

Учредитель и издатель

Уральский государственный медицинский университет,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты редакции

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Сайт: umjusmu.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77 - 87080 от 22.04.2024.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ № 436-ФЗ от 29.12.2010 как содержащий научную информацию.

Дата выхода в свет 09.07.2024. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 16,4. Объем данных 8,6 Мб.

Редакция

Главный редактор

О. П. Ковтун, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Екатеринбург, Россия

Заместитель главного редактора

И. В. Вахлова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Редактор по статистике

Е. Г. Бабыкина, PhD, преподаватель, Университет Лилля, Лилль, Франция

Редакционная коллегия

С. Т. Абдрахманова, д-р мед. наук, проф., Астана, Казахстан

В. А. Анохин, д-р мед. наук, проф., Казань, Россия

А. А. Астахов, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия

В. В. Базарный, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

А. А. Баранов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

Е. А. Волокитина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Е. С. Ворожилина, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

З. У. Геворкян, канд. мед. наук, доц., Ереван, Армения

Е. З. Голухова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

Д. Ю. Гребнев, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

В. В. Дарвин, д-р мед. наук, проф., Сургут, Россия

А. Т. Джурабекова, д-р мед. наук, проф., Самарканд, Узбекистан

А. И. Долгушина, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

О. М. Драпкина, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

О. М. Дроздова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия

Н. В. Изможерова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Н. В. Исаева, д-р мед. наук, проф., Пермь, Россия

Е. Л. Казачков, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Э. А. Казачкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

А. К. Катарбаев, д-р мед. наук, Алматы, Казахстан

А. И. Кузин, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

А. В. Куликов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

С. М. Кутепов, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, Екатеринбург, Россия

О. И. Летяева, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия

И. Ю. Макаров, д-р мед. наук, проф., Благовещенск, Россия
Д. З. Мамарасулова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан
А. М. Мурадов, д-р мед., проф., Душанбе, Таджикистан
А. П. Надеев, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия
Л. С. Намазова-Баранова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Т. А. Обоскалова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Дж. Олсен, MD, DMSc, Копенгаген, Дания
Н. Б. Перунова, д-р мед. наук, доц., проф. РАН, Оренбург, Россия
А. А. Попов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Римашевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
С. П. Рубникович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН Беларуси, Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Ю. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Д. А. Сычёв, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Усачёв, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
М. А. Уфимцева, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. Ж. Хамраев, д-р мед. наук, проф., Ташкент, Узбекистан
З. Р. Хисматуллина, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Н. А. Цап, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. А. Чернядьев, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
И. И. Шапошник, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Кунлин Шен, MD, PhD, проф., иностр. чл. РАН, Пекин, Китай
О. А. Якубова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

Редакционный совет

М. А. Аксельров, д-р мед. наук, доц., Тюмень, Россия
Д. Ю. Борзунов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Т. О. Бродовская, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. П. Вавилова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Д. А. Валишин, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Е. М. Вишнёва, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Жиликов, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
И. Ю. Маклакова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Д. М. Максимов, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Г. Б. Мальгина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. А. Мелкозёрова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
А. А. Москалёв, д-р биол. наук, доц., проф. РАН, чл.-кор. РАН, Сыктывкар, Россия
М. В. Надеждина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
М. В. Нестерова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
С. В. Сазонов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ю. Б. Хаманова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
О. М. Хромцова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
С. А. Царькова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. С. Шишкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Литературный редактор

К. А. Поташев, бакалавр издательского дела, магистр истории искусств, Екатеринбург, Россия

Дизайнер

Е. В. Ровнушкина, специалист книжного дела, магистр техники и технологии, Екатеринбург, Россия

Founder and Publisher

Ural State Medical University, 3, Repina Street, Ekaterinburg,
620028, Russia

Editorial Office

Address: 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Web: umjusmu.ru

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate PI No. FS 77 - 79345 as of November 2, 2020.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information.

Editorial Team

Editor-in-Chief

O. P. Kovtun, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Ekaterinburg, Russia

Deputy Editor

I. V. Vakhlova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

Редактор по статистике

G. Babykina, PhD, Asst. Prof., University of Lille, Lille, France

Editorial Board

S. T. Abdrakhmanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana, Kazakhstan

V. A. Anokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia

A. A. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

V. V. Bazarnyi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

A. A. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

E. A. Volokitina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

E. S. Voroshilina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Z. U. Gevorkyan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Yerevan, Armenia

E. Z. Golukhova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

D. Yu. Grebnev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

V. V. Darwin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgut, Russia

A. T. Djurabekova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samarkand, Uzbekistan

A. I. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

O. M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

O. M. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia

N. V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

N. V. Isaeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm, Russia

E. L. Kazachkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

E. A. Kazachkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. K. Katarbaev, Dr. Sci. (Med.), Almaty, Kazakhstan

A. I. Kuzin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. V. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

S. M. Kutepov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Ekaterinburg, Russia

O. I. Letyaeva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

I. Yu. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Blagoveshchensk, Russia

D. Z. Mamarasulova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan
A. M. Muradov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dushanbe, Tajikistan
A. P. Nadeev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk, Russia
L. S. Namazova-Baranova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
T. A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
J. Olesen, MD, DMSc, Copenhagen, Denmark
N. B. Perunova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., RAS Prof., Orenburg, Russia
A. A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
U. V. Rymasheuski, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minsk, Belarus
S. P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresp. Memb. of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
A. U. Sabitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. Yu. Sevostyanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Slobodenyuk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
D. A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
D. Yu. Usachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
M. A. Ufimtseva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
A. Zh. Khamraev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent, Uzbekistan
Z. R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
N. A. Tsap, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Chernyadyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
I. I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
Kunling Shen, MD, PhD, Prof., Foreign Member of RAS, Beijing, China
O. A. Yakubova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

Editorial Council

M. A. Akselrov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen, Russia
D. Yu. Borzunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
T. O. Brodovskaya, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
V. P. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
D. A. Valishin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
E. M. Vishneva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Zhilyakov, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
O. D. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg, Russia
O. V. Koryakina, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
I. Yu. Maklakova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
D. M. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
G. B. Malgina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. A. Melkozerova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
A. A. Moskalev, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., RAS Prof., Corresponding Member of RAS, Syktyvkar, Russia
M. V. Nadezhkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
M. V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
S. V. Sazonov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
V. I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
U. B. Khamanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
O. M. Khromtsova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Tsarkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
Yu. S. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

