. Liu XJ, Mu ZL, Zhao Y, Zhang JZ. Topical tetracycline improves MC903-induced atopic dermatitis in mice through inhibition of inflammatory cytokines and thymic stromal lymphopoietin expression. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(12):1483–1490. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.183427>.
44. Martel BC, Lovato P, Bäumer W, Olivry T. Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies. *Yale J Biol Med* 2017;90(3):389–402.
45. Everberg H, Brostedt P, Oman H et al. Affinity purification of egg-white allergens for improved component-resolved diagnostics. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(1):33–41. <https://doi.org/10.1159/000319206>.
46. Casset A, Mari A, Purohit A et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(3):253–262. <https://doi.org/10.1159/000337654>.
47. Jin M, Choi JK, Choi YA et al. 1,2,4,5-Tetramethoxybenzene suppresses house dust mite-induced allergic inflammation in BALB/c mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170(1):35–45. <https://doi.org/10.1159/000446510>.
48. Shimura S, Takai T, Iida H et al. Epicutaneous allergic sensitization by cooperation between allergen protease activity and mechanical skin barrier damage in mice. *J Invest Dermatol* 2016;136(7):1408–1417. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.810>.
49. Oshio T, Sasaki Y, Funakoshi-Tago M et al. Dermatophagoides farinae extract induces severe atopic dermatitis in NC/Nga mice, which is effectively suppressed by the administration of tacrolimus ointment. *Int Immunopharmacol* 2009;9(4):403–411. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.013>.
50. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H et al. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with Dermatophagoides pteronyssinus extract. *Am J Pathol* 2010;176(5):2385–2393. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090957>.
51. Matsuoka H, Maki N, Yoshida S. A mouse model of the atopic eczema/dermatitis syndrome by repeated application of a crude extract of house-dust mite Dermatophagoides farinae. *Allergy* 2003;58(2):139–145. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.23790.x>.
52. Yamada Y, Ueda Y, Nakamura A et al. Biphasic increase in scratching behaviour induced by topical application of Dermatophagoides farinae extract in NC/Nga mice. *Exp Dermatol* 2016;25(8):611–617. <https://doi.org/10.1111/exd.12999>.
53. Wang G, Savinko T, Wolff H et al. Repeated epicutaneous exposures to ovalbumin progressively induce atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Clin Exp Allergy* 2007;37(1):151–161. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02621.x>.
54. Cross SE, Roberts MS. The effect of occlusion on epidermal penetration of parabens from a commercial allergy test ointment, acetone and ethanol vehicles / S.E. Cross. *J Invest Dermatol* 2000;115(5):914–918. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00151.x>.
55. Kawakami Y, Yumoto K, Kawakami T. An improved mouse model of atopic dermatitis and suppression of skin lesions by an inhibitor of Tec family kinases. *Allergol Int* 2007;56(4):403–409. <https://doi.org/10.2332/allergolint.0-07-486>.
56. Bäumer W, Stahl J, Sander K et al. Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2011;20(7):577–581. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01268.x>.
57. Murray C, Ahrens K, Devalaraja M et al. use of a canine model of atopic dermatitis to investigate the efficacy of a CCR4 antagonist in allergen-induced skin inflammation in a randomized study. *J Invest Dermatol* 2016;136(3):665–671. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.001>.

Сведения об авторах:

Светлана Борисовна Антонова – кандидат медицинских наук;	Svetlana B. Antonova – Ph.D. in medicine;
Марина Анатольевна Уфимцева – доктор медицинских наук, профессор;	Marina A. Ufimtseva – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Олег Германович Макеев – доктор медицинских наук, профессор;	Oleg G. Makeev – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Кристина Игоревна Николаева – кандидат медицинских наук;	Kristina I. Nikolaeva – Ph.D. in medicine;
Екатерина Сергеевна Мыльникова – ассистент кафедры	Ekaterina S. Mylnikova – Department assistant

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава РФ 2021-2023 гг, регистрационный номер 121032400217-9 от 24.03.2021.

Funding source. The study was performed within the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021-2023, registration number 121032400217-9 dated March 24, 2021.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 27.09.2022; одобрена после рецензирования 28.11.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 27.09.2022; approved after reviewing 28.11.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ВРАЧУ-ИНТЕРНИСТУ О СНЕ?

Татьяна Олеговна Бродовская¹, Ольга Олеговна Грищенко², Оксана Викторовна Баженова³,
Ирина Федоровна Гришина⁴

^{1,3,4} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка, Москва, Россия

¹ tbrod80@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

² olga.nov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8764-4877>

³ roxanaross@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7821-3004>

⁴ grishina@egkb14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9004-3711>

Аннотация

Введение. Разнообразные жалобы пациента на нарушения сна и связанные с ними ограничения качества жизни вынуждают пациентов обращаться в первую очередь к врачам-интернистам. Между тем врачами-интернистами часто уделяется недостаточно внимания детализации симптомов, связанных с состоянием сна пациента. **Цель работы** – систематизация современных данных о взаимосвязи расстройств сна с патологией внутренних органов и повышение информированности врачей-интернистов о нарушениях сна и ассоциированных с ними заболеваниях. **Материалы и методы.** Поиск литературных источников за 2003–2021 гг. проведен в базах данных PubMed, GoogleScholar, Web of Science по ключевым словам: сон, нарушения сна, СОАС. **Результаты и обсуждение.** Нарушения продолжительности и качества сна у пациентов влияют на развитие других патологий внутренних органов. Особую роль играет взаимосвязь расстройств сна с ночными нарушениями ритма и проводимости сердца, изменением суточного профиля АД, СОАС, ночной изжогой и ГЭРБ, ускоренным старением. Анализ состояния сна пациента имеет большое значение в практике врача-интерниста и позволяет улучшить прогноз для ряда заболеваний. **Заключение.** При работе с пациентами врачам-интернистам стоит проводить оценку состояния сна как потенциально модифицируемого фактора риска заболеваний внутренних органов.

Ключевые слова: нарушения сна, артериальное давление, сердечная недостаточность, изжога, аритмия, старение

Для цитирования: Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Баженова О.В., Гришина И.Ф. Что важно знать врачу-интернисту о сне? Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 120-126. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-120-126>.

@ Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Баженова О.В., Гришина И.Ф., 2023

@ Brodovskaya T.O., Grischenko O.O., Bazhenova O.V., Grishina I.F., 2023

WHAT IS IMPORTANT FOR AN INTERNIST TO KNOW ABOUT SLEEP?

Tatyana O. Brodovskaya¹, Olga O. Grischenko², Oxana V. Bazhenova³, Irina F. Grishina⁴^{1,3,4} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow, Russia¹ tbrod80@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>² olga.nov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8764-4877>³ roxanaross@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7821-3004>⁴ grishina@egkb14.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9004-3711>

Abstract

Introduction. A variety of patient complaints about sleep disorders and associated quality of life restrictions force patients to turn primarily to internists. Meanwhile, internist doctors often pay insufficient attention to detailing the symptoms associated with the patient's sleep state. **Main purpose of the work** was to systematize modern data on the relationship between sleep disorders and pathology of internal organs and to increase the awareness of internists about sleep disorders and associated diseases. **Materials and methods.** Literature sources were selected for the review by the keywords: sleep, sleep disorders, OSAS for the period 2003–2021 in PubMed, GoogleScholar, Web of Science databases. **Results and discussion.** Disorders of sleep duration and quality in patients influence the development of other internal organ pathologies. Of particular importance is the relationship of sleep disorders with nocturnal cardiac rhythm and conduction disorders, changes in daily BP profile, OSAS, nocturnal heartburn and GERD, accelerated aging. Analysis of a patient's sleep status is of great importance in the practice of an internist and can improve the prognosis for a number of diseases. **Conclusion.** When working with patients, internists should assess the state of sleep as a potentially modifiable risk factor for diseases of the internal organs.

Keywords: : sleep disorders, blood pressure, heart failure, heartburn, arrhythmias, aging

For citation:

Brodovskaya TO, Grischenko OO, Bazhenova OV, Grishina IF. What is important for an internist to know about sleep? Ural medical journal 2023;22(1): 120-126. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-120-126>

ВВЕДЕНИЕ

«Сон – это неотъемлемое биологическое состояние, необходимое для поддержания человеческой жизни... наша потребность во сне аналогична потребности в воздухе, еде и воде» [1].

Во сне человек проводит треть своей жизни. Нормальный здоровый сон – это физиологическое состояние, направленное на поддержание гомеостаза, сохранение адаптивного функционирования организма, ограничение напряженности приспособительных систем. Нарушения сна, такие как бессонница, гиперсомнии, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), ухудшают качество сна и повышают риск ряда заболеваний, включая болезни внутренних органов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение [2], сахарный диабет и другие [3, 4]. Разнообразные жалобы пациента на нарушения сна и связанные с ними ограничения качества жизни вынуждают пациентов обращаться в первую очередь к врачам-интернистам. Между тем врачами-интернистами часто уделяется недостаточно внимания детализации симптомов, связанных с состоянием сна пациента.

Цель работы – систематизация современных данных о взаимосвязи расстройств сна с патологией внутренних органов и повышение информированности врачей-интернистов о нарушениях сна и ассоциированных с ними заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников проведен в базах данных PubMed, GoogleScholar, Web of Science по ключевым словам: сон, нарушения сна, СОАС. Во внимание приняты статьи с результатами исследований за 2003–2021 гг., в которых оценивались качество, продолжительность сна, роль сна в физиологических процессах и поддержании гомеостаза, а также взаимосвязь в изменениях этих параметров с развитием заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Продолжительность и качество сна

Почти половина взрослого населения пребывает во сне либо недостаточное (менее 6 часов в день) [5], либо чрезмерное (более 9 часов в день) количество времени [6, 7]. Помимо очевидных неблагоприятных социальных последствий нарушений сна (усталость, снижение эмоционального фона и способности к труду), подтверждена связь между нарушениями сна со смертностью (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,31–1,47), сахарным диабетом (1,26, 1,11–1,43), сердечно-сосудистыми заболеваниями (1,25, 1,14–1,37), инсультом (1,46, 1,26–1,69), ишемической болезнью сердца (1,24, 1,13–1,37) [8]. Известно, что у длительно спящих людей повышен риск не только общей смертности, но смертности от ишемической болезни сердца [9], инсульта [10]. Сообщается, что так же, как избыточная продол-

жительность сна, дефицит времени сна связан с рисками ожирения [11] и сахарного диабета II типа (СД) [12, 13]. Доказана U-образная связь между продолжительностью сна и СД [14]. Так, риск новых случаев СД увеличивается на 9 % за каждый час дефицита сна и на 14 % для каждого лишнего часа нахождения в постели. Даже у здоровых людей сокращенная продолжительность сна ассоциируется с развитием инсулинорезистентности [15].

Не только продолжительность, но и качество сна ассоциируются с повышенным риском развития СД и гестационного СД [16], воспалительных заболеваний кишечника [17], когнитивных нарушений [18], ишемической болезни сердца [19].

Таким образом, как недостаточная (менее 6 часов), так и избыточная (> 9 часов) продолжительность сна, наряду со снижением качества сна связаны с неблагоприятными исходами, а оценку данных параметров рекомендуется включать в алгоритм обследования пациента врачом-интернистом [20].

Бессонница

Бессонница является наиболее распространенным нарушением сна во всем мире и оказывает большое влияние на общественное здравоохранение [21]. Как симптомы бессонницы, так и нарушения сна все чаще признаются потенциальными факторами риска субклинических и клинических ССЗ, особенно артериальной гипертензии [22]. Бессонница также связана с нарушением контроля артериального давления (АД) во время сна [23]. Во многих исследованиях была обнаружена связь между бессонницей и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а бессонница в сочетании с объективной короткой продолжительностью сна представляет собой особый фенотип, который, по-видимому, связан с более высоким риском, чем любое состояние по отдельности [24].

Чтобы понять может ли лечение бессонницы снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дополнительные исследования, но интернисту рекомендуется задать пациенту вопрос об инсомнии.

Суточный профиль артериального давления

Артериальное давление – это переменный параметр, который следует циркадному ритму [25]. Снижение ночного АД на 10–20 % от дневных значений является отражением нормально-го суточного профиля АД. Ночная артериальная гипертензия (найтпикер – прирост АД ночью по сравнению со средними дневными величинами) и даже отсутствие достаточного снижения АД (0–10 % от средних дневных показателей АД) связаны с повреждением органов-мишеней и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Обструктивное апноэ во сне является частой причиной регистрации суточного профиля нон-диппер и найтпикер. Так, трое из четырех пациентов с ночной гипертензией имеют СОАС, а профиль «нон-диппер» присутствует у 84 % пациентов с СОАС даже при отсутствии дневной гипертензии.

Необходимо отметить, что согласно национальным клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии (2020 г.) [26] для постановки диагноза могут использоваться данные самоконтроля АД. Вместе с тем существуют ограничения данного

метода при оценке суточного профиля АД, в частности при наличии СОАС. Пациентам с артериальной гипертензией и высокой претестовой вероятностью наличия СОАС рекомендуется включать суточное мониторирование АД в схему первичного обследования и диспансерного наблюдения для объективизации суточного профиля АД.

Респираторная PAP терапия может эффективно снижать ночное АД и восстанавливать нормальный циркадный профиль АД [27]. Рекомендации по использованию PAP терапии применимы как к гипертоникам, так и к нормотензивным пациентам с повышенным ночным АД [28].

Таким образом, включение врачом-интернистом амбулаторного мониторинга АД в дополнение к рутинным офисным проверкам АД, самоконтролю АД у пациентов с СОАС позволит более точно определить их профиль АД и обеспечить более индивидуализированное лечение. Следует заподозрить обструктивное апноэ сна, если наблюдается паттерн нон-диппер или ночная гипертензия, а лечение СОАС может улучшить контроль АД.

Ночные нарушения ритма и проводимости сердца

До половины пациентов с нарушениями ритма и проводимости страдают СОАС, а типичными вариантами аритмий являются эктопическая желудочковая активность, атриовентрикулярная и синоатриальная блокады, фибрилляция предсердий [29, 30]. Европейскими экспертами СОАС признан в качестве фактора риска внезапной сердечной смерти [31]. Хронологически нарушения ритма и проводимости, выявленные методом суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с СОАС, высоко коррелируют с эпизодами остановок дыхания во сне [32]. В этой связи с 2021 г. Европейское общество кардиологов рекомендовало проводить скрининг СОАС пациентам с ночным паттерном синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокады [33]. Необходимо подчеркнуть, что при подтвержденной СОАС-ассоциированной синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокаде необходимо избегать постоянной электрокардиостимуляции, а рекомендуемым методом лечения является PAP терапия, которая уменьшает количество эпизодов брадикардии на 72–89 %.

Нередкой является ассоциация СОАС с фибрилляцией предсердий (ФП). Многочисленные обсервационные исследования и небольшие нерандомизированные испытания, по-видимому, предполагают, что отсутствие лечения СОАС увеличивает риск возникновения ФП [34], в то время как терапия СОАС увеличивает выживаемость [35]. Учитывая высокую распространенность СОАС у пациентов с ФП, биологическую достоверность того, что СОАС способствует аритмогенезу, рекомендуется проводить скрининг пациентов с ФП, подвергающихся абляции или кардиоверсии, на предмет СОАС до хирургического лечения.

Таким образом, при ведении врачом-интернистом пациента, который храпит, с ночным паттерном синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокады, рецидивирующей ФП, необходимо принимать во внимание риски наличия СОАС и проводить целенаправленный скрининг данной патологии, а методом лечения, наряду с кардиостимуляцией или абляцией, может являться PAP терапия.

Удушье во сне

Эпизоды остановок дыхания во сне (апноэ) нередко вербализируются пациентами как приступы удушья. Ночное удушье требует дифференциальной диагностики между бронхиальной астмой, сердечной недостаточностью, синдромом апноэ сна. Апноэ во сне классифицируется на обструктивный и центральный вариант. Несмотря на то, что в практике врача-интерниста наиболее часто встречаются эпизоды апноэ обструктивного характера, существует специфическая группа пациентов, для которых характерна высокая распространенность как обструктивного, так и центрального апноэ во сне с дыханием Чейна-Стокса. Это пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Одной из важных причин, по которой интернисту следует задавать вопросы о сне пациентам с ХСН, является то, что симптомы СОАС, такие как удушье, фрагментация сна и никтурия, приводят к повышенной утомляемости и ухудшению качества сна, и интернисты могут связывать данные симптомы с существующей сердечной недостаточностью. Может складываться ложное впечатление о сердечной астме, ухудшении течения ХСН, поскольку ее клиника может маскировать симптомы СОАС.

Между тем известно, что отсутствие лечения СОАС связано со снижением выживаемости и увеличением числа повторных госпитализаций среди пациентов с ХСН [36]. Эффективное лечение СОАС может улучшить фракцию выброса левого желудочка и ограничить смертность у пациентов, приверженных РАР терапии. Тяжесть центрального апноэ сна также связана с повышенной смертностью, однако современные данные об аппаратном лечении дыхания Чейна-Стокса методом адаптивной сервовентиляции у пациентов с ХСН не продемонстрировали улучшения выживаемости [37]. Для терапии центрального апноэ сна американская академия медицины сна рекомендует применение ацетазоламида, который нередко используют при толерантности к диуретикам у пациентов с ХСН в качестве препарата выбора для данной категории больных [38].

Учитывая вышеизложенное, врачу-интернисту важно понимать природу удушья у пациентов с ХСН. Обследование пациентов с ХСН с подозрением на апноэ во сне и определение оптимальных вариантов лечения может улучшить как качество жизни, так и исходы при ХСН.

Ночная изжога

Изменение внутригрудного давления, связанное с паузами и следующими за ними периодами форсированного дыхания, способно приводить к забросу желудочного содержимого в пищевод и развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Считается, что СОАС является фактором риска ГЭРБ, а ночная изжога может быть маркером наличия расстройств дыхания во сне [39]. ГЭРБ связана с более тяжелым течением СОАС, а симптомы ГЭРБ также связаны с ухудшением качества сна. Сообщается о росте рисков развития ГЭРБ на 75 % при условии наличия СОАС [40].

Лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях может улучшить качество сна у пациентов с СОАС и снижает выражен-

ность регургитации желудочного содержимого в пищевод [41]. В то же время назначение ингибиторов протонной помпы способно улучшить качество сна, но не влияет на степень тяжести СОАС [42]. Необходимо отметить, что перед проведением хирургического лечения ГЭРБ целесообразно выполнение скрининга СОАС с возможностью пробного лечения РАР терапией [40].

Таким образом, при наличии жалоб на ночную изжогу рекомендуется включать в алгоритм диагностического поиска скрининг СОАС, а при необходимости также проводить РАР терапию перед оперативным лечением ГЭРБ.

Ускоренное старение

Физиологическое старение – это комплексный процесс, опосредованный разнообразием генетических, средовых, стохастических и других регуляторных воздействий. Сегодня старение рассматривается не как неизбежный инволютивный процесс, а как потенциально модифицируемая система взаимодействий. Важно отметить, что многообразные факторы влияния на старение могут его как замедлять, так и ускорять. Ускоренное старение в практике врача-интерниста связано с ранним дебютом возраст-зависимых заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, саркопения и т.п. Самым частым признаком старения принято считать фенотипические изменения кожи и ее дериватов. Известно, что ограничение сна и низкое его качество негативно влияют на структуру кожи и ее регенераторный потенциал [43]. В то же время ряд конечных точек принято считать биомаркерами старения, отражающими изменения внутренних органов (артериальная жесткость, толщина комплекса интима-медиа, минеральная плотность кости, уровень инсулин-подобного фактора роста и другие). Доказано неблагоприятное влияние СОАС на толщину комплекса интима-медиа артерий [44] и развитие атеросклероза [45], который принято рассматривать в качестве возрастной патологии. Известно, что изменение продолжительности сна, СОАС повышают сосудистую жесткость и таким образом связаны со старением [46, 47]. Ограничения продолжительности и качества сна связаны со сдвигами в оси регуляции соматотропного гормон-инсулинподобного фактора роста, композиционным составом тела и способствуют развитию саркопии – возраст-ассоциированного синдрома [48]. Данная особенность доказана не только среди пожилых пациентов, но и среди лиц моложе 60 лет [49].

Таким образом, имеющиеся научные данные убедительно связывают нарушения сна с биомаркерами ускоренного старения и позволяют судить о том, что у пациентов данной когорты старение имеет комплексный интегральный характер [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные литературные данные подтверждают важность оценки состояния сна как потенциально модифицируемого фактора риска ряда заболеваний внутренних органов, который стоит учитывать врачам-интернистам при работе с пациентами, а ориентация на физиологичный сон может стать следующей целью в улучшении здоровья населения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Grandner MA, Fernandez FX. The translational neuroscience of sleep: a contextual framework. *Science*. 2021;374(6567):568–573. <https://doi.org/10.1126/science.abj8188>.
2. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. с соавт. Нарушения сна и углеводный обмен у больных ожирением. Сахарный диабет. 2013;3:120. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-829>.
3. Strueva NV, Poluektov MG, Savelyeva LV, Mel'nikhenko GA. Sleep disorders and carbohydrate metabolism in obese patients. *Diabetes mellitus* 2013;16(3):120–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2072-0351-829>.
4. Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Бабыкина Е.Г. с соавт. Интеракции между нарушениями сна, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2019;16(4):25–30. <https://doi.org/10.14341/omet9963>.
5. Brodovskaya TO, Grishina IF, Babykina GG et al. Sleep disorders interactions with obesity and type 2 diabetes. *Obesity and metabolism* 2019;16(4):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet9963>.
6. Соколова Л.П. Нарушения сна и бодрствования: клинические проявления и направления терапии. Нервные болезни. 2021;2:54–62. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12325>.
7. Sokolova LP. Sleep and wakefulness disorders: clinical manifestations and therapy directions. *Nervous diseases = Nervnye bolezni* 2021;2:54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12325>.
8. Якупов Э.Я. Нарушения сна как междисциплинарная проблема. Медицинский совет. 2016;11:42–47.
9. Yakupov EY. Sleep disorders as an interdisciplinary problem. *Medical Advice = Medicinskij sovet* 2016;11:42–47. (In Russ.).
10. Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ et al. Correlates of long sleep duration. *Sleep*. 2006;29(7):881–889. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.7.881>.
11. Cai H, Shu XO, Xiang YB et al. Sleep duration and mortality: a prospective study of 113,138 middle-aged and elderly Chinese men and women. *Sleep*. 2015;38(4):529–536. <https://doi.org/10.5665/sleep.4564>.
12. Jike M, Itani O, Watanabe N et al. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*. 2018;39:25–36. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.011>.
13. Новичкова Н.И., Каллистов Д.Ю., Романова Е.А. Нарушения сна и хронический стресс как факторы риска сердечно-сосудистой патологии. Российский кардиологический журнал. 2015;20(6):20–24. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-20-24>.
14. Novichkova NI, Kallistov DY, Romanova EA. Sleep disorders and chronic stress as cardiovascular risk factors. *Russ J Cardiol* 2015;20(6):20–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-20-24>.
15. Gao C, Guo J, Gong T-T et al. (2022) Sleep duration/quality with health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:813943. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.813943>.
16. Любшина О.В., Верткин А.Л., Левин Я.И. Особенности сна при ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):73–78. Lyubshina OV, Vertkin AL, Levin YaI. Sleep characteristics in obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2007;6(1):73–78. (In Russ.).
17. Theorell-Hagow J, Berglund L, Berne C, Lindberg E. Both habitual short sleepers and long sleepers are at greater risk of obesity: a population based 10-year follow-up in women. *Sleep Med*. 2014;15(10):1204–1211. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.014>.
18. Xi B, He D Zhang M. et al. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014;18(4):293–297. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.06.001>.
19. Shan Z, Ma H, Xie M et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015;38(3):529–537. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02267.x>.
20. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E et al. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):549–557. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005>.
21. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Расстройства сна и их лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9):70–75.
22. Poluektov MG, Levin YI. Sleep disorders and their treatment. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2010;110(9):70–75. (In Russ.).
23. Ballesio A, Zagaria A, Baccini F et al. A meta-analysis on sleep quality in inflammatory bowel disease. *Sleep Med Rev* 2021;60:101518. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101518>.
24. Murawski B, Wade L, Plotnikoff RC et al. A systematic review and meta-analysis of cognitive and behavioral interventions to improve sleep health in adults without sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2018;40:160–169. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.12.003>.
25. Zeng R, Jiang Y-t, Chen. T-w et al. Longitudinal associations of sleep duration and sleep quality with coronary heart disease risk among adult population: classical meta-analysis and Bayesian network meta-analysis. *Sleep Biol Rhythms* 2021;19:265–276. <https://doi.org/10.1007/s41105-021-00312-1>.
26. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Диагностический и лечебный алгоритм при жалобах на нарушение сна. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;2(4):18–24. Pchelina PV, Poluektov MG. Diagnostic and therapeutic procedure for sleep complaints. *RMJ. Medical Review = RMZh. Medicinskoe obozrenie* 2018;2(4):18–24. (In Russ.).
27. Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Куракова Е.А. Нарушения сна в общесоматической практике. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013;4(48):3–7.
28. Kurushina OV, Barulin AE, Babushkin YH, Kurakova EA. Sleep disorders in general practice. *Bulletin of the Volgograd State Medical University = Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2013;4(48):3–7. (In Russ.).
29. Резова Н.В., Будневский А.В., Кравченко А.Я. с соавт. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии у больных с нарушением сна. Практическая медицина. 2019;17(2):49–51.
30. Rezova NV, Budnevskiy AV, Kravchenko AY et al. Pathogenetic aspects of arterial hypertension in patients with sleep disorders. *Practical Medicine* 2019;17(2):49–51. (In Russ.).
31. Maiolino G, Bisogni V, Soranna D et al. Effects of insomnia and restless legs syndrome on sleep arterial blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;59:101497. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101497>.
32. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017;152(2):435–444. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026>.

25. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010;138(2):434–443. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2954>.
26. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(3):3786. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
27. Sapiña-Beltrán E, Torres G, Benítez I et al. Differential blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment according to the circadian pattern in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2019;54(1):1900098. <https://doi.org/10.1183/13993003.00098-2019>.
28. Sapiña-Beltrán E, Santamaria-Martos F, Benítez I et al. Normotensive patients with obstructive sleep apnoea: changes in 24-h ambulatory blood pressure monitoring with continuous positive airway pressure treatment. *J Hypertens* 2019;37(4):720–727. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001934>.
29. Рубина С.С., Макарова И.И., Игнатова Ю.П. с соавт. Особенности variability сердечного ритма у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией в неврологической практике. Уральский медицинский журнал. 2022;21(4):4–12. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-4-12>.
30. Rubina SS, Makarova II, Ignatova JuP et al. Peculiarities of heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology in neurological practice. *Ural medical journal* 2022;21(4):4–12. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-4-12>.
31. Грищенко О.О., Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Русский медицинский журнал. 2017;25(14):1052–1056. Grishchenko OO, Brodovskaya TO, Grishina IF, Peretolchina TF. Potential arrhythmogenic mechanisms of sudden death in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Russian Medical Journal = Russkij medicinskij zhurnal* 2017;25(14):1052–1056. (In Russ.).
32. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: he Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
33. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med* 2010;5(1):10–17. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.58954>.
34. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2021;42(35):3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
35. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 2018;3(6):532–540. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095>.
36. Fein AS, Shvilkin A, Shah D et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052>.
37. Wang H, Parker JD, Newton GE et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(155):1625–1631. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006>.
38. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373(12):1095–1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>.
39. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: Practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012;35(1):17–40. <https://doi.org/10.5665/sleep.1580>.
40. Jaimcharyatam N, Tantipornsinchai W, Desudchit T, Gonlachanvit S. Association between respiratory events and nocturnal gastroesophageal reflux events in patients with coexisting obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2016;22:33–38. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.013>.
41. Рубина С.С., Макарова И.И. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему. Уральский медицинский журнал. 2021;20(4):85–92. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.
42. Rubina SS, Makarova II. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem. *Ural medical journal* 2021;20(4):85–92. doi:10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92 (In Russ.).
43. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163(1):41–45. <http://doi.org/10.1001/archinte.163.1.41>.
44. Rassameehiran S, Klomjit S, Hosiriluck N et al. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016;29(1):3–6. <http://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929340>.
45. Oyetaquin-White P, Suggs A, Koo B et al. Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin Exp Dermatol* 2015;40(1):17–22. <http://doi.org/10.1111/ced.12455>.
46. Zhou M, Guo B, Wang Y. et al. The association between obstructive sleep apnea and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Angiology* 2017;68(7):575–583. <http://doi.org/10.1177/0003319716665985>.
47. Liao L-J, Cho T-Y, Huang T-W. Assessment of carotid artery intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol* 2017;42(5):974–978. <http://doi.org/10.1111/coa.12823>.
48. Lisan Q, van Sloten Th, Boutouyrie P et al. Sleep apnea is associated with accelerated vascular aging: results from 2 European community-based cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2021;10(15):e021318. <http://doi.org/10.1161/JAHA.120.021318>.
49. Liu X, Song Q, Wu S, Wang X. Long sleep duration and risk of increased arterial stiffness in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(36):e22073. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000022073>.
50. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RVTh et al. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections

and clinical implications. Ageing Res Rev 2015;23(Pt B):210–220. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2015.07.003>.
49. Rubio-Arias JA, Rodríguez-Fernández R, Andreu L et al. Effect of sleep quality on the prevalence of sarcopenia in older adults: a systematic review with meta-analysis. J Clin Med 2019;8(12):2156. <http://doi.org/10.3390/jcm8122156>.
50. Бродовская Т.О. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением и персонализированный подход к прогнозированию возраст-ассоциированных заболеваний: дисс. ... д-ра мед. наук, 14.01.05. Екатеринбург, 2021. С. 218–243. URL: https://usma.ru/wp-content/uploads/2021/03/дессертация_Бродовская.pdf (дата обращения: 28.09.2022). Brodovskaya TO. State of the cardiovascular system in patients with obstructive sleep apnea syndrome combined with obesity and personalized approach to prognosis of age-associated diseases: dissertation. D. in medical sciences, 14.01.05. Ekaterinburg, 2021. P. 218–243 (In Russ.). URL: https://usma.ru/wp-content/uploads/2021/03/дессертация_Бродовская.pdf.

Сведения об авторах

Т.О. Бродовская – доктор медицинских наук, доцент;
О.О. Грищенко – врач-кардиолог;
О.В. Баженова – ассистент кафедры;
И.Ф. Гришина – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

T.O. Brodovskaya – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
O.O. Grischenko – Cardiologist;
O.V. Bazhenova – Department assistant;
I.F. Grishina – Doctor of Science (Medicine), Professor

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.
Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 28.09.2022; одобрена после рецензирования 28.11.2022; принята к публикации 06.02.2023
The article was submitted 28.09.2022; approved after reviewing 28.11.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМИИ

Ю. О. Жариков¹, М. Х. Гурциев², М. Д. Самсонова³, К. А. Тер-Акопян⁴, П. А. Ярцев⁵

^{1,3,4} Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

^{2,5} Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

⁵ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

¹ dr_zharikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

² mgurtsiev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4240-2449>

³ samsonovamd99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2558-2732>

⁴ terkaren@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4621-6689>

⁵ peter-yartsev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>

Аннотация

Введение. Чрескожная эндоскопическая гастростомия на сегодняшний день считается операцией выбора при необходимости длительного энтерального питания при синдроме дисфагии. Методика характеризуется незначительной частотой ранних и отдаленных осложнений вследствие малой травматичности доступа и времени операции. **Цель работы** – оценить предикторы риска развития осложнений чрескожной эндоскопической гастростомии и их значимости для послеоперационного периода. **Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций и анализ литературных источников с использованием баз данных PubMed, MedLine и научных библиотек Cochrane Library и elibrary.ru преимущественно за последние 10 лет. Поиск осуществляли по совокупности ключевых слов: чрескожная эндоскопическая гастростомия, синдром дисфагии, послеоперационные осложнения, факторы риска. **Результаты и обсуждение.** Ведущими и наиболее изученными предикторами осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода после гастростомии являются гипоальбуминемия, некомпенсированный сахарный диабет, тромбоцитопения, повышенный уровень С-реактивного белка, индекс коморбидности Чарлсона (от 4 и выше баллов), антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, морфо-конституциональные особенности пациентов. **Заключение.** Анализ данных показал, что при соблюдении критериев отбора пациентов для операции с учетом общего состояния, факторов риска и исключением абсолютных противопоказаний чрескожной эндоскопической гастростомии при высоком потоке пациентов и дополнением гастростомии гастропексией является практически безопасной и эффективной.

Ключевые слова: чрескожная эндоскопическая гастростомия, синдром дисфагии, послеоперационные осложнения, факторы риска

Для цитирования: Жариков Ю.О., Гурциев М.Х., Самсонова М.Д. с соавт. Факторы риска неблагоприятного исхода чрескожной эндоскопической гастростомии. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 127-135. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-127-135>.

@ Жариков Ю.О., Гурциев М.Х., Самсонова М.Д., Тер-Акопян К.А., Ярцев П.А., 2023

@ Zharikov Yu.O., Gurtsiev M.Kh., Samsonova M.D., Ter-Akopyan K.A., Yartsev P.A., 2023

RISK FACTORS FOR ADVERSE OUTCOMES OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY

Yu. O. Zharikov¹, M. Kh. Gurtsiev², M. D. Samsonova³, K. A. Ter-Akopyan⁴, P. A. Yartsev⁵^{1,3,4} Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia^{2,5} N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia⁵ Penza Institute of Advanced Medical Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia¹ dr_zharikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>² mgurtsiev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4240-2449>³ samsonovamd99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2558-2732>⁴ terkaren@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4621-6689>⁵ peter-yartsev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>**Abstract**

Introduction. Presently, percutaneous endoscopic gastrostomy is considered to be the operation of choice when long-term enteral feeding in dysphagia syndrome is required. The technique is characterized by low incidence of early and long-term complications due to low traumatic access and operation time. **Aim of the work** was to assess the risk predictors of percutaneous endoscopic gastrostomy complications and their significance for the postoperative period. **Materials and methods.** We searched publications and analyzed literature sources using PubMed and MedLine databases and Cochrane Library and elibrary.ru scientific libraries mainly for the last ten years. The search was performed using a set of key words: percutaneous endoscopic gastrostomy, dysphagia syndrome, postoperative complications, risk factors. **Results and discussion.** The leading and most studied predictors of early and long-term postoperative period complications after gastrostomy are hypoalbuminemia, uncompensated diabetes mellitus, thrombocytopenia, elevated levels of C-reactive protein, Charlson's comorbidity index (4 points or higher), antiaggregant and anticoagulant therapy, morphoconstitutional features of patients. **Conclusion.** Data analysis has shown that percutaneous endoscopic gastrostomy at high patient flow and gastrostomy supplementation with gastropexy is practically safe and effective if the selection criteria for the operation are observed taking into account the general condition, risk factors and exclusion of absolute contraindications.