Publishing Editor

K. A. Potashev, Bachelor (Pub.), Master (Art Hist.), Ekaterinburg, Russia

Designer

E. V. Rovnushkina, Specialist (Pub.), Master (Eng. Tech.), Ekaterinburg, Russia

Содержание

<i>Т. В. Балыкчинова, А. У. Сабитов, В. В. Жуков</i> Анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии.....	7
<i>Н. В. Кобесов, М. В. Синицин, З. М. Загдын, М. К. Пагиева</i> Влияние пандемии COVID-19 на выявление, диагностику и лечение туберкулеза в Республике Северной Осетии — Алании	16
<i>П. К. Старикова, Р. О. Быков, Т. М. Итани, В. И. Чалапа, А. Г. Сергеев, О. М. Оленькова, А. Н. Харитонов, А. В. Семёнов</i> Этиологическая структура энтеровирусного менингита в Екатеринбурге до и после пандемии COVID-19	26
<i>С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачёв, Е. С. Клячина, К. В. Широбокова</i> Прокоагулянтная готовность у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом	36
<i>М. А. Копенкин, Л. Г. Полушина, Е. А. Семенцова, Ю. В. Мандра, В. В. Базарный</i> Изменение химических параметров ротовой жидкости при возраст-ассоциированных стоматологических заболеваниях.....	46
<i>С. В. Баринов, Т. Ю. Матненко, Ю. И. Чуловский, Ю. А. Ковалёва, М. А. Воронкова</i> Офтальмологические нарушения и лабораторно-клинические показатели у женщин с гипертензивными осложнениями беременности	59
<i>Аднан Абдул Адим Кадим, Хайдер Ахмед Джалаб Салем Аль-Хикани, Касим Мухаммед Хамза, Ясс Кудейр Хабиб, Мухаммед Мосен Хуссейн, Хасан Таки Мухаммед</i> Сравнение влияния общей и спинальной анестезии на гемодинамическую стабильность у пациентов, перенесших герниопластику.....	71
<i>Е. А. Степина, Н. В. Овчинникова, А. А. Четина, О. В. Хлынова</i> Трудности дифференциальной диагностики язвенной болезни и злокачественных новообразований желудка.....	79
<i>И. А. Беляев, О. В. Коркин, О. Г. Малкова, А. Л. Левит</i> Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентки с септическим миокардитом в послеродовом периоде.....	88
<i>Г. Э. Зимников, А. В. Аксененко, А. А. Завьялов</i> Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»: клинический случай	98
<i>Т. В. Сираева, М. В. Буракова, О. Г. Комиссарова, В. В. Романов, А. С. Полякова</i> Последовательное применение методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких: клинический случай.....	108
<i>Н. В. Чумоватов, О. Г. Комиссарова, Н. А. Черных, В. В. Романов</i> Эффективность применения методов коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больной со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: клиническое наблюдение	120
<i>О. В. Первишко, Н. Г. Лупаш, А. С. Иваненко, В. Г. Ларина, М. Л. Власова</i> Синдром Альстрёма. Описание редкого клинического случая	136
<i>А. В. Городничева, О. П. Ковтун, Т. О. Бродовская</i> Нарушение сна как предиктор ускоренного старения человека.....	146
<i>Е. А. Дубровина, С. К. Кинаяева, О. Д. Константинова, Г. В. Дубровина</i> Влияние тиреоидного статуса на особенности течения перименопаузы	163
<i>Е. М. Шифман, Н. Ю. Пылаева, В. В. Гуляев, А. В. Куликов, А. В. Пылаев, Е. Н. Казинина, Е. Н. Прочан</i> Возможности прогнозирования манифестации HELLP-синдрома	179

Contents

<i>Tatiana V. Balykchinova, Alebay U. Sabitov, Vyacheslav V. Zhukov</i> Analysis of Comorbidity in HIV-Infected Patients with Immunological Inefficiency of Antiretroviral Therapy.....	7
<i>Nikolai V. Kobesov, Mikhail V. Sinitsin, Zinaida M. Zagdyn³, Madina K. Pagieva</i> The Influence of the COVID-19 Pandemic on the Detection, Diagnosis and Treatment in the Republic of North Ossetia — Alania.....	16
<i>Polina K. Starikova, Roman O. Bykov, Tarek M. Itani, Vladislav I. Chalapa, Alexandr G. Sergeev, Olga M. Olenkova, Alexandr N. Kharitonov, Alexandr V. Semenov</i> Etiology of Enteroviral Meningitis in Ekaterinburg Before and the After Pandemic of COVID-19	26
<i>Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Vadim G. Grachev, Ekaterina S. Klyachina, Ksenia V. Shirobokova</i> Pro-coagulant Considerations in Patients with Arterial Hypertension and Multifocal Atherosclerosis	36
<i>Maksim A. Kopenkin, Larisa G. Polushina, Elena A. Sementsova, Yulia V. Mandra, Vladimir V. Bazarnyi</i> Mixed Saliva Chemical Parameters Changes in Age-Related Oral Diseases.....	46
<i>Sergey V. Barinov, Tatyana Yu. Matnenko, Yuri I. Chulovsky, Yulia A. Kovaleva, Maria A. Voronkova</i> Ophthalmological Disorders and Laboratory and Clinical Indicators in Women with Hypertensive Pregnancy Complications	59
<i>Adnan Abdul Adheem Kadhim, Haider Ahmed Jalab Salem Al-Khikani, Qasim Muhammad Hamza, Yass Khudair Habib, Muhammad Mohsen Hussein, Hassan Taqi Muhammad</i> Comparison of General Anesthesia and Spinal Anesthesia on Hemodynamic Stability in Patients Undergoing Hernia Repair.....	71
<i>Ekaterina A. Stepina, Natalja V. Ovchinnikova, Anastasia A. Chetina, Olga V. Khlynova</i> Difficulties of Differential Diagnosis of Peptic Ulcer and Stomach Cancer	79
<i>Ilya A. Belyaev, Oleg V. Korkin, Olga G. Malkova, Alexander L. Levit</i> The Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient with Septic Myocarditis in the Postpartum Period.....	88
<i>Georgij E. Zimnikov, Arkadij V. Aksenenko, Aleksandr A. Zavialov</i> Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type: A Clinical Case.....	98
<i>Tatjana V. Siraeva, Marina V. Burakova, Oksana G. Komissarova, Vladimir V. Romanov, Angela S. Polyakova</i> Consistent Application of Physiotherapy Methods in the Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Clinical Case	108
<i>Nikita V. Chumovатов, Oksana G. Komissarova, Natalya A. Chernyh, Vladimir V. Romanov</i> The Effectiveness of the Use of Collapse Therapy Methods and Bronchoblocation in the Complex Treatment of a Patient with Multidrug Resistance Pathogen: Clinical Observation.....	120
<i>Olesya V. Pervishko, Natalia G. Lupash, Alina S. Ivanenko, Victoria G. Larina, Maria L. Vlasova</i> Alström Syndrome: A Clinical Case	136
<i>Anna V. Gorodnicheva, Olga P. Kovtun, Tatyana O. Brodovskaya</i> Sleep Disturbance as a Predictor of Accelerated Human Aging	146
<i>Elizaveta A. Dubrovina, Svetlana K. Kshnyaseva, Olga D. Konstantinova, Galina V. Dubrovina</i> The Effect of Thyroid Status on the Features of the Course of Perimenopause	163
<i>Efim M. Shifman, Natalia Yu. Pylaeva, Vladimir V. Gulyaev, Alexander V. Kulikov, Anatoly V. Pylaev, Elena N. Kazinina, Elena N. Prochan</i> Possibilities of Predicting the Manifestation of HELLP Syndrome	179