Keywords: percutaneous endoscopic gastrostomy, dysphagia syndrome, postoperative complications, predictors of the risk of adverse events

For citation:

Zharikov YuO, Gurtsiev MKh, Samsonova MD et al. Risk factors for adverse outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy. Ural medical journal 2023;22(1): 127-135. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-127-135>

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ) на сегодняшний день считается операцией выбора при необходимости длительного (более 4 недель) искусственного энтерального питания у пациентов с заболеваниями или повреждениями головного мозга, сопровождающимися нарушением акта глотания [1, 2]. ЧЭГ создает возможность более раннего начала питания и не требует повторной операции для закрытия гастростомы, что определяет ее преимущества перед традиционными хирургическими методами энтерального питания [3–5].

Методика характеризуется незначительной частотой ранних и отдаленных осложнений вследствие малой травматичности доступа и незначительного времени операции [6]. По данным литературы, интра- и послеоперационные осложнения при этой операции развиваются в 0,8–8,7 % случаев, а показатель летальных исходов достигает 2 % [6–9]. Основой профилактики большинства осложнений, в частности несостоятельности гастростомы и перитонита, являются мероприятия, направленные на формирование стойкого рубца между

передней стенкой желудка и передней брюшной стенкой [10–14]. Кроме того, учитывая осложнения, которые могут возникать после установки гастростомической трубки, становится крайне важной идентификация факторов риска, связанных с осложнениями и ранней смертностью, так как это позволит отбирать пациентов, для которых польза и безопасность от ЧЭГ будет максимальными [11]. Основное направление исследований связано с изучением влияния клинико-биохимических маркеров, конституциональных особенностей больного и сопутствующих заболеваний на результат операции [15–17].

Цель работы – оценка предикторов риска развития осложнений чрескожной эндоскопической гастростомии и их значимости для послеоперационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологическая база исследований основывалась на анализе состояния проблемы осложнений операции чрескожной эндоскопической гастростомии и факторов риска, ассоциированных с ними.

Поиск публикаций и анализ литературных источников осуществляли с использованием баз данных PubMed, MedLine и научных библиотек Cochrane Library и eLibrary по совокупности ключевых слов: чрескожная эндоскопическая гастростомия, синдром дисфагии, послеоперационные осложнения, факторы риска. Глубина поиска – преимущественно 10 лет. Критерием отбора были полнотекстовые оригинальные статьи с результатами исследований, а также систематические обзоры. Выбранные литературные данные систематизировали и в дальнейшем использовали для подготовки настоящего обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Факторами, предрасполагающими к развитию интраоперационных осложнений, являются: тяжелое соматическое состояние больного до и во время операции, неправильное положение пациента, недостаточная диафаноскопия передней брюшной стенки, предшествующие хирургические вмешательства, повлекшие за собой нарушение нормальной анатомии пищевода и желудка, а также развитие гематомы в области гастростомы [3, 9, 18, 19]. Перечисленные факторы повышают риски интраоперационных осложнений (до 2,5 % наблюдений), а именно: кровотечения, перфорации, аспирации. Послеоперационные осложнения (до 3,0 % случаев): гастро-, колоно-, кожные свищи, развивающиеся при непреднамеренной пункции ободочной кишки, перистомальные инфекции, развитие травматических эрозий или язв на противоположной от гастростомы стенке и под диском для внутренней фиксации. После установки гастростомической трубки в желудок через сопоставленную с его передней стенкой ободочную кишку может развиться толстокишечная непроходимость либо перитонит как следствие перфорации кишки и выхода содержимого в брюшинную полость [9, 12, 20].

Осложнения, развивающиеся вследствие неправильного ухода за гастростомой (до 4 % пациентов после ЧЭГ): непроходимость просвета трубки (закупорка), являющаяся следствием введения густой смеси или лекарственных веществ, некорректное промывание гастростомической трубки, «бампер-синдром» – разрастание слизистой оболочки над диском для внутренней фиксации с полной закупоркой внутреннего отверстия зонда [20, 21].

Послеоперационные осложнения, связанные с установкой эндоскопической гастростомы, встречаются по различным источникам в 10–27 % случаев и включают в себя окклюзию трубки, пневмоперитонеум, мацерацию кожи из-за подтекания желудочного содержимого вокруг трубки, формирование грыж в месте постановки гастростомы и перистомальные боли. Раневая инфекция и некротизирующий фасциит, аспирация, кровотечение, перитонит, острая кишечная непроходимость и повреждение внутренних органов осложняют 0,4–8,7 % процедур [15, 22–26]. Частота летальных исходов, описанных в литературе и непосредственно ассоциированных с эндоскопической гастростомией, варьирует от 0 % до 2 %, с 30-дневной смертностью, – от 6,7 % до 26 %, что может быть также связано с тяжелым течением основного заболева-

ния и сопутствующей патологии, на фоне которых проводилась операция [5, 27–31].

Массивное кровотечение, несостоятельность гастростомы и перитонит возникают в 1,8–5 % случаев либо интраоперационно, либо в раннем послеоперационном периоде (первые двое суток) после гастростомии [13, 14, 32, 33]. При этом основная доля осложнений развивается в первую неделю после формирования ЧЭГ, что требует особого наблюдения и ухода за больными в течение восьми дней после формирования ЧЭГ [32].

Повреждения внутренних органов при проведении ЧЭГ чрезвычайно редки и представляют собой наиболее опасное осложнение при установке гастростомической трубки эндоскопическим способом [15, 25]. В основном эти осложнения связаны с конституциональными особенностями пациента. К ним относятся ожирение, гепато- и спленомегалия, введение троакара при глубоком вдохе больного, приподнятый головной конец пациента во время процедуры и выраженный поясничный лордоз, что приводит к каудальному смещению печени и существенно повышает риски повреждения внутренних органов [26]. Абдоминальное ожирение также может ухудшать качество трансиллюминации и внешнего давления на переднюю брюшную стенку при проведении троакара, увеличивая риск ятрогенных осложнений [28].

При диагностированной гепатомегалии необходимо использовать УЗ-навигацию, эндоскопическую трансиллюминацию и мануальное давление на переднюю брюшную стенку, что играет ключевую роль в определении безопасного места для введения пункционной иглы и последующей постановки проводника [7, 34]. Кроме этого, возможно применение «техники инсуффляции воздуха» – раздувание пустого желудка объемом воздуха (около 500 мл) через назогастральный зонд с последующей оценкой анатомических взаимоотношений желудка с печенью и кишечником по результату обзорной рентгенограммы брюшной полости [12, 34–36].

Раневая инфекция в зоне гастростомы развивается до 4,5 % случаев, что в основном связано с наличием у пациента сопутствующего сахарного диабета и сниженного иммунного статуса [4, 14, 32]. Редким осложнением со стороны мягких тканей брюшной стенки является некротизирующий фасциит, который в трети случаев приводит к летальному исходу [37, 38]. Факторами риска развития этого осложнения являются: суб-/декомпенсированный сахарный диабет, недоедание, ослабленный иммунитет, пожилой возраст, хроническая печеночная и почечная недостаточность. Дислокация гастростомической трубки также может привести к некротизирующему фасцииту вследствие нестерильности кожного покрова в зоне ЧЭГ и контакту с содержимым желудка [37]. Наиболее распространенными микроорганизмами, высеиваемыми при инфицировании мягких тканей при наличии чрескожной гастростомы, являются: *Staphylococcus aureus*, *Candida species* и *Pseudomonas aeruginosa* в сочетании с грамм-положительной флорой (до 55 % случаев), в т.ч. с метициллин-устойчивыми микроорганизмами. Поэтому в качестве эмпирического лечения рекоменду-

ется назначение антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с препаратами против анаэробных бактерий. С точки зрения профилактики показано введение цефалоспоринов третьего поколения, т. к. было показано, что только у 5,4 % пациентов с профилактическими мерами развились перистомальные инфекционные осложнения по сравнению с 38,5 % случаев без профилактики [29].

Травматическая дислокация ЧЭГ и перитонит чаще развиваются у пациентов в состоянии психомоторного возбуждения [39, 40] или во время занятий лечебной физкультурой (средний срок развития события – 4,8 суток). В первую неделю от момента формирования ЧЭГ травматическую дислокацию принято считать ранним осложнением, которое происходит с частотой 1,3–2,3 %. В течение первой недели при несформированном канале гастростомы травматическая дислокация может быть причиной перитонита [9, 30].

Развитие «бампер»-синдрома ассоциировано с излишним давлением фиксаторов на стенку желудка и брюшную стенку при сближении фиксирующих дисков (внешний и внутренний), приводящем к нарушению питания стенки желудка и развитию синдрома. «Бампер»-синдром клинически манифестирует «малыми» признаками миграции трубки из просвета желудка: гиперемия вокруг трубки и подтекание содержимого желудка на кожу передней брюшной стенки [41, 42].

В 2019 году был проведен ретроспективный анализ данных 146 пациентов, которым осуществлена ЧЭГ, с целью выявления потенциальных факторов риска процедуры и их значимости для увеличения сроков госпитализации [43]. Уровень сывороточного альбумина при поступлении имел отрицательную корреляционную связь с продолжительностью госпитализации ($p < 0,001$), которая также различалась среди пациентов с большими и малыми осложнениями ($p < 0,001$ и $p = 0,026$). Инфекция мочевыводящих путей, наличие трахеостомы или пролежней при поступлении аналогично приводили к увеличению средней продолжительности пребывания в стационаре ($p < 0,001$). Авторами также отмечено, что малые осложнения (согласно определению тяжести осложнений ЧЭГ, описанной M.O.M. Shangab [3]) развивались чаще при использовании гастростомических трубок малого диаметра ($p < 0,001$), что приводило к обтурации трубки и их непреднамеренному удалению. На частоту больших осложнений диаметр гастростомической трубки влияния не оказывал ($p = 0,126$) [43].

J. Blomberg с соавт. в результате своего исследования показали, что сочетание гипоальбуминемии и высокого уровня С-реактивного белка перед проведением эндоскопической гастростомии ассоциировано с достоверно высоким риском летального исхода после ЧЭГ. Показатель 30-дневной летальности при сочетании этих параметров составил 20,5 % против 2,6 % при нормальных значениях (ОШ 7,45; 95 % ДИ, 2,62–21,19). Помимо этого, возраст больше 65 лет (ОШ 2,26; 95 % ДИ, 1,20–4,25) и значение ИМТ $< 18,5$ кг/м² (ОШ 2,04; 95 % ДИ, 0,97–4,31) также были ассоциированы с неблагоприятным исходом операции. Авторы указали на необходимость учета этих факторов при принятии

решения об операции у пациентов, которым требуется установка гастростомы [44].

В ретроспективном исследовании, проведенном специалистами Centro Hospitalar Alto Ave (г. Гимарайнш, Португалия) наиболее значимыми характеристиками в группе неблагоприятного прогноза, являлись этиология дисфагии (онкологические заболевания) ($p < 0,001$), развитие аспирационной пневмонии ($p < 0,001$), анемия ($p < 0,001$), лейкоцитоз ($p = 0,005$), гипонатриемия ($p = 0,01$) и высокий уровень С-реактивного белка (более 35,9 мг/дл; $p = 0,008$). При проведении многофакторного регрессионного анализа только высокие уровни С-реактивного белка, гипонатриемия и уремия определены как независимые прогностические факторы риска летального исхода. Помимо этих параметров следует учитывать и другие факторы, когда ЧЭГ рассматривается как вариант нутриционной поддержки, а именно исходное заболевание и вероятность выздоровления, тип и тяжесть сопутствующих и фоновых заболеваний, пожелания пациента или его семьи [27]. В заключение авторы указывают, что рутинная оценка уровня С-реактивного белка необходима в процессе принятия решения о проведении ЧЭГ, что позволило бы использовать индивидуальный подход: определение критического периода состояния в группе повышенного риска летального исхода из-за острого заболевания:

- если пациент выживет после этого периода, он может быть рассмотрен как кандидат для проведения вмешательства;
- пациенту противопоказано проведение вмешательства.

Анализ данных, опубликованных в обзорной статье T. Hucl с соавт., показал, что пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями и инфекциями подвергаются большему риску развития осложнений после ЧЭГ. На результат операции также влияют правильная техника установки гастростомы, особенно правильное расположение устройства внешней фиксации и ежедневный уход за гастростомической трубкой. Адекватная коррекция антикоагулянтной и антитромботической терапии необходима для снижения риска кровотечений, а назначение антибиотиков широкого спектра действия до начала процедуры помогает предотвратить инфекционные осложнения [25].

В Медицинском центре Асан (Сеул, Корея) в ходе исследования были ретроспективно проанализированы данные 401 пациента [45]. 30-дневная летальность была связана с высоким уровнем С-реактивного белка, тромбоцитопенией и тяжестью неврологического заболевания. Была произведена оценка влияния конкретного неврологического заболевания (инсульт головного мозга или другие заболевания, сопровождавшиеся синдромом дисфагии центрального генеза) на необходимость формирования гастростомы и показатель летальности. Результаты исследования показали, что уровень 30-дневной летальности в группе неврологических заболеваний, включавших в себя деменцию, болезнь Паркинсона, нервно-мышечные заболевания и гипоксическое поражение головного мозга, ниже (ОШ 0,125; 95 % ДИ,

0,016–0,994; $p = 0,049$), чем при инсульте и злокачественных новообразованиях. Многофакторный анализ показал, что значимыми для прогноза исхода эндоскопического вмешательства являются наличие злокачественной опухоли (ОШ 2,205; 95 % ДИ 1,197–4,061; $p = 0,011$); возраст ≥ 70 лет (ОШ 1,022; 95 % ДИ 1,003–1,042; $p = 0,021$) и наличие сахарного диабета (ОШ 1,877; 95 % ДИ 1,058–3,331; $p = 0,031$) [45]. Сахарный диабет считается значительным фактором риска инфицирования раны после инвазивных процедур и хирургических вмешательств. Кроме того, сахарный диабет влияет на иммунный статус пациента, подавляя функцию полиморфно-ядерных лейкоцитов и кожные реакции на воздействие антигена. Учитывая, что ЧЭГ – инвазивная процедура с проникновением от кожи в желудок, заживление ран имеет решающее значение для предотвращения инфекции и утечки содержимого желудка вокруг зонда.

Для оценки предикторов осложнений и летального исхода после проведения ЧЭГ по методике «на себя» по Gauderer-Ponsky C. Lee с соавт. было проведено многоцентровое исследование, включавшее данные 1625 пациентов. Средний период наблюдения составил 254 дня. Показаниями к проведению гастростомии в большем проценте случаев были инсульт (31,6 %) и злокачественные новообразования (18,9 %). Частота осложнений составила 13,2 %. Профилактическое применение антибиотиков (ОШ 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,88; $p = 0,010$) снижало частоту инфицирования, связанного с ЧЭГ, при этом фактический уровень антибиотикопрофилактики составил 81,1 %. Применение антикоагулянтов (ОШ 7,26; 95 % ДИ 2,23–23,68; $p = 0,001$) и наличие сахарного диабета (ОШ 4,02; 95 % ДИ, 1,49–10,87; $p = 0,006$) повышали риск кро-

вотечения, однако двойная антиагрегантная терапия (аспирин и клопидогрель) не увеличивала риски ($p = 0,379$). Показатели интраоперационной, 30-дневной и общей летальности составили 0,2 %, 2,4 % и 14,0 % соответственно. Уровень сывороточного альбумина ниже 31,5 г/л (ОШ 8,55; 95 % ДИ, 3,11–23,45; $p < 0,001$) и уровень С-реактивного белка выше 21,5 мг/л (ОШ 3,01; 95 % ДИ, 1,27–7,16; $p = 0,012$) значимо повышали риск 30-дневной летальности. При этом пациенты, имевшие оба фактора риска, имели достоверно более короткую медиану выживаемости по сравнению с теми пациентами, у которых эти риски отсутствовали (1740 против 3181 дня) ($p < 0,001$). В заключение авторы указали на необходимость учитывать нутриционный и иммунный статус пациента перед ЧЭГ при прогнозировании ближайших и отдаленных результатов формирования гастростомы [46]. Аналогичные данные были получены в работе N. Tominaga с соавт., причем полифакторный анализ риска показал ОШ 4,1 (ДИ 1,4–11,7; $p < 0,01$) при уровне альбуминемии менее 29 г/л [47].