УДК 616.981.21

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.7><https://elibrary.ru/ZMIHNR>

Анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии

Татьяна Владимировна Балыкчинова^{1✉}, Алебай Усманович Сабитов²,
Вячеслав Владимирович Жуков¹

¹ Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ spilnik.tatyana@yandex.ru

Аннотация

Введение. Исследования свидетельствуют о высоких рисках развития вторичных заболеваний и неблагоприятных событий, не связанных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), у пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ). Обсуждается влияние коморбидной патологии на восстановление CD4+.

Цель работы — оценить влияние коморбидных заболеваний на рост CD4+ и вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включавшее ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+ на начало лечения <200 клеток/мкл. Сформированы две группы: основная — пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ (281 человек); контрольная — пациенты с иммунологическим успехом АРТ (188 человек).

Результаты. Шансы наличия иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом была выше в 1,7 раз (отношение шансов (ОШ) — 1,7, 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,0–2,9); у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) — выше в 1,8 раз (ОШ — 1,8; 95 % ДИ — 2,6–1,2). Шансы заболевания сердечно-сосудистой системы в основной группе была в 2 раза выше (ОШ — 2,3; 95 % ДИ — 1,0–5,4).

Обсуждение. В структуре коморбидной патологии в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ достоверно чаще регистрировались туберкулез, ХВГС и заболевания сердечно-сосудистой системы. Вопросы влияния коинфекций на рост CD4+-Т-лимфоцитов требуют дальнейшего изучения и проведения более крупного обсервационного исследования.

Заключение. По результатам настоящего исследования сделан вывод, что ВИЧ-инфицированные пациенты с коинфекциями ХВГС и туберкулеза имеют более высокие шансы наличия иммунологической неэффективности АРТ наряду с иными известными факторами риска развития этого состояния.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, иммунологическая неэффективность, коморбидная патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 25 ноября 2022 г.). Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство при постановке на диспансерный учет в Свердловском областном центре профилактики и борьбы со СПИД, а также проведение антиретровирусной терапии перед ее началом.

Для цитирования: Балыкчинова Т.В., Сабитов А.У., Жуков В.В. Анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 7–15. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/ZMIHNR>.

Analysis of Comorbidity in HIV-Infected Patients with Immunological Inefficiency of Antiretroviral Therapy

Tatiana V. Balykchinova¹✉, Alebay U. Sabitov², Vyacheslav V. Zhukov¹

¹ Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ spilnik.tatyana@yandex.ru

Abstract

Introduction. Studies indicate high risks of secondary diseases and adverse events not related to HIV in patients with immunological inefficiency of antiretroviral therapy (ART). The effect of comorbidity on the increase of CD4+ is detected.

The aim of the study is assessing the effect of comorbidity on CD4+ growth and the probability of developing immunological inefficiency of ART.

Materials and methods. A retrospective study was conducted that included HIV-infected patients with CD4+ at the beginning of treatment <200 cells/μl. Two groups were formed: the main group — patients with immunological inefficiency of ART (281 people); the control group — patients with sufficient immunological response on ART (188 people).

Results. The probability of developing immunological inefficiency in patients with tuberculosis was 1.7 times higher (odds ratio (OR) — 1.7; 95 % confidence interval (CI) — 1.0–2.9); in patients with HCV-infection — 1.8 times higher (OR — 1.8; 95 % CI — 2.6–1.2). The probability of cardiovascular disease in the main group was 2 times higher (OR — 2.3; 95 % CI — 1.0–5.4).

Discussion. Tuberculosis, HCV-infection and cardiovascular diseases frequently registered in the structure comorbidity in the main group of patients.

Conclusion. According to the results of this study, HIV-infected patients with HCV and tuberculosis co-infection have a higher chance of developing immunological inefficiency of ART.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, immunological inefficiency, comorbidity

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of the Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 25 November 2022). All patients signed an informed consent for medical intervention upon registration at the Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, as well as conducting antiretroviral therapy before it begins.

For citation: Balykchinova TV, Sabitov AU, Zhukov VV. Analysis of comorbidity in HIV-infected patients with immunological inefficiency of antiretroviral therapy. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):7–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/ZM1NHR>.

© Балькичина Т. В., Сабитов А. У., Жуков В. В., 2024

© Balykchinova T. V., Sabitov A. U., Zhukov V. V., 2024

Введение

Непрерывное применение антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфицированными пациентами приводит к полному подавлению рибонуклеиновой кислоты вируса иммунодефицита человека (РНК ВИЧ) и постепенному восстановлению иммунитета [1–3]. Однако у 10–40 % пациентов не удается достигнуть достаточного восстановления CD4+-Т-лимфоцитов [4–6]. Широкий диапазон частоты указанного феномена обусловлен отсутствием четких критериев для определения случая иммунологической неудачи АРТ [4, 6].

Причины формирования иммунологической неэффективности АРТ изучены недостаточно [4–6]. Предполагается, что развитие связано с поздним началом АРТ при низ-

ком уровне CD4+-лимфоцитов [5, 6], т. к. становятся ярко выражены признаки деструкции и истощения клеток-предшественников Т-лимфоцитов [4–6]. Известно, что у таких пациентов часто наблюдаются нарушения продуктивной функции тимуса [5–7], фиброз лимфатических узлов [4] и повышенная активация иммунной системы [4, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой вероятности развития вторичных заболеваний и рисках неблагоприятных событий, не связанных с ВИЧ, в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ [8–10]. Также широко обсуждается влияние коморбидной патологии на восстановление CD4+ при ВИЧ-инфекции. Накапливаются данные о негативном влиянии коинфекций на уровень иммунных реакций, что, в свою очередь, может приводить к нарушению восстановления численности CD4+-Т-лимфоцитов [12–14].

Цель работы — описать структуру коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ и оценить влияние коморбидных заболеваний на рост CD4+ и вероятность развития недостаточного восстановления иммунного статуса.