В ряде исследований было показано, что деменция является фактором риска осложненного течения послеоперационного периода после ЧЭГ [40, 47, 48], но также имеется незначительный клинический эффект в плане улучшения нутриционного статуса у больных деменцией после данной операции в раннем и отдаленном периоде [40]. Перечисленное требует от специалистов прецизионного подхода к определению показаний для ЧЭГ у больных деменцией.

Обобщенные данные о факторах риска неблагоприятного послеоперационного результата при формировании чрескожной эндоскопической гастростомы приведены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы риска развития осложнений после ЧЭГ

Факторы риска	Значение	Источник
Гипоальбуминемия	Низкий уровень сывороточного альбумина является предиктором ранней смертности и более продолжительной госпитализации после формирования гастростомы.	Shangab M. et al., 2019 [43]
	Определена статистически значимая связь между уровнем альбумина при поступлении и развитием осложнений ($p = 0,026$ для малых осложнений и $p < 0,001$ для больших осложнений), а также отрицательная корреляция между уровнем альбумина в сыворотке и длительностью госпитализации (коэффициент корреляции $-0,273$, $p < 0,001$)	Tominaga N., 2010 [47]
Сахарный диабет	Изменяет иммунитет, подавляя функцию полиморфно-ядерных лейкоцитов и кожные реакции на воздействие антигена. Способствует инфицированию раны после инвазивных процедур и хирургических вмешательств (ОШ 1,877; 95 % ДИ 1,058–3,331; $p = 0,031$)	Pih G.Y. et al., 2018 [45]
Тромбоцитопения	Низкий уровень тромбоцитов ассоциирован с геморрагическими осложнениями операции. Кроме того, тромбоциты являются локальным фактором защиты организма от эндоваскулярных инфекций	Pih G.Y. et al., 2018 [45]
Повышенный уровень С-реактивного белка	Является общепризнанным индикатором острой фазы системного воспаления	Barbosa M. et al., 2016 [27]
	Используя значение 35,9 мг/дл в качестве порогового значения, СРБ показал высокую чувствительность при выявлении пациентов с худшим прогнозом ($p = 0,008$). Уровень С-реактивного белка выше 21,5 мг/л (ОШ 3,01; 95 % ДИ, 1,27–7,16; $p = 0,012$) значимо повышали риск 30-дневной летальности	Lee Ch. et al., 2013 [46]

Индекс коморбидности Чарлсона (от 4 и выше баллов)	Индекс коморбидности Чарлсона имеет достоверную положительную корреляцию (коэффициент корреляции -0,191; $p < 0,001$). Смертность была выше у пациентов с 4 баллами и более	Shangab M.O.M. et al., 2019 [43]
Этиология дисфагии	Уровень 30-дневной летальности в группе неврологических заболеваний (включая деменцию, болезнь Паркинсона, нервно-мышечные заболевания и гипоксическое поражение головного мозга) ниже (ОШ, 0,125; 95 % ДИ, 0,016–0,994; $p = 0,049$), чем при инсульте и злокачественных новообразованиях	Pih G.Y. et al., 2018 [45]
	Деменция является фактором риска осложненного течения послеоперационного периода	Ayman A.R., 2017 [40]
Возраст пациентов	Возраст ≥ 70 лет (ОШ, 1,022; 95 % ДИ 1,003–1,042; $p = 0,021$) – предиктор хирургических осложнений, а также фактор риска ранней летальности после ЧЭГ. Уровень смертности увеличивается примерно на 3 % с каждым годом возраста	Pih G.Y. et al., 2018 [45]
Отсутствие профилактического приема антибиотиков	Профилактическое применение антибиотиков эффективно снижает частоту инфекционных осложнений, связанных с ЧЭГ (ОШ, 0,58; 95 % ДИ, 0,38–0,88; $p = 0,01$)	Lee Ch. et al., 2013 [46]
Применение антикоагулянтов	Использование антикоагулянтов (ОШ, 7,26; 95 % ДИ, 2,23–23,68; $p = 0,001$) увеличивает риск кровотечения, однако двойная антиагрегантная терапия (аспирин и клопидогрель) – нет ($p = 0,379$)	Lee Ch. et al., 2013 [46]
Вес, ИМТ, толщина брюшной стенки	Пациенты с осложнениями имеют меньшую массу тела ($P = 0,005$) и более низкий ИМТ ($P = 0,010$), чем пациенты без осложнений	James M.K. et al., 2017 [16]
	Антропометрический показатель среднего значения толщины брюшной стенки составил 21,6 мм (SD 7,6) по сравнению с 27,6 мм (SD 8,1) у пациентов без осложнений. Толщина брюшной стенки оказалась единственным фактором, независимо связанным с осложнениями после ЧЭГ ($p = 0,047$)	Blomberg J. et al., 2011 [44]
	Абдоминальное ожирение также может ухудшать качество трансиллюминации и внешнего давления на переднюю брюшную стенку при проведении троакара, увеличивая риск травмы соседних органов. ИМТ $< 18,5$ кг/м ² (ОШ 2,04; 95 % ДИ, 0,97–4,31) ассоциируется с неблагоприятным исходом операции	Chhaparia A. et al., 2018 [28]

Учитывая тяжесть состояния реанимационных пациентов с синдромом дисфагии, проведение любых хирургических вмешательств сопровождается высокими рисками осложнений [25, 49]. Использование антибиотикопрофилактики дает положительные результаты в виде снижения частоты септических осложнений. Коррекция системы свертывания крови позволяет перевести относительное противопоказание в «управляемый» риск [10, 29, 46].

При соблюдении критериев отбора пациентов для ЧЭГ с учетом общего состояния и исключением абсолютных противопоказаний процедура является при высоком потоке таких пациентов практически безопасной [9, 45]. Выполнение простых правил ухода за гастростомой позволяет достаточно долго функционировать (согласно литературе до 2–3 лет). Следует подчеркнуть достаточную простоту этих мероприятий, которая позволяет больным или их родственникам самостоятельно вводить электролитное питание и совершать ежедневный уход за трубкой. Для профилактики развития «бампер»-синдрома следует один раз в 2–4 дня, ослабив крепление фиксирующей пластины, поворачивать зонд вокруг своей оси на 360°, сдвигая его при этом вперед-назад на 1–2 см [20].

При выполнении ЧЭГ необходимы дозированная и контролируемая компрессия опорного диска гастростомы на стенку желудка, строго перпендикулярное положение гастростомической трубки по отношению к плоскости передней брюшной стенки в первые 7 суток, отсутствие значимого натяжения при сближении передней стенки желудка с передней брюшной стенкой, наложение гастростомы

желательно в верхней или средней трети желудка, ближе к большой кривизне [3, 20].

Кроме того, очень важно, особенно в первую неделю, осуществлять послеоперационный уход за гастростомической трубкой, строго соблюдать правила, в том числе указанные выше, во избежание дислокации трубки, герметичной и дозированной компрессии передней стенки желудка и передней брюшной стенки [50].

Использование гастропексии, как было показано при лапароскопически-ассистированной чрескожной гастростомии, приводит к уменьшению осложнений, связанных с внутрибрюшной утечкой содержимого желудка, без необходимости использования специальных инструментов или увеличения раны порта [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При соблюдении критериев отбора пациентов для операции с учетом общего состояния, факторов риска и исключением абсолютных противопоказаний, чрескожная эндоскопическая гастростомия является при высоком потоке таких пациентов и дополнением гастростомии гастропексией практически безопасной и эффективной для больных.

На результат операции влияют правильная техника установки гастростомы, особенно правильное расположение устройства внешней фиксации и ежедневный уход за гастростомической трубкой. Ведущими и наиболее изученными предикторами осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода после гастростомии являются

гипоальбуминемия, некомпенсированный сахарный диабет, тромбоцитопения, повышенный уровень С-реактивного белка до операции, индекс коморбидности Чарлсона (от 4 и выше баллов), антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, морфо-конституциональные особенности пациентов. Необходимость учета этих факторов при принятии решения об операции у пациентов, которым требуется установка гастростомы, крайне важна, т. к. их коррекция и контроль позволяют достичь наиболее приемлемых результатов в плане пользы и безопасности ЧЭГ для пациента.

При этом достаточно большой диапазон частоты развития осложненного течения послеоперационного периода (0,8–27 %) показывает необходимость дальнейшего изучения вопросов, касающихся осложненного течения ЧЭГ, факторов риска неблагоприятного исхода и возможных путей коррекции и профилактики потенциальных осложнений. Перечисленные аспекты определяют актуальность дальнейших исследований этого направления и разработки новых технических подходов для минимализации рисков чрескожной эндоскопической гастростомии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Захарова М.Н., Авдюнина И.А., Лысогорская Е.В. с соавт. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни. 2014;4:4–11.
2. Zakharova MN, Avdyunina IA, Lysogorskaya EV et al. Recommendations for palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Nerve and Muscular Diseases*.
3. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant Jr. R.J. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. 1980. *Nutrition* 1998;14(9):736–738. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(98\)00073-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(98)00073-2).
4. Rahnemai-Azar AA, Rahnemai-Azar AA, Naghshizadian R et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7739–7751. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7739>.
5. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB. Percutaneous endoscopic gastrostomy: An update on its indications, management, complications, and care. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(8):529–539.
6. Moran C, O'Mahony S. When is feeding via a percutaneous endoscopic gastrostomy indicated? *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(2):137–142. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000152>.
7. Дробязгин Е.А., Судовых И.Е., Чикинев Ю.В. Эндоскопическая чрескожная гастростомия в практике многопрофильного стационара. Эндоскопическая хирургия. 2018;24(5):29–31.
8. Droblyazgin EA, Sudovykh IE, Chikinev YV. Percutaneous endoscopic gastrostomy in the practice of a multidisciplinary hospital. *Endoscopic Surgery = Jendoskopicheskaja hirurgija* 2018;24(5):29–31. (In Russ.).
9. Петровский А.Н., Попов А.Ю., Барышев А.Г. Чрескожная эндоскопически-ассистированная гастростомия. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2019;8:69–73. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908169>.
10. Petrovskiy AN, Popov AYU, Baryshev AG. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2019;8:69–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908169>.
11. Белевич В.Л., Бреднев А.О., Овчинников Д.В. Применение чрескожной эндоскопической гастростомии для обеспечения длительного энтерального питания. Военно-медицинский журнал. 2014;335(4):46–49.
12. Belevich VL, Brednev AO, Ovchinnikov DV. The use of percutaneous endoscopic gastrostomy for provision of the long-term enteral nutrition. *Military Medical Journal = Voenno-meditsinskij zhurnal* 2014;335(4):46–49. (In Russ.).
13. Richter-Schrag HJ, Richter S, Ruthmann O et al. Risk factors and complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: a case series of 1041 patients. *Can J Gastroenterol* 2011;25(4):201–206. <https://doi.org/10.1155/2011/609601>.
14. Жариков Ю.О., Гурциев М.Х., Антонян С.Ж. с соавт. Относительные противопоказания к чрескожной эндоскопической гастростомии (обзор литературы). Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2021;180(6):105–110. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-6-105-110>.
15. Zharikov YuO, Gurtsiev MKh, Antonyan SZh et al. Relative contraindications to percutaneous endoscopic gastrostomy (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery* 2021;180(6):105–110 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-6-105-110>.
16. Гурциев М.Х., Самсонова М.Д., Тер-Акопян К.А. с соавт. Чрескожная эндоскопическая гастростомия: редкие осложнения и возможные пути их разрешения. Высотехнологическая медицина. 2021;8(2):15–23. https://doi.org/10.52090/2542-1646_2021_8_2_15.
17. Gurtsiev MKh, Samsonova MD, Ter-Akopyan KA et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: rare complications and possible ways of their resolution. *High-tech medicine = Vysokotekhnologicheskaja medicina* 2021;8(2):15–23. (In Russ.). https://doi.org/10.52090/2542-1646_2021_8_2_15.
18. Кузьмин-Крутецкий М.И., Демко А.Е., Сафоев А.И. с соавт. Чрескожная эндоскопическая гастростомия. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2014;173(3):19–23.
19. Kuzmin-Krutetsky MI, Demko AE, Safoev AI et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Grekov Bulletin of surgery = Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova* 2014;173(3):19–23. (In Russ.).
20. Boeykens K, Duysburgh I. Prevention and management of major complications in percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000628. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000628>.
21. Gawande RS, Bailey CR, Jones C, Fishman EK. MDCT evaluation of complications of percutaneous gastrostomy tube placement. *Emerg Radiol* 2019;26(6):663–674. <https://doi.org/10.1007/s10140-019-01716-w>.
22. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(4):407–418.
23. James MK, Ho VP, Tiu SP et al. Low abdominal wall thickness may predict percutaneous endoscopic gastrostomy complications. *Am Surg* 2017;83(2):183–190.
24. Gumaste VV, Bhamidimarri KR, Bansal R et al. Factors predicting early discharge and mortality in post-percutaneous endoscopic gastrostomy patients. *Ann Gastroenterol* 2014;27(1):42–47.

18. Sbeit W, Kadah A, Shahin A et al. Scheduled percutaneous endoscopic gastrostomy tube replacement did not reduce PEG-related complications. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(11):1386–1390. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1965209>.
19. Vidal DV, Plaza FJ. Misplacement of the PEG tube through the transverse colon, an uncommon but possible complication. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114(5):296–297. <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8501/2021>.
20. Иванов Ю.В., Сазонов Д.В., Таймаскина М.Т., Панченков Д.Н. Чрескожная эндоскопическая гастростомия: возможности, особенности, эффективность. *Доктор.Ру*. 2015;S1:60–65.
Ivanov YV, Sazonov DV, Taimaskina MT, Panchenkov DN. Percutaneous endoscopic gastrostomy: possibilities, features, efficiency. *Doctor.Ru* 2015;S1:60–65. (In Russ.).
21. Boylan C, Barrett D, Li V et al. Longitudinal complications associated with PEG: Rate and severity of 30-day and 1-year complications experienced by patients after primary PEG insertion. *Clin Nutr ESPEN* 2021;43:514–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.02.004>.
22. Rowat A. Enteral tube feeding for dysphagic stroke patients. *Br J Nurs* 2015;24(3):138,140,142–145. <https://doi.org/10.12968/bjon.2015.24.3.138>.
23. Yokoyama K, Ukai T, Watanabe M. Effect of nutritional status before femoral neck fracture surgery on postoperative outcomes: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):1027. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04913-2>.
24. Pettigrew RA. Identification and assessment of the malnourished patient. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988;2(4):729–749. [https://doi.org/10.1016/0950-3528\(88\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0950-3528(88)90033-4).
25. Hucl T, Spicak J. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(5):769–781. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.002>.
26. Zouk AN, Batra H. Managing complications of percutaneous tracheostomy and gastrostomy. *J Thorac Dis* 2021;13(8):5314–5330. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3716>.
27. Barbosa M, Magalhaes J, Marinho C, Cotter J. Predictive factors of early mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy placement: The importance of C-reactive protein. *Clin Nutr ESPEN* 2016;14:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.04.029>.
28. Chhaparia A, Hammami MB, Bassuner J, Hachem C. Trans-hepatic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement: a case report of a rare complication and literature review. *Gastroenterology Res* 2018;11(2):145–149. <https://doi.org/10.14740/gr966w>.
29. Alessandri F, Strisciuglio C, Borrazzo C et al. Antibiotic Prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy in children: a randomised controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(3):366–371. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002981>.
30. Chaudhry R, Kukreja N, Tse A et al. Trends and outcomes of early versus late percutaneous endoscopic gastrostomy placement in patients with traumatic brain injury: Nationwide population-based study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018;30(3):251–257. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000434>.
31. Yokoyama K, Ukai T, Watanabe M. Effect of nutritional status before femoral neck fracture surgery on postoperative outcomes: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):1027. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04913-2>.
32. Мазурин В.С., Вахонин А.Ю., Шабаров В.Л. с соавт. Осложнения при выполнении чрескожной эндоскопической гастростомии. *Альманах клинической медицины* 2006;11:92–93.
Mazurin VS, Vakhonin AY, Shabarov VL et al. Complications during percutaneous endoscopic gastrostomy. *Almanac of Clinical Medicine = Al'manah klinicheskoy mediciny* 2006;11:92–93. (In Russ.).
33. Голубев К.В., Топузов Э.Э., Олейник В.В. с соавт. Общие принципы профилактики и лечения осложнений чрескожной эндоскопической гастростомии (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова* 2019;26(3):25–30.
Golubev KV, Topuzov EE, Oleinik VV et al. General principles for the prevention and treatment of complications of percutaneous endoscopic gastrostomy (Review of literature). *Scientific Notes of Pavlov Saint Petersburg State Medical University = Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova* 2019;26(3):25–30. (In Russ.).
34. Wragg RC, Salminen H, Pachi M et al. Gastrostomy insertion in the 21st century: PEG or laparoscopic? Report from a large single-centre series. *Pediatr Surg Int* 2012;28(5):443–448. <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3079-5>.
35. Мумладзе Р.Б., Розиков Ю.Ш., Деев А.И., Коржева И.Ю. Чрескожная эндоскопическая гастростомия и ее преимущества перед другими видами стомий для проведения энтерального питания. *Анналы хирургии* 2011;3:36–40.
Mumladze RB, Rozikov YSh, Deev AI, Korzheva IYu. Percutaneous endoscopic gastrostomy and its advantages in comparison with other types of stomies to perform enteral feeding. *Annals of Surgery = Annaly hirurgii* 2011;3:36–40. (In Russ.).
36. Jaafar MH, Mahadeva S, Morgan K, Tan MP. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric feeding in older individuals with non-stroke dysphagia: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2015;19(2): 190–197. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0527-z>.
37. MacLean AA, Miller G, Bamboat ZM, Hiotis K. Abdominal wall necrotizing fasciitis from dislodged percutaneous endoscopic gastrostomy tubes: a case series. *Am Surg* 2004;70(9):827–831.
38. Mohd Said MR, Abdul Rani R, Raja Ali RA, Ngiu CS. Abdominal wall necrotising fasciitis: A rare but devastating complication of the percutaneous endoscopic gastrostomy procedure. *Med J Malaysia* 2017;72(1):77–79.
39. Бондаренко С.Б., Бурков И.В., Шароев Т.А. Эндоскопически ассистированная пункционная гастростомия у детей. *Quantum Satis* 2017;1(1):60–65.
Bondarenko SB, Burkov IV, Sharoyev TA. Endoscopically assisted puncture gastrostomy in children. *Quantum Satis* 2017;1(1):60–65. (In Russ.).
40. Ayman AR, Khoury T, Cohen J et al. PEG insertion in patients with dementia does not improve nutritional status and has worse outcomes as compared with PEG insertion for other indications. *J Clin Gastroenterol* 2017;51(5):417–420. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000624>.
41. Петровский А.Н., Вагин И.В., Гобаева С.Л. с соавт. Опыт применения чрескожной эндоскопически ассистированной гастростомии в практике многофункционального стационара. *Инновационная медицина Кубани* 2018;3(11):6–10. Petrovsky AN, Vagin IV, Gobaeva SL et al. Application of percutaneous endoscopically assisted gastrostomy in multifunction hospital. *Innovative Medicine of Kuban*. 2018;(3):6–10. (In Russ.).

42. Cyrany J, Rejchrt S, Kopacova M, Bures J. Buried bumper syndrome: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):618–627. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.618>.
43. Shangab MOM, Shaikh NA. Prediction of risk of adverse events related to percutaneous endoscopic gastrostomy: a retrospective study. *Ann Gastroenterol* 2019;32(5):469–475. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0409>.
44. Blomberg J, Lagergren P, Martin L et al. Albumin and C-reactive protein levels predict short-term mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2011;73(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.09.012>.
45. Pih GY, Na HK, Ahn JY et al. Risk factors for complications and mortality of percutaneous endoscopic gastrostomy insertion. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0825-8>.
46. Lee C, Im JP, Kim JW et al. Risk factors for complications and mortality of percutaneous endoscopic gastrostomy: a multicenter, retrospective study. *Surg Endosc* 2013;27(10):3806–3815. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2979-3>.
47. Tominaga N, Shimoda R, Iwakiri R et al. Low serum albumin level is risk factor for patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *Intern Med* 2010;49(21):2283–2288. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3057>.
48. Higaki F, Yokota O, Ohishi M. Factors predictive of survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in the elderly: is dementia really a risk factor? *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):1011–1016;quiz 1017. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01719.x>.
49. Zhou F, Gao YL, Liu ZJ, Hu Y.Q. Therapeutic efficacy of nutritional support by percutaneous endoscopic gastrostomy in critically ill patients: A self-control clinical trial. *Pak J Med Sci* 2017;33(1):75–80. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.11627>.
50. Яковлев А.А., Шайбак А.А., Щелкунова И.Г., Гречко А.В. Чрескожная эндоскопическая гастростомия, как метод выбора для обеспечения энтерального питания у пациентов в длительном (хроническом) критическом состоянии. *Клиническая неврология* 2017;4:8–11.
Yakovlev AA, Shaybak AA, Shchelkunova IG, Grechko A.V. Percutaneous endoscopic gastrostomy as a method of choice to provide enteral nutrition for patients in long-term chronic critical condition. *Clinical Neurology = Klinicheskaja nevrologija* 2017;4:8–11 (In Russ.).
51. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I et al. Laparoscopy-assisted percutaneous gastrostomy tube placement along with laparoscopic gastropexy. *Dig Surg* 2011;28(3):163–166. <https://doi.org/10.1159/000323743>.
52. Okumura N, Tsuji N, Ozaki N et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy with Funada-style gastropexy greatly reduces the risk of peristomal infection. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3(1):69–74. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou086>.

Сведения об авторах

Юрий Олегович Жариков – кандидат медицинских наук;
 Марат Хасанбекович Гурциев – врач-эндоскопист;
 Мария Дмитриевна Самсонова – студентка;
 Карен Арменович Тер-Акопян – студент;
 Петр Андреевич Ярцев – доктор медицинских наук

Information about the authors

Yurij O. Zharikov – Ph.D. in medicine;
 Marat Kh. Gurtsiev – Endoscopist;
 Marija D. Samsonova – Student;
 Karen A. Ter-Akopyan – Student;
 Petr A. Yartsev – Doctor of Science (Medicine)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 22.06.2022; одобрена после рецензирования 08.12.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 22.06.2022; approved after reviewing 08.12.2022; accepted for publication 06.02.2023.

ОБЗОР СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «КЛЕТОЧНАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ»

В. В. Василевский¹, Ю. А. Захарова², А. А. Бахарев³, О. С. Федотова⁴, А. В. Остапчук⁵

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

¹ vasilevskiy_vv@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6746-2184>

² zakharova_ya@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3416-0902>

³ alexsp-56@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5939-505X>

⁴ fedotova_os@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1928-8211>

⁵ ostapchuk_av@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8157-6866>

Аннотация

Введение. Необходимость в разработке новых замещающих медицинских технологий связана с высокой потребностью в реабилитационных мероприятиях пациентов травматологического, хирургического, стоматологического профиля, лиц с ожоговой болезнью. Существующая клиническая практика использования аллогенных и аутогенных клеток, используемая ранее для этих целей, до настоящего времени не стандартизирована. **Цель исследования** – обобщить данные научной литературы о клинической эффективности клеточных медицинских биотехнологий для регенеративной медицины. **Материалы и методы.** Проведен обзор опубликованных 29 научных источников, посвященных результатам клинических испытаний препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» в 12 медицинских учреждениях Уральского и Сибирского регионов Российской Федерации за период с 1998 по 2012 г. **Результаты и обсуждение.** Разработанный и эффективно апробированный на базе медицинских учреждений Свердловской, Челябинской, Тюменской, Кемеровской областей, Республики Саха (Якутия) и ХМАО иммунобиологический препарат «Клеточная культура для заместительной терапии» имел высокую клиническую эффективность при патологических состояниях, связанных с повреждением тканей у больных ожогового, хирургического, травматологического и стоматологического профиля. Исследования демонстрировали ключевую активность аллогенных фибробластов в очаге поражения при сокращении времени формирования внеклеточного матрикса при активной регенерации ткани. Использование препарата предотвращало развитие генерализованных инфекционно-воспалительных осложнений, снижало риски развития вторичных инфекций, уменьшало сроки госпитализации и реабилитации пациентов. **Заключение.** Анализ литературных данных о высокой эффективности иммунобиологических средств для заместительной терапии на примере использования препарата на основе аллогенных фибробластов человека, с учетом современного медицинского нормирования и этических норм, ставит актуальную задачу их замены на ксеногенные и аутогенные препараты, что позволит повысить эффективность и безопасность представленного метода лечения, улучшит качество, продолжительность жизни населения и демографические показатели.

Ключевые слова: регенеративная медицина, биомедицинские клеточные продукты, клеточные культуры, фибробласты.

Для цитирования: Василевский В.В., Захарова Ю.А., Бахарев А.А. с соавт. Обзор серии клинических наблюдений использования препарата «Клеточная культура для заместительной терапии». Уральский медицинский журнал 2023;21(1): 136-146. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-21-1-136-146>.

@ Василевский В.В., Захарова Ю.А., Бахарев А.А., Федотова О.С., Остапчук А.В.

@ Wasielewski V.V., Zakharova Yu.A., Bakharev A.A., Fedotova O.S., Ostapchuk A.V.

REVIEW OF A SERIES OF CLINICAL OBSERVATIONS OF THE USE OF "CELL CULTURE FOR SUBSTITUTION THERAPY"

V. V. Wasielewski¹, Yu. A. Zakharova², A. A. Bakharev³, O. S. Fedotova⁴, A. V. Ostapchuk⁵

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Ekaterinburg, Russia

¹ vasilevskiy_vv@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6746-2184>² zakharova_ya@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3416-0902>³ alexsp-56@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5939-505X>⁴ fedotova_os@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1928-8211>⁵ ostapchuk_av@eniivi.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8157-6866>

Abstract

Introduction. The necessity to develop new substitutional medical technologies is associated with a high demand for rehabilitative measures of traumatological, surgical, and dental patients and persons with burn disease. The existing clinical practice of using allogeneic and autogenous cells, previously used for these purposes, has not yet been standardized. **The aim of the study** was to summarize scientific literature data on the clinical effectiveness of cell-based medical biotechnologies for regenerative medicine. **Materials and methods.** The authors reviewed 29 published scientific sources on the results of clinical trials of the preparation "Cell culture for substitution therapy" in 12 medical institutions of the Ural and Siberian regions of the Russian Federation during the period from 1998 to 2012. **Results and discussion.** Developed and effectively tested on the basis of medical institutions of Sverdlovsk, Chelyabinsk, Tyumen, Kemerovo regions, the Republic of Sakha (Yakutia) and Khanty-Mansi Autonomous Okrug immunobiological preparation "Cell culture for replacement therapy" had high clinical effectiveness in pathological conditions associated with tissue damage in patients with burns, surgery, trauma and dental profile. The studies demonstrated the key activity of allogeneic fibroblasts in the lesion nidus while reducing the time of extracellular matrix formation during active tissue regeneration. The use of the drug prevented the development of generalized infectious-inflammatory complications, reduced the risk of secondary infections, reduced the period of hospitalization and rehabilitation of patients. **Conclusion.** Analysis of the literature data on the high efficiency of immunobiological agents for substitution therapy on the example of using the preparation on the basis of allogeneic human fibroblasts, based on modern medical standardization and ethical norms, sets the actual task of their replacement by xenogenic and autologous preparations, which will increase the efficiency and safety of the presented method of treatment, improve the quality, life expectancy and demographic indicators in Russia.

Keywords: regenerative medicine, biomedical cell products, cell cultures, fibroblasts

For citation:

Wasielewski VV, Zakharova YuA, Bakharev AA et al. Review of a series of clinical observations of the use of "Cell culture for substitution therapy". Ural medical journal 2023;21(1): 136-146. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-21-1-136-146>

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость в разработке новых замещающих медицинских технологий обусловлена бурным развитием медицины и связана с высокой потребностью в реабилитационных мероприятиях для пациентов травматологического, хирургического, стоматологического профилей, ожоговых стационаров, увеличением количества больных с хронической инфекционной патологией, иммунодефицитными состояниями и людей старшей возрастной группы [1]. За 20-летний период (2000–2020 гг.) в РФ созданы Федеральные высокотехнологичные центры, функционирует сеть реабилитационных учреждений, накоплен значительный опыт работы [2]. Вместе с тем, как показывает практика, наряду с бесспорными достижениями и успехами имеются серьезные проблемы. Именно в этих учреждениях с большим количеством «сложных» пациентов и инвазивных вмешательств наблюдается высокий уровень инфекций, связанных с оказанием медицинской

помощи, растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, что часто сводит на нет блестяще выполненные оперативные вмешательства [3]. В этой связи актуальность темы замещающих технологий в медицине имеет бесспорную научную актуальность и практическую значимость. Для РФ эта область научных приоритетов определена основными направлениями «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 (п. 20 подпункт «в» переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения).

Известно, что сложность использования методов консервативного лечения, направленных на создание благоприятных условий самостоятельной эпителизации ткани, связана с компенсацией физиологических потерь организма через рану при восстановлении кожного покрова, борьбу с инфекциями и предотвращение косметических

дефектов [4, 5]. Применение трансплантации аутокожи из собственных тканей человека предполагает появление дополнительной раневой поверхности. Известно, что процесс заживления раны при обширных поражениях кожи может длиться от 35 суток до двух месяцев на фоне тяжелого состояния больного [5]. Сроки заживления преимущественно определяют исход ожоговой болезни [5, 6].

Для решения данной проблемы в России и мире существует клиническая практика использования аллогенных и аутогенных клеток, способствующих ускоренному и активному заживлению дефектов тканей, однако применение клеточных технологий до настоящего времени не стандартизировано [7]. Существует ряд медицинских препаратов, содержащих живые клетки человека. Странами-лидерами по их разработке, производству и применению являются Южная Корея, США и страны Европейского Союза [8].

Клиническое внедрение методов лечения обширных ожогов с использованием культивированных клеточных линий человека проводилось в СССР с 1989 года. Головным учреждением по этому перспективному направлению являлся научно-практический центр термических поражений Института хирургии имени А.В. Вишневского РАМН, где под руководством профессора А.А. Алексеева в лечебный процесс были внедрены уникальные операции по замещению пораженных тканей искусственно культивируемыми клеточными культурами фибробластов [9, 10]. В последующем в России, с 1992 года, разработанная методика активно внедрялась в ожоговом центре ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского г. Москвы [11, 12], а с 1998 года – в ожоговом центре ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга [13], где впервые был использован новый клеточный препарат, разработанный на базе Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций (ЕНИИВИ).

Цель исследования – обобщить данные научной литературы о клинической эффективности клеточных медицинских биотехнологий для регенеративной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных данных из библиографической базы научного цитирования РИНЦ, а также из опубликованных сборников и материалов научных конференций, отчетов и заключений специалистов, хранящихся в архиве Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций (ЕНИИВИ), за период с 1998 по 2012 год о разработке, доклинических и клинических испытаниях, результатах применения в медицинской практике нового иммунобиологического средства для заместительной терапии на основе клеточной культуры ЛЭЧ-4(81). Изучено 29 литературных источников, в том числе 12 патентов, 20 публикаций и отчетов с описанием методик, историй болезни пациентов из 12 лечебных учреждений детской и взрослой ожоговой хирургии, травматологии и стоматологии Свердловской, Челябинской, Тюменской, Кемеровской областей, Республики Саха (Якутия) и ХМАО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

29 мая 1978 года Междуведомственный научно-технический совет по проблемам молекулярной биологии при Президиуме Академии наук СССР принял решение о создании Всесоюзной коллекции клеточных культур (ВСКК), в которую была включена коллекция перевиваемых соматических клеток позвоночных медицинского назначения Свердловского научно-исследовательского института вирусных инфекций (СНИИВИ, с 1991 г. – ЕНИИВИ) [14]. Научным коллективом под руководством директора института, доктора медицинских наук, профессора Н.П. Глинских и заведующего отделом клеточных культур, кандидата биологических наук Г.Г. Колесниковой разработаны принципы паспортизации клеточных культур и оригинальные методики по их культивированию. В 1981 году из легочной ткани 12-недельного эмбриона человека, по показаниям травматического выкидыша от здоровой женщины, не имеющей в своем анамнезе и анамнезе родственников злокачественных или наследственных заболеваний, получена новая клеточная культура «Штамм диплоидных клеток легкого эмбриона человека ЛЭЧ-4(81), используемый для диагностики вирусных инфекций» [15]. Штамм клеточной культуры ЛЭЧ-4(81) аттестован в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения, принадлежность к виду «человек» подтверждена кариологическим и изоэнзимным методами. Культура клеток представляла морфологически однородную популяцию клеток эмбриональной легочной ткани, сохраняла стабильный кариотип (2n не менее 75 % клеток) [16]. Имея подтвержденное происхождение, установленную инфекционную безопасность, кариологическую стабильность, высокую способность к восстановлению (после низкотемпературного хранения) и хорошую пролиферативную активность, штамм был выбран кандидатом для разработки препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» (далее Препарат) в качестве аллогенных фибробластов для трансплантации [17].

По инициативе профессора Уральской государственной медицинской академии (УрГМА) Г.И. Ронь и практикующих врачей лечебных учреждений Екатеринбурга И.А. Новиковой, В.Н. Вольхиной, Д.В. Шуварина, Г.З. Саитгалина, А.К. Штукатурова, И.П. Огаркова, при поддержке Министерства здравоохранения Свердловской области и Главного управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга [18] в 1998 году в городе внедрена программа «Разработка и внедрение новых биомедицинских методов» [19]. В ней учтен многолетний опыт работы известных российских и зарубежных ученых и исследователей в этой области медицины – J. Rheanwald, H. Green et al. [20], Д.С. Саркисова, А.А. Алексеева и др. [9, 21].