Материалы и методы

На основании клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2020)¹, данных литературы и исходя из рисков неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у пациентов при определенных показателях CD4+-Т-лимфоцитов сформулированы следующие критерии иммунологической неэффективности АРТ, которые применялись в настоящей работе [15–18]:

- 1) отсутствие повышения числа CD4+-Т-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в год в течение 2 лет лечения;
- 2) показатель CD4+-Т-лимфоцитов и (или) процентное соотношение не превышает 350 клеток/мкл и (или) 20 % соответственно в течении всего периода наблюдения после начала АРТ.

АРТ считалась иммунологически неэффективной при наличии у пациента как минимум одного критерия.

Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, в которое были включены пациенты с диагнозом «ВИЧ-инфекция», состоявшие на диспансерном учете на территории Свердловской области, имевшие уровень CD4+-Т-лимфоцитов на начало лечения <200 клеток/мкл, которым впервые была назначена АРТ в период с 1 января по 31 декабря 2019 г. (исключались случаи с летальным исходом).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст пациентов на момент назначения АРТ 18 лет и старше;
- 2) пациент непрерывно получал АРТ не менее 24 месяцев;
- 3) через 6 месяцев и далее на протяжении всего периода у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови составлял <149 копий/мл (допускался однократный подъем вирусной нагрузки до 200 копий/мл с дальнейшим отсутствием детекции).

Сформированы две группы: основная — пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ (281 человек); контрольная — пациенты с иммунологическим успехом АРТ (188 человек).

¹ ВИЧ-инфекция у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Нац. ассоц. специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции ; Нац. вирус. ассоц. URL: <https://clck.ru/39zjHT> (дата обращения: 20.05.2023).

Распределение пациентов по демографическим характеристикам следующее: в основной группе 177 мужчин (63 %) и 104 женщины (37 %); в контрольной — 92 мужчины (48,9 %) и 96 женщин (51,1 %). Средний возраст пациентов на начало АРТ¹ в основной группе составил 40 лет [36; 45], в контрольной — 37 лет [33; 42]. Сравнение групп по клинико-лабораторным показателям представлено в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов обеих групп на начало АРТ			
Показатель	Основная группа, n = 281	Группа сравнения, n = 188	P
Me [Q ₁ ; Q ₃]			
CD4+-Т-лимфоциты, клеток/мкл	82 [39; 127]	136 [82; 171]	0,001
РНК ВИЧ, копий/мл	97 625 [27 105; 27 2957]	86 544 [21 033; 29 6471]	>0,05
Индекс массы тела	22,3 [20,0; 24,8]	22,2 [20,2; 24,9]	>0,05
Стадия ВИЧ-инфекции на момент старта АРТ, абс. (%)			
3	31 (11,0)	20 (10,6)	>0,05
4А	92 (32,7)	32 (17,0)	
4Б	98 (34,9)	85 (45,2)	
4В	60 (21,4)	51 (27,1)	

Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство при постановке на диспансерный учет в Свердловском областном центре профилактики и борьбы со СПИД, а также проведение антиретровирусной терапии перед ее началом.

Статистическая обработка данных производилась с помощью статистического пакета R 4.0.2 и среды RStudio 1.3.1073. Достоверность различий средних значений определялась с использованием U-критерия Манна — Уитни для независимых выборок. Сравнение категориальных данных выполнялось с использованием χ^2 -критериев Пирсона и точного критерия Фишера. При сравнении частот исходов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (ДИ). Различия для всех видов анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе структуры оппортунистических инфекций до начала АРТ вторичные заболевания зарегистрированы у 171 пациента (60,9 %) в основной и 95 пациентов (50,5 %) в контрольной группах (табл. 2).

Таблица 2

Структура оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ, абс. (%)			
Оппортунистические заболевания	Основная группа, n = 281	Группа сравнения, n = 188	P
Туберкулез	57 (20,3)	24 (12,8)	0,02
Кандидоз кожи и слизистых	134 (47,7)	75 (39,9)	>0,05
Герпетическая инфекция (ВПГ1, ВПГ2)	24 (8,5)	15 (8,0)	>0,05

¹ Средний возраст представлен в виде медианы (англ. Median, Me) и верхнего и нижнего квартилей — Me [Q₁; Q₃].

Окончание табл. 2

Оппортунистические заболевания	Основная группа, <i>n</i> = 281	Группа сравнения, <i>n</i> = 188	<i>P</i>
Инфекция опоясывающего герпеса (лат. herpes zoster)	13 (4,6)	8 (4,2)	>0,05
Острая ЦМВ	2 (0,7)	2 (0,7)	>0,05
Токсоплазмоз головного мозга	3 (1,1)	1 (0,5)	>0,05
Пневмоцистная пневмония	2 (0,7)	1 (0,5)	>0,05

Примечания: ВПГ — вирус простого герпеса; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция.

В группе пациентов с иммунологической неудачей случаи заболевания туберкулезом регистрировались значительно чаще. Среди всех пациентов с зарегистрированным диагнозом «туберкулез» (81 человек) у 57 (70,4 %) развилась иммунологическая неудача АРТ. Шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом оказались выше в 1,7 раз по сравнению с группой сравнения (ОШ — 1,7; 95 % ДИ — 1,0–2,9).

Сопоставление коморбидной патологии среди сравниваемых групп представлено в табл. 3.

Таблица 3

Структура коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала АРТ, абс. (%)

Коморбидная патология	Основная группа, <i>n</i> = 281	Группа сравнения, <i>n</i> = 188	<i>P</i>
Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)	143 (50,9)	68 (36,2)	0,01
Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ)	2 (0,7)	1 (0,5)	>0,05
Цирроз печени	7 (2,5)	4 (2,1)	>0,05
Вторичная тромбоцитопения	143 (51,4)	90 (49,5)	>0,05
Железодефицитная анемия	53 (19,1)	25 (13,7)	>0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы*	23 (8,2)	7 (3,7)	0,03
Сахарный диабет	5 (1,8)	1 (0,5)	>0,05
Заболевания ЖКТ†	13 (4,6)	4 (2,1)	>0,05
Заболевания почек‡	7 (2,5)	5 (2,7)	>0,05
Заболевания нервно-психической сферы**	6 (2,1)	5 (2,6)	>0,05
Злокачественные новообразования	3 (1,1)	3 (1,6)	>0,05
Кожные заболевания††	4 (1,4)	5 (2,7)	>0,05
Патология шейки матки‡‡	4 (1,4)	6 (3,2)	>0,05

Примечания: * ишемическая болезнь сердца (ИБС), эндокардит, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия; † хронические гастродуоденит и панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ‡ хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность; ** энцефалопатия различного генеза, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, шизофрения; †† псориаз, отрубевидный лишай, атопический дерматит, нейродермит; ‡‡ хронический аднексит, эрозия шейки матки, эндометриоз, дисплазия шейки матки.