Клеточная линия ЛЭЧ-4(81), используемая для получения Препарата, исследовалась на наличие микоплазменной инфекции (люминесцентная микроскопия), вирусов группы герпеса, гепатита и ВИЧ (иммуноферментный анализ). Отсутствие полиовирусов 1, 2, 3 типов, неполиомиелитных энтеровирусов группы Coxsackievirus B3, ECHO 3, 6, 11, 13, 19, 20, 24, 28, а также респираторно-синцити-

альных вирусов (РС-вирусов) подтверждено культуральными методами [22]. При изучении безопасности Препарата установлено, что неспецифическая дегенерация монослы клеток началась не ранее 10 суток, что указывало на отсутствие контаминации клеточной культуры посторонними агентами [16]. В 2002 году Препарат на основе клеточной культуры, разработанный в ЕНИИВИ авторским коллективом под руководством директора института, доктора медицинских наук, профессора Н.П. Глинских при участии заведующего лабораторией клеточных культур, кандидата биологических наук А.А. Бахарева, научных сотрудников Н.А. Шмелевой и И.В. Устьянцева, защищен российским патентом 2213775, начало действия патента 18.06.2002 г., окончание 19.06.2014 г. [23].

Доклинические исследования Препарата на животных были проведены на базе кафедры терапевтической стоматологии УГМА, Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАН, филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный НИИ Минобороны России» Центра военно-технических проблем бактериологической защиты НИИ микробиологии МО РФ, питомника служебных собак Федерального казенного учреждения «Следственный изолятор № 1 Главного управления федеральной службы исполнения наказаний по Свердловской области» [16]. Установлена его высокая клиническая эффективность.

Клинические исследования Препарата проводили с 1998 по 2003 год в ожоговых центрах Детской городской клинической больницы № 9, Городской клинической больницы № 40 и в отделении гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 г. Екатеринбурга, ожоговом отделении Городской больницы № 1 г. Тюмени, ожоговом отделении Республиканской больницы № 2 Центра экстренной медицинской помощи г. Якутска Республики Саха (Якутия), на кафедре терапевтической стоматологии УГМА г. Екатеринбурга. В результате апробированы и защищены патентами РФ новые методики: Способ хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта (2001) [24], Способ получения трансплантатов для заполнения костных дефектов при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта (2001) [25], Композиция для лечения воспалительных заболеваний пародонта на основе клеточных культур (2001) [26], Способ лечения ожоговых ран на основе применения культивированных клеток (2002) [27], Способ хирургического лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта (2002) [28], Способ лечения деструктивных форм хронического периодонтита (2003) [29], Способ получения стабильных клеточных культур (2008) [30], Способ получения препаратов для медицинских целей (2009) [31], Применение лиофилизированного препарата аллофибробластов для лечения заболеваний, вызванных вирусом герпеса (2012) [32]. В 2003 году начальником городского управления здравоохранения г. Екатеринбурга А.И. Прудковым утверждены методические рекомендации «Применение новых биомедицинских методов лечения тяжело обожженных, основанных на использовании клеточных технологий» [33].

В Государственном реестре лекарственных средств, регистрационным удостоверением номер Р № 001402/01-2002 от 23.05.2002, 09.10.2008 г. разрешен бессрочный ввод в гражданский оборот нового лекарственного средства «Клеточная культура для заместительной терапии», разработанного в ЕНИИВИ [34] и сертифицированного в ГИСК имени Л.А. Тарасевича (Сертификат производства № 02-73024). Препарат представлял собой сплошной слой клеток морфологически однородной популяции штамма ЛЭЧ-4(81), прикрепленных к стенке флакона от 50 до 250 мл изнутри, покрытых прозрачной питательной средой оранжево-красного цвета с pH 7,0–7,4. Суспензия клеток для применения – слабо опалесцирующая взвесь с концентрацией 1 млн клеток на мл.

В период 1998–2012 г. Препарат нашел широкое применение в медицинских учреждениях г. Екатеринбурга (ДГКБ № 9, ГКБ № 40 и ГКБ № 23, в стоматологических клиниках № 7, «Салюс-Л» и «Скульптура»), ожоговых центрах Челябинска, Тюмени, Сургута, Кемерово и Республики Саха – Якутии. Согласно отзывам лечащих врачей отмечено, что «...спасение жизни казалось бы безнадежных больных происходило именно благодаря терапевтическому действию Препарата»; «...состояние детей было крайне тяжелым, однако все они выжили, в чем несомненная заслуга Препарата». При использовании Препарата наблюдалось существенное сокращение сроков лечения пациентов в стационаре, достигался высокий косметический эффект (не образовывались рубцы и шрамы). Об эффективности Препарата свидетельствуют примеры клинических наблюдений, основанных на результатах лечения, согласно данным историй болезни пациентов, проходивших курсы терапии и реабилитации в медицинских учреждениях Уральского и Сибирского регионов.

Клиническое наблюдение 1

Первое экспериментальное использование Препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» в Свердловской области было проведено в 1998 году на базе детского ожогового отделения Детской городской многопрофильной клинической больницы № 9 г. Екатеринбурга при лечении детей с глубокими термическими поражениями кожи [35]. Исследуемые группы состояли из 56 детей в возрасте от 2 до 14 лет (28 человек – группа наблюдения, получавшие Препарат, и 28 – группа сравнения со стандартной терапией) с термическими поражениями кожи III–IV степени и общей площадью ожоговой поверхности от 4 до 56 %. В группе наблюдения относительно группы сравнения имела место более выраженная положительная динамика, отмечалось достоверное сокращение сроков эпителизации раневой ожоговой поверхности. У детей с локальными глубокими поражениями кожи при использовании Препарата достоверно сокращались сроки госпитализации. Во всех случаях отсутствовали общие и местные патологические реакции, включая аллергические. На третьи сутки после трансплантации в области ожоговой поверхности отмечалось начало краевой эпителизации ячеек сетчатого трансплантата с покрытием грануляционной ткани пленкой фибри-

на. Полное восстановление ожоговой поверхности происходило на 7–8 сутки (в группе сравнения – на 12–14) без патологических сдвигов в развитии органов и систем в отдаленный период. Лишь у одного пациента не удалось достичь положительного эффекта вследствие частичного лизиса клеточно-го трансплантата.

По данным опубликованного клинического наблюдения сделан вывод о высокой эффективности Препарата на основе аллогенных фибробластов при лечении глубоких термических поражений кожи.

Клиническое наблюдение 2

В ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга Препарат применяли при лечении больных с обширными ожогами IIIA степени. В исследуемую группу вошли 22 пациента в возрасте от 10 месяцев до 14 лет с площадью ожоговой поверхности от 10 до 60 %, дефицитом донорских ресурсов, длительностью существования гранулирующих ран свыше трех недель и трофическими язвами, не поддающимися традиционной терапии. Препарат использовали для активизации эпителизации ран при выполнении оперативного вмешательства по поводу аутодермопластики расщепленным сетчатым лоскутом. Критериями сравнения выбраны сроки начальной и полной эпителизации ран у одного и того же пациента. В качестве контроля взяты сроки эпителизации участков ран, аналогичных по площади и глубине ожога. При выборе контрольной группы исходили из того, что процессы регенерации тканей являются индивидуальными для каждого пациента. На фоне лечения положительный результат был достигнут в 90,9 % случаев и заключался в ускорении процесса регенерации относительно консервативных методов лечения. Средние сроки начала эпителизации в ячейках трансплантатов и

что было расценено как неудовлетворительный результат. В ходе динамического наблюдения за пациентами отмечено, что участки, подвергавшиеся трансплантации с использованием Препарата, в меньшей степени подвергались перерождению в патологические рубцы.

Клиническое наблюдение 3

С 2000 по 2004 год на базе Челябинского, Тюменского, Сургутского и Кемеровского ожоговых центров с использованием Препарата пролечено 40 детей с ожогами II–III степени. Общая площадь поражения составляла до 56 % поверхности тела [33]. Группу сравнения составляли 40 пациентов с традиционной терапией. Под влиянием препарата у пациентов сокращались сроки эпителизации ячеек сетчатого трансплантата до 7–8 суток (вместо 12–14), отсутствовало отторжение лоскутов аутокожи в 97 % случаев (относительно 80 % в контрольной группе). Применение Препарата позволило сократить продолжительность нахождения пациентов в стационаре на семь суток.

Клиническое наблюдение 4

В 2003 году в ожоговое отделение ГУ Республиканской Больницы № 2 Центра экстренной медицинской помощи (г. Якутск) поступил ребенок в возрасте 13 лет. Площадь ожоговой поверхности III–IV степени составляла 80 %, имелся дефицит донорских участков кожи, установлена низкая эффективность трех предыдущих оперативных вмешательств по пересадке кожи (пять месяцев с момента госпитализации). После проведения трансплантации перфорированных лоскутов аутокожи с использованием Препарата трансплантаты эпителизировались в течение восьми суток [37].

Клиническое наблюдение 5

В 2007 году в г. Якутске апробирована усовершенствованная лиофилизированная форма Препарата (защищен патентом РФ 2398873, начало действия патента 13.03.2009 г.), имеющая длительный срок хранения (1 год) и не требующая особых температурных условий хранения (при 25 °C) [31]. С 2007 по 2010 год с использованием новой формы пролечено 27 взрослых и 73 ребенка, доказана высокая эффективность терапии. На участках кожи заживление ожоговых поверхностей происходило без выраженных рубцовых деформаций, отмечалось уменьшение количества донорской кожи, сокращались сроки восстановительного периода, существенно снижалось количество послеоперационных осложнений и летальных исходов [37]. Опыт применения лиофилизированных аллогенных фибробластов в больнице № 2 г. Якутска признан перспективным при глубоких обширных ожоговых ранах, обморожениях и субдермальных ожогах IIIA степени.

Клиническое наблюдение 6

В 2005 году опубликованы данные о результатах исследования Препарата в Отделении гнойной остеологии травматолого-ортопедического центра г. Тюмени. Приведены примеры пяти случаев успешного лечения пациентов с посттравматическим остеомиелитом и формированием ложного сустава [38]. В одном случае введение Препарата непосредственно в область сустава позволило индуцировать успешный остеосинтез, которого не удавалось достичь на

Таблица 1

Эффективность использования препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» при лечении больных с обширными ожогами IIIA степени [36]

Показатель эффективности	С применением препарата (n = 22)	Без применения препарата (n = 22)
Среднее время начала эпителизации ткани в ячейках сетчатого трансплантата (сутки)	2,77 ± 0,45*	3,92 ± 1,25*
Среднее время полной эпителизации ткани (сутки)	10,23 ± 1,86*	16,08 ± 2,35*

* – достоверность различий, $p < 0,01$

окончания эпителизации ожоговых поверхностей пациентов представлены в табл. 1.

Сокращение сроков начала восстановления ожоговых поверхностей при использовании препарата в среднем происходило быстрее на 29,3 %, сроков полного заживления – на 36,4 %. В двух случаях отмечен частичный лизис кожных лоскутов,

протяжении шести месяцев. В четырех других случаях Препарат применяли консервативно со значительной положительной динамикой. Лечащие врачи отмечали высокую эффективность проводимых реабилитационных мероприятий.

Клиническое наблюдение 7

В ГКБ № 23 г. Екатеринбурга хирургическое лечение с применением Препарата получили 11 человек с инфицированными ранами и абсцессами мягких тканей лица и шеи. Группу сравнения составили 45 пациентов с аналогичными диагнозами [39]. Под влиянием Препарата ни у одного пациента не были диагностированы инфекционно-воспалительные осложнения. Гнойная рана быстро очищалась, уменьшалось количество экссудата, ускорялся рост грануляционной ткани, снижалась болезненность и гиперемия краев раны, ускорялось купирование гнойного процесса (на 15 % относительно контрольной группы). На фоне применения Препарата удалось добиться хороших косметических результатов, ускорить сроки выписки пациентов из стационара.

Клиническое наблюдение 8

С 2002 по 2004 год в ГКБ № 23 г. Екатеринбурга прооперировано 56 пациентов с травматическими повреждениями костей лицевого черепа, сопровождающихся раневыми дефектами кожи. Применялся новый способ, сочетающий свободную кожную пластику сетчатым аутодермальным лоскутом и Препаратом [40]. Отмечено 2–3-кратное ускорение сроков заживления раны, сокращение сроков эпителизации до 2–3 суток, полное закрытие раневой поверхности кожным лоскутом у всех (100 %) пациентов. В группе сравнения эпителизация достигала не более 50 %, при этом от 30 до 50 % пересаженных лоскутов лизировались. Отмечено, что при комбинированном закрытии ран аутокожей и Препаратом улучшалось общее соматическое состояние больных, исчезали боли и резко уменьшалось количество раневого отделяемого, у пациентов происходила нормализация сна и аппетита. По итогам лечения отмечено снижение послеоперационных осложнений.

Клиническое наблюдение 9

Композицию на основе остеопластического препарата «КоллапАн-Л» (монослой диплоидных клеток выращивали *in vitro* на гранулах «КоллапАн-Л», Регистрационное удостоверение № 29/13091001/4437-02 от 02.12.2002 г., ООО «Интермедапатит», Россия) и Препарата аллогенных фибробластов использовали для пластики пародонтальных костных карманов при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта в стоматологической поликлинике № 7 г. Екатеринбурга [41]. Лечение с использованием Препарата проведено 50 больным в возрасте от 30 до 50 лет, страдающих пародонтитом средней и тяжелой степени. Состояние пародонта оценивали с помощью клинических и рентгенологических критериев (глубина пародонтального кармана, рецессия десны, сопоставление ортопантограмм до и после лечения). У больных, которым применяли хирургическое лечение с использованием Препарата в сроки до 30 дней отмечено уменьшение глубины пародонтальных карма-

нов, снижение кровоточивости десен, при этом слизистая оболочка ротовой полости и десневых карманов приобретала бледно-розовый цвет, т. е. наблюдалась клиническая положительная динамика. При рентгенологическом контроле в сроки от 6 до 12 месяцев у пациентов наблюдаемой группы имел место значительный прирост костной ткани и ее эффективная реминерализация [42]. Всего с 2002 по 2004 год в Свердловской областной стоматологической поликлинике № 7, стоматологической клинике УрМУ, клиническое отделение № 3, стоматологической поликлинике № 11 с применением Препарата пролечено более 1200 пациентов.

Клиническое наблюдение 10

С 2001 по 2003 год в стоматологической клинике «Скульптура» г. Екатеринбурга 248 пациентам с тяжелыми формами пародонтита в комплексной терапии использован Препарат «КоллапАн-Л» [43]. Глубина костных дефектов составляла более 10 мм, имели место 1–2-стенные или кольцеобразные разрушения костей. Используемая терапия демонстрировала выраженный остеиндуктивный потенциал относительно монотерапии – гранул «КоллапАн-Л» без Препарата. У пациентов в ходе лечения по данным рентгенографии и остеоденситометрии отмечено нарастание уровня плотности и высоты костной ткани. В процессе наблюдения отсутствовали осложнения и негативная тканевая реакция. Положительные клинические результаты сопровождалось улучшением состояния слизистой оболочки альвеолярного отростка, плотным сращением слизистой десны с тканями зуба, уменьшением подвижности зубов.

Клиническое наблюдение 11

С 2002 по 2004 год в стоматологической клинике «Салюс Л» г. Екатеринбурга проведено хирургическое лечение с применением Препарата 282 пациентам. Медицинскими показаниями явились глубокие (более 3,5 мм) пародонтальные карманы, прогрессирующая убыль костной ткани, хроническое периапикальное воспаление и хронический периодонтит. Основные задачи хирургического лечения заключались в репаративном остеогенезе, обеспечивающем профилактику обострений с последующей стойкой ремиссией [44, 45, 46]. При хроническом генерализованном пародонтите проведено 214 операций; при одонтогенных радикулярных кистах – 57; при хроническом периодонтите (гемисекция и ампутация корня) – 11. В ходе операции костный дефект заполняли комбинированным трансплантатом Препарата и «КоллапАн-Л». Результатом лечения у всех 282 пациентов явилась положительная динамика с уменьшением в течение двух месяцев очага деструкции кости. Сроки эпителизации раны сократились до трех дней. Процессы регенерации пародонта, в т. ч. костной ткани, происходили более интенсивно за счет стимуляции роста собственных тканей пациента на поврежденных участках и прорастания остеобластов в гранулы «КоллапАн-Л». Анализ полученных клинических данных позволил сделать вывод об эффективном применении комплекса синтетического остеопластического трансплан-

тата «Коллапс-Л» с препаратом «Клеточная культура для заместительной терапии».