В структуре фоновых заболеваний в обеих группах преобладающими были ХВГС, вторичная тромбоцитопения, железодефицитная анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В группе пациентов с иммунологической неудачей хронический вирусный гепатит С регистрировался достоверно чаще. Среди всех пациентов с диагнозом ХВГС (211 человек) у 143 (67,8 %) развилась иммунологическая неудача на АРТ. Шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с ХВГС оказались выше в 1,8 раз по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВИЧ (ОШ — 1,8; 95 % ДИ — 2,6–1,2).

В рамках анализа влияния ХВГС на восстановление иммунитета произведена дополнительная оценка показателей фиброскана печени. В основной группе медиана составила 6,1 кПа [4,7; 9,0], в контрольной — 5,5 кПа [4,6; 6,7]. Различия средних показателей в обеих группах были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы была статистически достоверно выше в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ. Шансы случая заболевания были выше в 2 раза в основной группе, чем в контрольной (ОШ — 2,3; 95 % ДИ — 1,0–5,4).

Обсуждение

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что неполное восстановление иммунной системы на фоне АРТ может быть не только причиной, но и следствием влияния фоновой патологии на восстановление иммунитета [17]. Предполагаемый механизм негативного влияния коморбидной патологии на рост CD4+-лимфоцитов связан с опосредованным разрушением Т-клеток в результате усиления иммунной активации и апоптоза [4, 19].

Из всех вторичных заболеваний достоверно чаще в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ регистрировался туберкулез. Высокие шансы наличия туберкулеза у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ свидетельствуют о вероятном участии этого фактора как предиктора при недостаточном росте CD4+. Влияние туберкулеза на восстановление иммунитета неоднозначно и широко обсуждается в литературе. Часть работ продемонстрировали негативное влияние коинфекции туберкулеза на прирост CD4+-лимфоцитов [20, 21]. Другие исследования указывают на снижение темпов роста иммунного статуса в первые 1–2 года лечения, но в долгосрочном восстановлении CD4+ не обнаружено достоверных различий с пациентами, не заболевшими туберкулезом [22–24]. По результатам проведенного нами исследования шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом оказались выше в 1,7 раза.

Влияние ХВГС на развитие иммунологической неэффективности АРТ также является предметом дискуссии. Часть исследований показало, что восстановление CD4+-Т-лимфоцитов было значительно нарушено у ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ХВГС [25, 26]. Результаты других исследований свидетельствовали о неблагоприятном влиянии ХВГС на темп прогрессирования ВИЧ-инфекции, однако не обнаружено значимого влияния на вирусологический и иммунологический ответ на АРВТ [27, 28]. Такому расхождению данных могли способствовать разные демографические характеристики пациентов, исходное количество CD4+-Т-клеток, время наблюдения и продолжительность АРТ. Существует мнение, что рост CD4+-Т-лимфоцитов на фоне АРВТ у пациентов с коинфекцией ХВГС/ВИЧ имеет более затяжной характер (особенно в первый год начала терапии) по сравнению с моноинфицированными ВИЧ пациентами [29].

По результатам проведенного исследования у пациентов с иммунологической неудачей ХВГС встречался достоверно чаще, следовательно, более высокие шансы развития иммунологической неэффективности АРТ имеются у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХВГС.

Однако вопросы влияния коинфекций на рост CD4+-Т-лимфоцитов требуют дальнейшего изучения, проведения более крупных обсервационных исследований, учитывающих демографические характеристики пациентов, исходное количество CD4+-Т-клеток, продолжительность АРТ и прочие факторы.

В группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ выявлены более высокие шансы наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы, что согласуется с результатами исследований в доступной литературе. Высокий риск сердечно-сосудистой патологии обусловлен дисфункцией эндотелия, вызванной повышенным уровнем маркеров воспаления (С-реактивного белка, D-димера и интерлейкина-6) у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно с тяжелым иммунодефицитом [30–32].

Выявленная высокая частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы требует повышенного внимания специалистов в области скрининга и детальной диагностики у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в стадии тяжелой иммуносупрессии и при иммунологической неэффективности АРТ.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ изначально имели более низкие показатели CD4+, что существенно могло повлиять на восстановление иммунного статуса в когортах. Также при анализе не учитывались прочие факторы риска развития иммунологической неэффективности АРТ (пол, возраст, назначенная схема АРТ). Проведение углубленного статистического анализа данных с применением метода логистической регрессии позволит учесть и оценить влияние всех предикторов на рост CD4+ и будет являться следующим этапом текущего исследования в этом направлении.

Заключение

По результатам проведенного исследования в структуре коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с недостаточным восстановлением иммунного статуса наиболее часто встречались ХВГС, туберкулез и заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно данным однофакторного статистического анализа, ВИЧ-инфицированные пациенты с вышеуказанными коинфекциями имеют достоверно более высокие шансы развития иммунологической неэффективности АРТ, однако выявленные закономерности требуют дальнейшего изучения с учетом влияния других возможных предикторов (исходный иммунный статус, пол, возраст пациентов и схема терапии).

Список источников | References

1. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et. al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9327):119–129. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09411-4).
2. Costagliola D, Lacombe JM, Ghosn J, Delaugerre C, Pialoux G, Cuzin L, et al. CD4+ cell count recovery in naïve patients initiating cART, who achieved and maintained plasma HIV-RNA suppression. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3):19481. DOI: <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19481>.
3. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et. al The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US Public Health Setting. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;74(1):44–51. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001134>.
4. Yang X, Su B, Zhang X, Liu Y, Wu H, Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;107(4):597–612. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.

5. Shmagel KV. Discordant response of CD4+ T-lymphocytes to antiretroviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppression*. 2019;11(1):16–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30>.
6. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: A systematic review of clinical outcomes. *PloS ONE*. 2016;11(6):e0156099. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>.
7. Rb-Silva R, Goios A, Kelly C, Teixeira P, João C, Horta A, et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: A systematic review. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019;82(5):452–461. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002157>.
8. Zoufaly A, Cozzi-Lepri A, Reekie J, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, et al. Immuno-virological discordance and the risk of non-AIDS and AIDS events in a large observational cohort of HIV-patients in Europe. *PloS ONE*. 2014;9(1):e87160. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087160>.
9. Lapadula G, Cozzi-Lepri A, Marchetti G, Antinori A, Chiodera A, Nicastrì E, et al. Risk of clinical progression among patients with immunological nonresponse despite virological suppression after combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(5):769–779. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cb747>.
10. May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, Obel N, Reiss P, Bonnet F, et al. Mortality according to CD4 count at start of combination antiretroviral therapy among HIV-infected patients followed for up to 15 years after start of treatment: Collaborative cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(12):1571–1577. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw183>.
11. Zoufaly A, Cozzi-Lepri A, Reekie J, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, et al. Immuno-virological discordance and the risk of non-AIDS and AIDS events in a large observational cohort of HIV-patients in Europe. *PloS ONE*. 2014;9(1):e87160. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087160>.
12. Christensen-Quick A, Massanella M, Frick A, Rawlings SA, Spina C, Vargas-Meneses M, et al. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy. *Journal of Virology*. 2019;93(13):e00179–19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00179-19>.
13. Barrett L, Stapleton SN, Fudge NJ, Grant MD. Immune resilience in HIV-infected individuals seronegative for cytomegalovirus. *AIDS*. 2014;28(14):2045–2049. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000405>.
14. Chen M, Wong WW, Law MG, Kiertiburanakul S, Yuniastuti E, Merati TP, et al. Hepatitis B and C co-infection in HIV patients from the TREAT Asia HIV observational database: Analysis of risk factors and survival. *PLoS ONE*. 2016;11(3): e0150512. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150512>.
15. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord; Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: Evidence from a large European observational cohort collaboration. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(2):433–445. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr164>.
16. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: An analysis of a national observational cohort. *The Lancet Public Health*. 2017;2(1):e35–e46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).
17. Hoffmann C, Rockstroh JK (eds.). HIV 2014/2015. Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2015. 756 p.
18. Pokrovsky VV (ed.). *HIV infection and AIDS: A national guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 696 p. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5421-3-2020-VIC-1-696>.
19. Appay VP, Kelleher A. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11(2):242–249. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000240>.
20. Cingolani A, Cozzi Lepri A, Castagna A, Goletti D, De Luca A, Scarpellini P, et al. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(6):853–861. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir900>.
21. Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Jemal ZH, Tibesso G, Björk J, et al. CD4 cell levels during treatment for tuberculosis (TB) in Ethiopian adults and clinical markers associated with CD4 lymphocytopenia. *PloS ONE*. 2013;8(12):e83270. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083270>.
22. Reepalu A, Balcha TT, Sturegård E, Medstrand P, Björkman P. Long-term outcome of antiretroviral treatment in patients with and without concomitant tuberculosis receiving health center — Based care — Results from a prospective cohort study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(4):219. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx219>.
23. Gupta RK, Brown AE, Zenner D, Rice B, Yin Z, Thomas HL, et al. CD4+ cell count responses to antiretroviral therapy are not impaired in HIV-infected individuals with tuberculosis co-infection. *AIDS*. 2015;29(11):1363–1368. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000685>.
24. Soeters HM, Napravnik S, Patel MR, Eron JJ Jr, Van Rie A. The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4 count response to combination antiretroviral therapy: A systematic review. *AIDS*. 2014;28(2):244–255. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000434936.57880.cd>.

25. Sulkowski MS. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S108–S119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.006>.
26. Potter M, Oduyeungbo A, Yang H, Saeed S, Klein MB; Canadian Co-infection Cohort Study Investigators. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(12):1857–1865. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833adbb5>.
27. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L, et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;50(5):457–463. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e328318198a0e1>.
28. Fuping G, Wei L, Yang H, Zhifeng Q, Lingyan Z, Yanling L, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on HAART in HIV-infected individuals: Multicentric observation cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;54(2):137–142. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3283181cc5964>.
29. Portocarrero Nuñez JA, Gonzalez-Garcia J, Berenguer J, Gallego MJV, Loyarte JAI, Metola L, et al. Impact of co-infection by hepatitis C virus on immunological and virological response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Medicine*. 2018;97(38):e12238. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012238>.
30. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV infection and incidence of cardiovascular diseases: an analysis of a large healthcare database. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(14):e012241. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012241>.
31. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *The Lancet HIV*. 2020;7(4):279–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9).
32. Anand A, Rachel G, Parthasarathy D. HIV proteins and endothelial dysfunction: implications in cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5(1):185. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00185>.

Информация об авторах

Татьяна Владимировна Балыкчинова — врач-инфекционист, Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия.

E-mail: spilnik.tatyana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9701>

Алебай Усманович Сабитов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: postdiplom@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>

Вячеслав Владимирович Жуков — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной части, Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия.

E-mail: f61@livehiv.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8541-1616>

Information about the authors

Tatiana V. Balykchinova — Infectious Disease Doctor, Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: spilnik.tatyana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9701>

Alebay U. Sabitov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: postdiplom@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>

Vyacheslav V. Zhukov — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Medical Activities, Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: f61@livehiv.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8541-1616>

Рукопись получена: 30 мая 2023. Одобрена после рецензирования: 10 января 2024. Принята к публикации: 14 апреля 2024.

Received: 30 May 2023. Revised: 15 January 2024. Accepted: 14 April 2024.

УДК 614.446.1

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.16>

<https://elibrary.ru/DAOCFW>



Влияние пандемии COVID-19 на выявление, диагностику и лечение туберкулеза в Республике Северной Осетии — Алании

Николай Викторович Кобесов^{1✉}, Михаил Валерьевич Синицин²,
Зинаида Моисеевна Загдын³, Мадина Казбековна Пагиева¹

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

³ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, Москва, Россия

✉ kobesovn@mail.ru

Аннотация

Введение. Приоритетность мероприятий по сдерживанию пандемии COVID-19 привела к снижению охвата и интенсивности противотуберкулезных мероприятий.

Цель работы — оценка показателей выявления, диагностики и лечения туберкулеза во время пандемии COVID-19 в Республике Северной Осетии (РСО) — Алании и их сравнение с таковыми на всероссийском уровне.

Материалы и методы. На платформах PubMed, ResearchGate, ScienceDirect, «КиберЛенинка» и eLibrary проведен предварительный сбор статистических сведений в российских и нескольких зарубежных источниках, наиболее близких по теме. Выполнен анализ эпидемиологии туберкулеза в РСО — Алании за 2020–2021 гг. по данным годовых отчетных форм и отчета систем эпидемиологического мониторинга туберкулеза.

Результаты. Выявляемость туберкулеза в период пандемии снизилась. Показатель таковых в РСО — Алании был выше по сравнению с общероссийским уровнем. Клинико-диагностические показатели по туберкулезу в республике в 2020 г. были ниже по сравнению с таковыми за 2021 г. по исследованию мокроты, фазы распада, бактериовыделения. Доля успешной химиотерапии туберкулеза в республике была выше, чем в ряде субъектов России.