Клиническое наблюдение 12

В ГКБ № 40 г. Екатеринбург в период с марта 2011 по февраль 2012 года применяли Препарат у больных с поверхностными (I–III ст.) и глубокими (IIIБ–IV ст.) ожогами [47]. Из общего числа пациентов (359 человек) сформированы группы для проведения исследования: 1 группа наблюдения – 6 пациентов с ожогами площадью от 50 до 70 %, у которых в процессе лечения применялся Препарат с аутодермопластикой, и группа сравнения – 6 пациентов с ожогами площадью от 30 до 65 %, получивших стандартное лечение с аутодермопластикой без Препарата. Во время аутодермопластики расщепленным лоскутом толщиной 0,25 мм с перфорацией $\frac{1}{4}$ взвесей клеток Препарата переносили на подготовленную рану в концентрации 50–60 тыс. клеток на 1 см². Для оценки эффективности Препарата проводили сравнение планиметрических данных (эпителизация в % от поверхности тела) и сроки эпителизации. Данные подвергнуты статистической обработке, при этом подтверждена достоверность различий данных групп. Учитываемым результатом считали эпителизацию пораженных участков до 98 % у пациентов из обеих групп. Установлено снижение средних сроков эпителизации с 45,0 суток (среднее отклонение 8,9 суток) в группе сравнения до 30,7 суток (среднее отклонение 11,2 суток) в группе наблюдения. Отмечено, что участки, подвергнувшиеся трансплантации Препарата, в меньшей степени перерождались в патологические рубцы, сокращались сроки заживления ран, снижался риск развития генерализованной инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с бесспорной доказанной клинической эффективностью и положительным практическим опытом использования препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» реалии сегодняшнего дня требуют дополнительного регулирования продолжения активного использования клеточных культур на основе эмбриональных клеток человека в практической медицине.

В соответствии с современным законодательством разработанный и эффективно апробированный в период с 1998 по 2012 год на базе медицинских учреждений Урала и Западной Сибири Препарат относится к биомедицинским клеточным продуктам согласно ст. 2 п. 1 Федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23.06.2016 г. (180-ФЗ). Согласно ст. 8 п. 2 180-ФЗ с момента вступления 180-ФЗ в законную силу государственной регистрации должны подлежать все биомедицинские клеточные продукты (БМКП), «впервые подлежащие вводу в обращение в Российской Федерации» и препараты, зарегистрированные ранее, но только «в случае изменения типа (аутологичный, аллогенный, комбинированный), качественного и (или) количественного состава (за исключением состава вспомогательных веществ), биологических и иных характеристик клеточной линии (клеточных линий) и биомедицинского клеточного продукта». Поскольку клеточная

линия ЛЭЧ-4(81) с момента регистрации не подвергалась изменениям и до настоящего времени хранится в банке-музее клеточных культур ЕНИ-ИВИ, Препарат на ее основе согласно 180-ФЗ не подлежит перерегистрации и находится под действием регистрационного удостоверения номер Р № 001402/01-2002 от 09.10.2008 г. [34], которое разрешает его бессрочный гражданский оборот при наличии у предприятия лицензии на производство БМКП в соответствии со ст. 9 п. 2 180-ФЗ.

Вместе с тем бесспорно актуальными остаются проблемы, связанные со стандартизацией клеточного материала, организацией его хранения и логистики. С учетом этических вопросов значимый научный и практический интерес представляет поиск альтернативных биотехнологических подходов по замене аллогенных культур клеток человека на ксеногенные или аутогенные с проведением экспериментальных исследований.

Хорошо известно, что раневые и ожоговые инфекции являются наиболее опасными для здоровья и экономически затратными при лечении и реабилитации пациентов, поскольку спустя многие годы продолжают оставаться источником эндогенной инфекции, чаще других приводят к развитию гнойно-септических осложнений, переходят в хронические формы, способствуют развитию инвалидности, что определяет качество и продолжительность жизни человека.

С целью продолжения активного и эффективного использования в практической медицине лечебно-профилактических препаратов на основе клеточных культур для заместительной терапии, повышения их эффективности и безопасности, исходя из современного государственного регулирования, а также этических норм, необходим новый научный подход с широким внедрением новых медицинских биотехнологий, направленных на замену аллогенных клеточных культур человека на ксеногенные и аутогенные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор серии клинических наблюдений свидетельствует об успешном клиническом применении Препарата в терапии больных ожогового, хирургического, травматологического и стоматологического профилей. Методика использования уникального лекарственного средства не требовала организационной перестройки существующих стандартов терапии и хирургии, а лишь дополняла существующие методы лечения. Исследования продемонстрировали ключевую активность фибробластов в очаге поражения при сокращении времени формирования внеклеточного матрикса и активной регенерации ткани.

Важнейшим практическим результатом экспериментальных исследований по данному направлению явилась доказанная эффективность препарата «Клеточная культура для заместительной терапии», достоверно подтвержденная описанными статистическими выборками. Его использование у пациентов предотвращало развитие генерализованных инфекционно-воспалительных осложнений, снижало риски развития вторичных гнойных инфекций, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хватов В.Б., Ваза А.Ю., Жиркова Е.А., Бочарова В.С. Заместительная клеточная терапия. Трансплантология 2009;1:31–33. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-31-33>.
Khvatov VB, Vaza AYU, Zhirkova YA, Bocharova VS. Cell Replacement Therapy. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation 2009;(1):31–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-31-33>.
2. Сковрцова В.И. О задачах субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения. Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации 2019;6:8–11.
Skvortsova VI. On the tasks of the subjects of the Russian Federation in the field of health care. Mandatory medical insurance in the Russian Federation = Objazatel'noe medicinskoe strahovanie v Rossijskoj Federacii 2019;6:8–11. (In Russ.).
3. Орлова О.А., Акимкин В.Г., Чистова А.В., Ефремова Н.П. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях хирургического профиля. Эпидемиология и инфекционные болезни 2014;19(6):20–27. <https://doi.org/10.17816/EID40830>.
Orlova OA, Akimkin VG, Chistova AV, Efremova NP. Epidemiological characteristics of infections associated with delivery of health care in surgical departments. Epidemiology and Infectious Diseases 2014;19(6):20–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/EID40830>.
4. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М. : Медицина, 1990. С. 15, 222, 495.
Kuzin MI, Kostyuchenok BM. Wounds and wound infection. M. : Medicine, 1990. Pp. 15, 222, 495. (In Russ.).
URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001564590> (дата обращения: 30.12.2022).
5. Фаязов А.Д., Туляганов Д.Б., Камиллов У.Р., Рузимуратов Д.А. Современные методы местного лечения ожоговых ран. Вестник экстренной медицины 2019;12(1):43–47.
Fayazov AD, Tulyaganov DB, Kamilov UR, Ruzimuratov DA. Contemporary local treatment methods of burn wounds. Bulletin of Emergency Medicine 2019;12(1):43–47. (In Russ.).
6. Козка А.А., Олифирова О.С. Ожоговая травма: учебное пособие. Благовещенск : Амурская государственная медицинская академия, 2021. 85 с. Kozka AA, Olifirova OS. Burn trauma: textbook. Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy, 2021. 85 p. (In Russ.). URL: https://www.amursma.ru/upload/iblock/fe0/Uchebnoe_posobie_Ozhogovaya_travma.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
7. Tenenhaus M, Rennekampff H-O. Current concepts in tissue engineering: skin and wound. Plast Reconstr Surg 2016;138(3):42S–50S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002685>.
8. Ramezankhani R, Torabi S, Minaei N et al. Two decades of global progress in authorized advanced therapy medicinal products: an emerging revolution in therapeutic strategies. Front Cell Dev Biol 2020;8:547653. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.547653>.
9. Саркисов Д.С., Глущенко Е.В., Гуруков Ш.Р. с соавт. Аллотрансплантация культивированных фибробластов на незаживающие раны после аутодермопластики. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1991;111(5):542–544. Sarkisov DS, Glushchenko EV, Gurukov ShR et al. Allotransplantation of cultured fibroblasts on non-healing wounds after autodermatoplasty. Biull Eksp Biol Med 1991;111(5):542–544. (In Russ.).
10. Глущенко Е.В., Алексеев А.А., Морозов С.С. с соавт. Использование клеточных культур при местном лечении ожоговых ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 1993;11:26–30.
Glushchenko EV, Alekseev AA, Morozov SS et al. Use of cell cultures in local treatment of burn wounds. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 1993;11:26–30. (In Russ.).
11. Будкевич Л.И., Воздвиженский С.И., Саркисов Д.С. с соавт. Современные методы активного хирургического лечения и их значение в восстановлении кожного покрова у детей с термической травмой. Комбустиология 1999;1. Budkevich LI, Vozdvizhensky SI, Sarkisov DS et al. Modern methods of active surgical treatment and their significance in the restoration of the skin in children with thermal trauma. Combustiology 1999;1. (In Russ.).
12. Матчин Е.Н., Потапов В.И., Алексеев А.А. Клинико-морфологическая оценка результатов комбинированной аутодермопластики с трансплантацией культивированных фибробластов у обожженных. Комбустиология 2000;2:67–70. Matchin EN, Potapov VI, Alekseev AA. Clinical and morphological evaluation of the results of combined autodermoplasty with transplantation of cultured fibroblasts in burned patients. Combustiology 2000;2:67–70. (In Russ.).
13. Штукатуров А.К., Бахарева А.А., Саидгалин Г.З., Шмелева Н.А. Применение новых биомедицинских методов лечения, основанных на использовании клеточных технологий, в практике работы ожогового центра. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 10–14.
Shtukaturov AK, Bakhareva AA, Saidgalin GZ, Shmeleva NA. Application of new biomedical methods of treatment based on cell technologies in practice of burn center. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference materials. Ekaterinburg: Irida-press. 2002. P. 10–14. (In Russ.).
URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/03_2002_Применение-новых-биомедицинских-методов-с-10-14.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
14. Пинаев Г.П., Полянская Г.Г. Создание и развитие российской коллекции клеточных культур человека, животных и растений. Клеточные культуры. Информационный бюллетень = Kletochnye kul'tury. Informatsionnyy byulleten' 2010;26:1–61. Pinaev GP, Polyanskaya GG. Creation and development of the Russian collection of human, animal and plant cell cultures. Cell cultures. Informational Bulletin 2010;26:1–61. (In Russ.).
URL: <https://incras.ru/kletochnye-kultury-informatsionnyy-byulleten-vypusk-26-2010/> (дата обращения: 30.12.2022).
15. Штамм диплоидных клеток легкого эмбриона человека ЛЭЧ-4(81), используемый для диагностики вирусных инфекций : пат. 1147748 СССР. № 3545014/28-13 ; заявл. 27.08.83 ; опубл. 30.03.85, Бюл. № 12, 4 с.
Human embryonic lung diploid cell strain LEC-4(81) used for diagnosis of viral infections : patent. 1147748 USSR. No. 3545014/28-13 ; application. 27.08.83 ; publ. 30.03.85, Bulletin No. 12, 4 p. (In Russ.).
16. Глинских Н.П., Бахарева А.А., Устьянцев И.В. История и перспективы развития Коллекции перевиваемых клеток позвоночных медицинского назначения. Клеточные культуры. Информационный бюллетень 2014;30:51–56.

- Glinskikh NP, Bakharev AA, Ustyantsev IV. History and Prospects of Development of the Collection of Transplanted Vertebrate Cells for Medical Use. Клеточные культуры. Информационный бюллетень = Kletochnye kul'tury. Informatsionnyj byulleten' 2014;30:51–56. (In Russ.). URL: <https://incras.ru/kletochnye-kultury-informatsionnyj-byulleten-vypusk-30-2014/> (дата обращения: 30.12.2022).
17. Глинских Н.П. Перспективы и принципы использования клеточных культур в заместительной терапии. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 2–9.
- Glinskikh N.P. Prospects and principles of the use of cell cultures in substitution therapy. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference proceedings. Ekaterinburg: Irida-press, 2002. Pp. 2–9. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/01_2002_Перспективы-и-принципы-использования.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
18. Глинских Н.П., Бахарева А.А. История и перспективы развития лаборатории клеточных культур екатеринбургского НИИВИ. Актуальные вопросы вирусных инфекций: сборник научно-практических работ. Екатеринбург : ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, 2011. С. 29–34.
- Glinskikh NP, Bakharev AA. History and prospects for the development of the laboratory of cell cultures of Yekaterinburg Research Institute of VIVI. Current issues of viral infections: collection of scientific and practical works. Yekaterinburg: State Educational Institution of Higher Professional Education of the Ural State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2011. Pp. 29–34. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/11_2011_История-и-перспективы-развития.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
19. Бахарева А.А., Шмелева Н.А., Бахарева Т.Л. с соавт. Исследование некоторых биохимических характеристик препарата диплоидных клеток человека. Актуальные аспекты вирусных инфекций : сборник научно-практических и информационно-методических материалов. Екатеринбург : Бизнес принт, 2016. С. 116–127.
- Bakharev AA, Shmeleva NA, Bakhareva TL et al. Study of some biochemical characteristics of human diploid cell preparation. Actual aspects of viral infections: a collection of scientific and practical and informational and methodological materials. Ekaterinburg : Business Print, 2016. Pp. 116–127. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/14_2016_Исследование-некоторых-биохимических-характеристик.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
20. Rheinwald J, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. Cells 1975;6(3):331–344. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(75\)80001-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(75)80001-8).
21. Tumanov VP, Glushchenko EV, Morozov SS, Sarkisov DS. Treatment of burns with cultured fibroblasts. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 1990;109:527–530. <https://doi.org/10.1007/BF00840060>.
22. Петручук Е.М., Шалунова Н.В., Олефир Ю.В. с соавт. Культуры клеток в заместительной терапии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017;17(4):197–206.
- Petruchuk EM, Shalunova NV, Olefir YuV et al. Cell cultures in replacement therapy. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2017;17(4):197–206. (In Russ.).
23. Клеточная культура для заместительной терапии : пат. 2213775 Рос. Федерация. № 2002116080/13 ; заявл. 18.06.02 ; опубл. 10.10.03, Бюл. № 28. Cell culture for substitution therapy : Pat. 2213775 Ros. Federation. No. 2002116080/13 ; application 18.06.02 ; publ. 10.10.03, Bulletin No. 28. (In Russ.).
24. Способ хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта : пат. 2204332 Рос. Федерация. № 2001133506/14 ; заявл. 07.12.01 ; опубл. 20.05.03, Бюл. № 14. Method of surgical treatment of inflammatory periodontal diseases : Pat. 2204332 Ros. Federation. No. 2001133506/14 ; application 07.12.01 ; publ. 20.05.03, Bull. No. 14. (In Russ.).
25. Способ получения трансплантатов для заполнения костных дефектов при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта : пат. 2210341 Рос. Федерация. № 2001133504/14 ; заявл. 07.12.01 ; опубл. 20.08.03, Бюл. № 23. A method for obtaining grafts to fill bone defects in the surgical treatment of inflammatory periodontal diseases : patent. 2210341 Ros. Federation. No. 2001133504/14 ; application 07.12.01 ; publ. 20.08.03, Bul. no. 23. (In Russ.).
26. Композиция для лечения воспалительных заболеваний пародонта на основе клеточных культур : пат. 2210352 Рос. Федерация. № 2003119295/14 ; заявл. 07.12.01 ; опубл. 20.08.03, Бюл. № 23. Composition for the treatment of inflammatory periodontal diseases based on cell cultures : Pat. 2210352 Ros. Federation. No. 2003119295/14 ; application 07.12.01 ; publ. 20.08.03, Bul. No. 23. (In Russ.).
27. Способ лечения ожоговых ран на основе применения культивированных клеток : пат. 2230500 Рос. Федерация. № 2002116403/14 ; заявл. 18.06.02 ; опубл. 20.01.04, Бюл. № 17. Method of treatment of burn wounds based on the use of cultured cells : Pat. 2230500 Ros. Federation. No. 2002116403/14 ; application 18.06.02 ; publ. 20.01.04, Bull. No. 17. (In Russ.).
28. Способ хирургического лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта : пат. 2231986 Рос. Федерация. № 2002133839/14 ; заявл. 15.12.02 ; опубл. 10.07.04, Бюл. № 19. Method of surgical treatment of inflammatory and destructive periodontal diseases : Pat. 2231986 Ros. Federation. No. 2002133839/14 ; application 15.12.02 ; publ. 10.07.04, Bull. No. 19. (In Russ.).
29. Способ лечения деструктивных форм хронического периодонтита : пат. 2250756 Рос. Федерация. № 2003119295/14 ; заявл. 01.07.03 ; опубл. 27.04.05, Бюл. № 12. Method for the treatment of destructive forms of chronic periodontitis : Pat. 2250756 Russian Federation. Federation. No. 2003119295/14 ; application 01.07.03 ; publ. 27.04.05, Bul. No. 12. (In Russ.).
30. Способ получения стабильных клеточных культур : пат. 2392318 Рос. Федерация. № 2008145261/13 ; заявл. 17.11.08 ; опубл. 20.06.10, Бюл. № 17. Method for obtaining stable cell cultures : patent. 2392318 Ros. Federation. No. 2008145261/13 ; application 17.11.08 ; publ. 20.06.10, Bull. No. 17. (In Russ.).
31. Способ получения препаратов для медицинских целей : пат. 2398873 Рос. Федерация. № 2009109327/13 ; заявл. 13.03.09 ; опубл. 10.09.10, Бюл. № 25. Method for obtaining preparations for medical purposes : Pat. 2398873 Ros. Federation. No. 2009109327/13 ; application 13.03.09 ; publ. 10.09.10, Bul. No. 25. (In Russ.).