Обсуждение. Отмечено снижение регистрируемых и, очевидно, накопление скрытых случаев туберкулеза во время пандемии COVID-19 2020 г. в связи с падением профилактического охвата населения в России. Выявляются утяжеление клинической структуры туберкулеза в 2021 г. в РСО — Алании и рост доли пациентов с деструкцией легочной ткани и фиброзно-кавернозным типом заболевания в России, возможно, вследствие несвоевременного выявления туберкулеза.

Заключение. Выявлена низкая активность первичных медицинских организаций в отношении туберкулеза. Ограничения по предотвращению распространения возбудителя SARS-CoV-2 способствовали снижению охвата и интенсивности проведения противотуберкулезных мероприятий. Пандемия COVID-19 однозначно повлияла на показатели первичной диагностики туберкулеза в 2020 г., а в 2021 г. отмечено их существенное увеличение.

Ключевые слова: туберкулез, пандемия COVID-19, эпидемиология, диагностика, лечение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Этическая экспертиза не требуется, т.к. исследование не включало пациентов в качестве участников, а было основано на анализе уже собранной ранее медицинскими организациями отчетной статистики.

Для цитирования: Влияние пандемии COVID-19 на выявление, диагностику и лечение туберкулеза в Республике Северной Осетии — Алании / Н. В. Кобесов, М. В. Синицин, З. М. Загдын, М. К. Пагиева // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 16–25. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.16>. EDN: <https://elibrary.ru/DAOCFW>.

The Influence of the COVID-19 Pandemic on the Detection, Diagnosis and Treatment in the Republic of North Ossetia — Alania

Nikolai V. Kobesov¹✉, Mikhail V. Sinitsin², Zinaida M. Zagdyn³, Madina K. Pagieva¹

¹ North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

³ N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

✉ kobesovn@mail.ru

Abstract

Introduction. Prioritization of measures to contain the COVID-19 pandemic has led to a decrease in the coverage and intensity of TB control activities.

The aim of study to assess the indicators of detection, diagnosis and treatment of tuberculosis during the COVID-19 pandemic in the Republic of North Ossetia-Alania and compare them with those at the all-Russian level.

Materials and methods. A preliminary collection of statistical information in Russian and several foreign sources closest to the topic was carried out on the PubMed, ResearchGate, ScienceDirect, CyberLeninka and eLibrary platforms. An analysis of the epidemiology of tuberculosis in North Ossetia for 2020–2021 was performed, according to annual reporting forms and reports from epidemiological monitoring systems for tuberculosis.

Results. The detection rate of tuberculosis has decreased during the pandemic. The indicator in North Ossetia was higher than the national level. Clinical and diagnostic indicators for tuberculosis in the republic in 2020 were lower compared to those for 2021 for the study of sputum, decay phase, and bacterial excretion. The proportion of successful tuberculosis chemotherapy in the republic was higher than in a number of regions of the Russia.

Discussion. There was a decrease in registered and, obviously, accumulation of latent cases of tuberculosis during the COVID 19 2020 pandemic due to a drop in preventive coverage of the population in the Russia. A worsening of the clinical structure of tuberculosis in 2021 in Republic of North Ossetia and an increase in the proportion of patients with destruction of lung tissue and the fibrous-cavernous type of disease in the Russia are revealed, possibly due to untimely detection of tuberculosis.

Conclusion. Low activity of primary health care organizations regarding tuberculosis was revealed. Restrictions to prevent the spread of the SARS-CoV-2 pathogen contributed to a decrease in the coverage and intensity of anti-tuberculosis measures. The COVID-19 pandemic clearly affected the rates of primary diagnosis of tuberculosis in 2020, and in 2021 a significant increase was noted.

Keywords: tuberculosis, COVID-19 pandemic, epidemiology, diagnosis, treatment

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Expertise is not required, since the study did not include patients as participants, but was based on an analysis of reporting statistics already collected previously by medical organizations.

For citation: Kobesov NV, Sinitsin MV, Zagdyn ZM, Pagieva MK. The influence of the COVID-19 pandemic on the detection, diagnosis and treatment in the Republic of North Ossetia — Alania. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3): 16–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.16>. EDN: <https://elibrary.ru/DAOCFW>.

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019, COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, официально объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. В период пандемии возникла пиковая нагрузка как на мировую, так и на российскую системы здравоохранения. Для снижения волны заражений, в т. ч. в связи с ограниченными возможностями системы здравоохранения, были введены противоэпидемические меры для уменьшения контактного взаимодействия между людьми посредством как персональной защиты, защиты среды, так и социального дистанцирования¹. COVID-19 и туберкулез (ТБ) имеют схожий (воздушно-капельный) путь передачи и ряд других эпидемиологически сходных признаков: возбудитель преимущественно поражает легкие, нарушает иммунитет хозяина. Однако инкубационный период ТБ более длительный (месяцы — годы), чем SARS-CoV-2 (несколько дней) [1]. Масовость противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19 не могла не оказать влияние на выявление, диагностику и лечение ТБ в связи с перенаправлением фокуса системы здравоохранения на коронавирусную инфекцию [2] и не привести к экономическому спаду, наличие которого было указано Организацией Объединенных Наций (ООН), что, вероятно, могло привести к увеличению численности уязвимых к ТБ слоев населения² [3].

Цель работы — оценка показателей выявления, диагностики и лечения туберкулеза во время пандемии COVID-19 в Республике Северной Осетии (РСО) — Алании и их сравнение с таковыми на всероссийском уровне.

Материалы и методы

При подборе литературы на платформах PubMed, ResearchGate, ScienceDirect, «КиберЛенинка» и eLibrary проведен предварительный сбор статистических сведений, представленных в российских и нескольких зарубежных источниках, наиболее близких по теме. Далее проведен анализ 27 найденных публикаций, в которых описана эпидемиологическая ситуация по ТБ в стране в целом и относительно ряда субъектов РФ. После теоретического поиска сведений по эпидемиологии ТБ в России выполнен детальный анализ показателей в РСО — Алании за 2020–2021 гг. Массив сведений о ситуации в республике составлен на основе годовых форм № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»³ и № 33 «Сведения о больных туберкулезом»⁴, а также отчета систем эпидемиологического мониторинга ТБ⁵. Расчет общих показателей проводили на среднегодовую численность населения РСО — Алании в 2020 и 2021 гг. (696 837 и 688 124 человека соответственно). При статистической обработке результатов выполнен расчет прироста (%) показателей по сравнению с предыдущими годами, остальные данные взяты из вышеуказанных отчетных форм.

¹ Responding to community spread of COVID-19. Interim guidance / World Health Organization. 2020. 7 March. URL: <https://clck.ru/3ADswV> (date of access: 24.05.2024).