32. Применение лиофилизированного препарата аллофибробластов для лечения заболеваний, вызванных вирусом герпеса : пат. 2483739 Рос. Федерация. № 2012102733/15 ; заявл. 26.01.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 16. Application of lyophilized preparation of alloblasts for treatment of diseases caused by herpes virus : patent. 2483739 Ros. Federation. No. 2012102733/15 ; application 26.01.12 ; publ. 10.06.13, Bul. No. 16. (In Russ.).
33. Глинских Н.П., Бахарева А.А. Применение новых биомедицинских методов лечения тяжелообожженных, основанных на использовании клеточных технологий (методические рекомендации). Современные аспекты вирусных инфекций. Сборник информационно-методических материалов Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций. Екатеринбург : изд-во Уральского университета, 2004. С. 279–287. Glinskikh NP, Bakharev AA. Application of new biomedical methods of treatment of severely burned, based on the use of cell technologies (guidelines). Modern Aspects of Viral Infections. Collection of information and methodological materials from the Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections. Yekaterinburg : Urals University Press. 2004. Pp. 279–287. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/05_2004_Применение-новых-биомедицинских-методов.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
34. Регистрационное удостоверение № Р N001402/01-2002 от 09.10.2008 Культуры клеток диплоидных человека для заместительной терапии. Государственный реестр лекарственных средств. 2008. Registration certificate No. P N001402/01-2002 of 09.10.2008 Human diploid cell cultures for substitution therapy. State register of medicines. 2008. (In Russ.). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bcb4590-8abd-462f-981c-35c64e69f2cc&t= (дата обращения: 30.12.2022).
35. Саидгалин Г.З., Штукатуров А.К. Опыт использования аллофибробластов в лечении глубоких ожогов у детей. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 15–17. Saidgalin GZ, Shtukaturov AK. Experience of using alloblasts in the treatment of deep burns in children. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference materials. Ekaterinburg : Irida-press, 2002. Pp. 15–17. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/04_2002_Опыт-использования-аллофибробластов.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
36. Штукатуров А.К., Саидгалин Г.З. Применение новых биомедицинских методов лечения, основанных на использовании клеточных технологий, в практике работы ожогового центра. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2012. С. 8–12. Shtukaturov AK, Saidgalin GZ. Application of new biomedical methods of treatment based on the use of cell technologies in the practice of the burn center. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2012. Pp. 8–12. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/12_2012_Применение-новых-биомедицинских-методов-лечения_в-практике-работы-ожогового-центра_Штукатуров.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
37. Никулина Г.Н., Семенова С.В., Алексеев Р.З. Новые технологии в лечении больных с обширными, глубокими ожогами. III Съезд комбустиологов России 15–18 ноября 2010 : сборник тезисов. М. : ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России», 2010. С. 114–116. Nikulina GN, Semenova SV, Alekseev RZ. New technologies in treatment of patients with extensive, deep burns. III Congress of the Russian combustologists November 15–18, 2010: collection of abstracts. Moscow: Federal State Institution of Surgery named after A. Vishnev. A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 2010. Pp. 114–116. (In Russ.). URL: <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Sbornik-3-s-ezd-kombustiologov-2010.pdf> (дата обращения: 30.12.2022).
38. Брускова Л.Е., Бастратов П.Н., Цулая Р.М., Сергеев К.С. Начальный опыт клинического применения культуры диплоидных клеток человека в гнойной остеологии. Биомедицинский журнал 2005;6:67–68. Bruskova LE, Bastrakov PN, Tsulaya RM, Sergeev KS. Initial experience of clinical application of human diploid cell culture in purulent osteology. Biomedical Journal = Biomeditsinskij zhurnal 2005;6:67–68. (In Russ.).
39. Ширчков А.А., Кузнецова Н.Л. Использование клеточных технологий в комплексном лечении больных с последствиями повреждений мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи. Здоровье населения и среда обитания 2010;9(210):41–43. Shirchov AA, Kuznetsova NL. The use of cell technologies in the complex treatment of patients with the consequences of soft tissue injuries of the maxillofacial region and the neck. Population Health and Habitat = Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya 2010;9(210):41–43. (In Russ.).
40. Турунцев М.В., Кузнецова Н.Л., Мальцев С.А. Клеточные культуры в хирургии повреждений лицевого черепа. Биомедицинский журнал Medline.ru 2007;8:357–365. Turuntsev MV, Kuznetsova NL, Maltsev SA. Cell cultures in surgery of facial cranial injuries. Medline.ru Biomedical Journal = Biomeditsinskij zhurnal Medline.ru 2007;8:357–365. (In Russ.).
41. Новикова И.А. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с применением комбинированных трансплантатов на основе клеточных культур. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 21–29. Novikova IA Treatment of inflammatory periodontal diseases using combined grafts based on cell cultures. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference proceedings. Ekaterinburg : Irida-press. 2002. pp. 21–29 (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/02_2002_Лечение-воспалительных-заболеваний-пародонта.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
42. Ронь Г.И., Глинских Н.П., Новикова И.А., Вольхина В.Н. Применение препарата «Культуры клеток диплоидных человека для заместительной терапии» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 6–14. Ron GI, Glinskikh NP, Novikova IA, Volkina VN Application of the preparation "Human diploid cell cultures for replacement therapy" in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Yekaterinburg : Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 6–14. (In Russ.). URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/06_2004_Применение-препарата.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
43. Вольхина В.Н. Клинический опыт применения препарата «Культуры клеток диплоидных человека для заместительной терапии» на этапе хирургического лечения пародонтита. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 14–17. Volkina VN. Clinical experience of using the preparation "Human diploid cell cultures for replacement

- therapy" at the stage of surgical treatment of periodontitis. Yekaterinburg : Medicine and BioTechnology, 2004. pp. 14–17. (In Russ.).
URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/07_2004_Клинический-опыт-применения-препарата.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
44. Герасимович И.С., Болдырев Ю.А. Применение высоких технологий как основа эффективного управления качеством пародонтологической помощи. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 32–42.
Gerasimovich IS, Boldyrev YA. Application of high technology as the basis of effective quality management of periodontal care. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 32–42. (In Russ.).
URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/08_2004_Применение-высоких-технологий.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
45. Герасимович И.С., Болдырев Ю.А., Антонов С.А. Заместительная клеточная терапия в стоматологии. Преимущества, перспективы применения. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 43–55.
Gerasimovich IS, Boldyrev YA, Antonov SA. Substitutive cell therapy in dentistry. Advantages, prospects of application. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 43–55. (In Russ.).
URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/09_2004_Зместительная-клеточная-терапия-в-стоматологии.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
46. Герасимович И.С. Особенности течения раневого процесса при использовании заместительной клеточной терапии в хирургической пародонтологии. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 27–31.
Gerasimovich IS. Peculiarities of the course of the wound process when using cell replacement therapy in surgical periodontology. Yekaterinburg : Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 27–31. (In Russ.).
URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/10_2004_Особенности-течения-раневого-процесса.pdf (дата обращения: 30.12.2022).
47. Шуварин Д.В. Опыт применения аутодермопластики и аллогенных фибробластов в лечении различных ран. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2012. С. 1–7. Shuvarin DV. Experience of autodermoplasty and allogeneic fibroblasts in the treatment of various wounds. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2012. Pp. 1–7. (In Russ.).
URL: http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/13_2012_Опыт-применения-аутодермопластики-и-аллогенных-фибробластов-в-лечении-различных-ран_Шуварин.pdf (дата обращения: 30.12.2022).

Сведения об авторах

Валентин Валентинович Василевский – младший научный сотрудник;
Юлия Александровна Захарова – доктор медицинских наук, доцент;
Алексей Анатольевич Бахарев – кандидат биологических наук;
Ольга Семеновна Федотова – старший научный сотрудник;
Анна Владимировна Остапчук – младший научный сотрудник.

Information about the authors

Valentin V. Wasielewski – Junior researcher;
Julia A. Zakharova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Alexey A. Bakharev – Ph.D. in biology;
Olga S. Fedotova – Senior researcher;
Anna V. Ostapchuk – Junior researcher.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.
Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 01.07.2022; одобрена после рецензирования 03.11.2022; принята к публикации 06.02.2023.
The article was submitted 01.07.2022; approved after reviewing 03.11.2022; accepted for publication 06.02.2023.

Первый академик во главе Уральского государственного медицинского университета



3 июня 2022 года в Уральском государственном медицинском университете произошло грандиозное событие. Впервые за многие годы и впервые в новейшей истории университета ректор, доктор медицинских наук, профессор Ольга Петровна Ковтун была избрана действительным членом Российской академии наук. Значимость этого события как для университета, так и для Уральского региона в целом сложно переоценить. В настоящее время в России академиками РАН по специальности «педиатрия» являются шесть человек, и пять из них представляют медицинское научное сообщество столицы страны.

Ольга Петровна Ковтун является ярким представителем уральской медицинской научной школы. После академика В. В. Парина, возглавлявшего Свердловский государственный медицинский институт в 1940–1941 гг. (более 80 лет назад!) Ольга Петровна Ковтун – второй ученый в истории вуза и первый ученый в истории университета, избранный академиком Российской академии наук решением 87 из 96 действительных членов РАН.

Это событие является фактом признания нашей педиатрической школы и в целом уральской науки на самом авторитетном уровне российского научного сообщества.

Ольга Петровна Ковтун – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, вице-президент Союза педиатров России и главный внештатный специалист-педиатр УрФО, автор более 500 научных работ, в том числе 20 монографий, 18 патентов на изобретения и 5 свидетельств регистрации программ для ЭВМ. Под руководством О. П. Ковтун подготовлено 23 кандидата и 11 докторов наук, и число учеников постоянно растет. В 2007 году О. П. Ковтун была назначена проректором по научной работе и инновациям в УГМУ, в 2016 году – первым проректором, с сентября 2017 года – исполняющей обязанности ректора, а 1 марта 2018 года – ректором УГМУ, и в этой должности работает по настоящее время.

Становление О. П. Ковтун как ученого, врача, организатора здравоохранения неразрывно связано со Свердловским государственным медицинским институтом. Являясь ученицей известного педиатра, детского инфекциониста, ученого, профессора, заслуженного деятеля науки Виталия Васильевича Фомина, Ольга Петровна в своих диссертационных исследованиях, научных трудах, а впоследствии в трудах своих учеников развивала отдельное направление уральской научной школы – **нейроинфекции у детей**. В рамках этого направления были изучены особенности клинического течения острых нейроинфекций в детском возрасте на современном этапе, вопросы диагностики, внедрения новых методов лечения, профилактики. 20-летний опыт работы на кафедре детских инфекций, научные интересы, связанные с исследованием нейроинфекций, явились основанием для продолжения научного поиска в области неврологии детского возраста. Так родилось второе научное направление – **неврология детского возраста и неонатология**, связанное с созданием одноименной кафедры, возглавить которую в 2001 году было предложено О. П. Ковтун. В течение десяти лет руководства кафедрой была сформирована научная школа детских неврологов, было подготовлено четыре доктора и 12 кандидатов

наук. По результатам диссертационных исследований создана система оценки тяжести повреждения центральной нервной системы у новорожденных, недоношенных детей, перенесших критические состояния в период новорожденности, определены прогностические факторы, предупреждающие тяжелые инвалидизирующие последствия, разработаны и внедрены новые методы лечения, клинические протоколы, медико-организационные стандарты динамического наблюдения. Новизна исследований была подтверждена патентами РФ на изобретения (более 10) и свидетельствами регистрации электронных ресурсов – программ для ЭВМ. Комплекс работ в этой области был удостоен премии имени В. Н. Татищева и Г. В. де Геннина – основателей Екатеринбургa, в области науки, техники и медицины (2008); Диплома почетного члена Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (2013). В 2013 году решением Президиума Российской академии естествознания О. П. Ковтун было присвоено почетное звание «Основатель научной школы» по направлению «Педиатрическая неврология».

Помимо научной и образовательной деятельности Ольга Петровна проявила себя и как блестящий организатор здравоохранения, эффективно совмещая работу в органах исполнительной власти с научно-исследовательской деятельностью: с 1999 года работала в должности заместителя Министра здравоохранения Свердловской области, а с 2006 года – советником заместителя председателя Правительства Свердловской области по социальной политике; период 2015–2016 годов – в должности заместителя председателя Правительства – Министра здравоохранения Пермского края. При ее непосредственном участии была разработана концепция организации перинатальной помощи на территории Свердловской области, появились учреждения родовспоможения нового типа – перинатальные центры, а Свердловская область стала безусловным лидером в России в этом направлении.

Понимание насущных проблем практического здравоохранения способствовало формированию **третьего направления научных исследований – разработки и внедрения региональных организационных решений по управлению здоровьем детского населения**. Под руководством О. П. Ковтун научно обоснованы и разработаны региональные организационно-функциональные модели, новая нормативно-правовая база детского здравоохранения, которые в последующем были внедрены в других регионах Российской Федерации, вошли в национальные программы и федеральные клинические рекомендации. В результате выполненных исследований проведена оценка состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды; разработан и внедрен региональный календарь профилактических прививок, включающий иммунопрофилактику 17 инфекций с обоснованием медико-социальной и экономической эффективности; предложены новые мероприятия по совершенствованию здоровьесберегающих технологий в системе школьной медицины, а также по профилактике инвалидности у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

С 2012 года Ольга Петровна выполняет обязанности главного внештатного педиатра Уральского федерального округа. Совместная работа с педиатрами, акушерами-гинекологами, неонатологами, организаторами здравоохранения позволила добиться в УрФО снижения в два раза показателя младенческой смертности: с 7,7 на 1000 родившихся живыми в 2012 году до 3,8 в 2021 году (по РФ этот показатель составлял 4,4).

Период заведования кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации, которую Ольга Петровна возглавила в 2009 году, тесно связан с **четвертым направлением** научных исследований – исследованиями в области **персонализированной медицины**. Развитие данного направления основано на концепции профилактики, прогнозирования многофакторной патологии, обусловленной сочетанием наследственных (генетических) и внешнесредовых факторов риска. В рамках данного направления выполнены четыре кандидатских и одна докторская диссертации, исследовательской командой был успешно реализован научный проект «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни» по гранту РФФИ. Полученные результаты вошли во Всероссийский регистр «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе». Дальнейшее развитие данное научное направление получило в разработке системы прогнозирования по семейному анамнезу и молекулярно-генетическим данным ишемического инсульта у детей; в определении вклада генетических полиморфизмов кандидатных генов в развитие артериальной гипертензии у детей, в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии у детей при использовании персонализированного подхода; в установлении роли однонуклеотидных замен генов, связанных с дислипидемиями, гена-активатора пероксидазы в развитии детского ожирения и артериальной гипертензии; в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии и ожирения у детей при использовании персонализированного подхода, а именно с учетом генетических полиморфизмов. Результаты проведенных исследований были доложены на европейском семинаре в Австрии (Зальцбург, 2012); европейских конгрессах педиатров и детских кардиологов в Шотландии (2013), Испании (Барселона, 2013), Финляндии (2014), Чехии (2015), Южной Кореи (Сеул, 2016), Нидерландах (Амстердам, 2015), на семинаре молодых ученых в Германии (Линдау, 2014г.) в формате встречи с лауреатами Нобелевских премий, где получили положительную оценку.

Научные заслуги О. П. Ковтун по достоинству оценены авторитетным научным сообществом страны: 2014 году по настоящее время Ольга Петровна является членом рабочей группы Научного совета Минздрава России по реализации научной платформы «Педиатрия»; в 2016 году была избрана членом-

корреспондентом РАН Отделения медицинских наук по специальности «педиатрия» на вакансию для Уральского отделения РАН, с 2017 года является членом Президиума Уральского отделения РАН.

Профессиональные достижения О. П. Ковтун высоко оценены. Ольга Петровна была неоднократно награждена грамотами Губернатора и Правительства Свердловской области, признана лауреатом федерального конкурса «Профессиональная команда страны» по разделу «Здравоохранение» (2008), в 2011 году Указом Президента РФ ей было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», награждена дипломом почетного профессора «За особые заслуги в охране здоровья детей» ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (2017) и медалью академика Г. Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей» (2020).

Профессор О. П. Ковтун является членом редакционных коллегий российских научных медицинских журналов «Вопросы современной педиатрии», «Российский педиатрический журнал», «Педиатрическая фармакология», «Проблемы стоматологии», «Педиатрия им. Г. Н. Сперанского», главным редактором «Уральского медицинского журнала».

Ольга Петровна Ковтун – авторитетный, признанный ученый-исследователь, врач, педагог, организатор. Профессорско-преподавательский состав Уральского государственного медицинского университета, молодые ученые, студенческое сообщество, педиатры Свердловской области и Уральского федерального округа, члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала» поздравляют Ольгу Петровну с избранием академиком Российской академии наук и желают дальнейшего преумножения традиций и новых достижений научной педиатрической школы России.

Подписано в печать: 31.01.2023 Дата выхода: 31.03.2023.

Формат 60х84 1/8. Усл.печ.л. 8,55

Тираж 100 экз. Заказ № 7595. Свободная цена.

Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Изготовлено ООО «Издательство УМЦ УПИ»: 620062,
г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2