² Гуттериш А. Мы пройдем через это вместе / Организация Объединенных Наций. URL: <https://clck.ru/3AEh7A> (дата обращения: 24.05.2024).

³ Сведения о заболеваниях активным туберкулезом (форма № 8) // Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения : приказ Росстата от 28 янв. 2009 г. № 12 (ред. от 20 янв. 2017 г.). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». URL: <https://clck.ru/3ADvBi> (дата обращения: 24.05.2024).

⁴ Сведения о больных туберкулезом (форма № 33 (годовая)) // Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения: приказ Росстата от 31 дек. 2010 г. № 483 (ред. от 27 дек. 2016 г.). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». URL: <https://clck.ru/3ADvBi> (дата обращения: 24.05.2024).

⁵ О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза : приказ Минздрава России от 13 февр. 2004 г. № 50. URL: <https://clck.ru/3ADva9> (дата обращения: 24.05.2024).

Результаты

Посредством прогнозирования возможного влияния COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию по ТБ в 2020 г. предполагались следующие эффекты, ассоциированные с пандемией COVID-19: в краткосрочной перспективе возникнет снижение регистрируемых случаев ТБ при одновременном накоплении скрытых случаев заболевания с их проявлением в долгосрочном периоде [4]. Такие прогнозы были связаны с тем, что диагностические, терапевтические и профилактические меры в отношении пандемии COVID-19 являлись приоритетными. В связи с этим возникли ограничения проводимых мер по скринингу ТБ среди населения. Снижение числа заболевших ТБ по причине низкого выявления пациентов отмечено в мире, России и ее отдельных субъектах [5–7]. Распространение COVID-19 в России привело к необходимости мобилизации ресурсов всех профильных медицинских организаций для борьбы с этим заболеванием¹. Социальная значимость ТБ как инфекционной патологии высока, поэтому частичная приостановка проведения противотуберкулезных мероприятий снижает статистику выявления заболевания, приводя к несвоевременности обнаружения ТБ у пациентов. Перерывы в лечении способствуют развитию лекарственной устойчивости возбудителя и приводят к неблагоприятному развитию эпидемии ТБ в долгосрочном периоде [8]. Существующая трудность диагностики ТБ в обычных условиях, связанная с верифицированием заболевания только в 48 % случаев [6, 9], могла ощутимо усугубиться при пандемии. Клиника COVID-19 и ТБ схожа по появлению субфебрильной гипертермии, кашля, снижения аппетита [10], одышки. Эти симптомы могут быть как вирусной, так и бактериальной этиологии или их сочетанием [11]. Компьютерная томография и идентификация возбудителя обеспечивают дифференцирование COVID-19 от других патологических состояний [12]. Правильная постановка диагноза ТБ требует бактериологического анализа или получения гистологического материала при отсутствии бактериовыделения [12, 13].

В федеральных округах России и по стране в целом отмечено снижение заболеваемости ТБ в период пандемии COVID-19 (рис. 1).

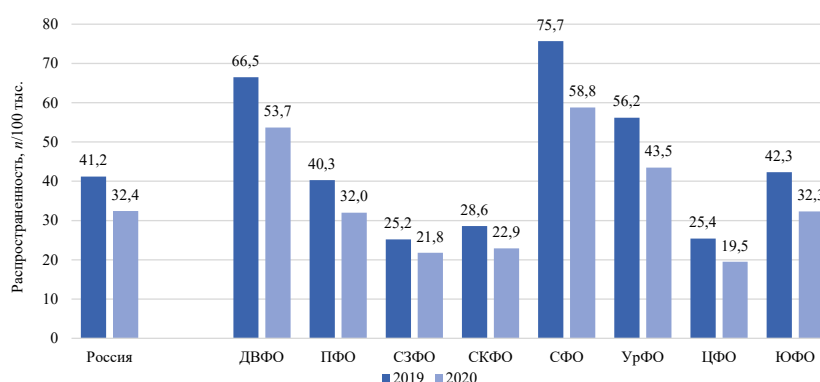


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. населения в России и ее федеральных округах в 2019 и 2020 гг.² [14–16]. Федеральные округа:

ДВФО — Дальневосточный, ПФО — Приволжский, СЗФО — Северо-Западный, СКФО — Северо-Кавказский, СФО — Сибирский, УрФО — Уральский, ЦФО — Центральный, ЮФО — Южный

¹ Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020. 48 с. URL: <https://clck.ru/3ADw69> (дата обращения: 24.05.2024) ; Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации Минздрава России / Рос. о-во фтизиатров. 2020. 121 с. URL: <https://clck.ru/3ADxXr> (дата обращения: 24.05.2024).

² Нечаева О. Б. Туберкулез в России. 30 с. URL: <https://clck.ru/3ADxnD> (дата обращения: 24.05.2024).

Причина снижения показателей заболеваемости ТБ, вероятно, связана со снижением скринингового охвата населения на ТБ в России и ее регионах. Так, по стране в целом показатель профилактических осмотров населения на ТБ всеми методами существенно снизился в период пандемии: доля профилактических осмотров в 2018 г. составила 72,7 %, 2019 г. — 73,7 %, 2020 г. — 66,7 %, 2021 г. — 71,3 %¹. Наиболее выраженное падение охвата профилактическими осмотрами населения на ТБ в стране отмечено в 2020 г.

В РСО — Алании доля профилактических осмотров населения на ТБ всеми методами в 2021 г. составила 71,8 % (2020 г. — 72,5 %; прирост –0,7 %), что на 0,5 % выше средних данных по России, а в 2020 г. это превышение составило 5,8 % (рис. 2).

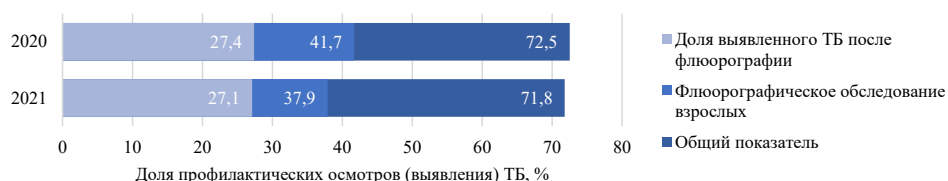


Рис. 2. Показатели профилактических осмотров и выявления туберкулеза среди населения РСО — Алании в 2020–2021 гг. (форма № 33)

На фоне повышения диагностических показателей заболеваемость ТБ на территории республики, как и в России в целом, снизилась: в 2021 г. — 32,1 на 100 тыс. населения (в 2020 г. — 34,2; годовой темп изменения показателя –6,4 %).

В отношении других показателей заболеваемости также отмечено снижение, кроме органов дыхания с бактериовыделением (рис. 3).

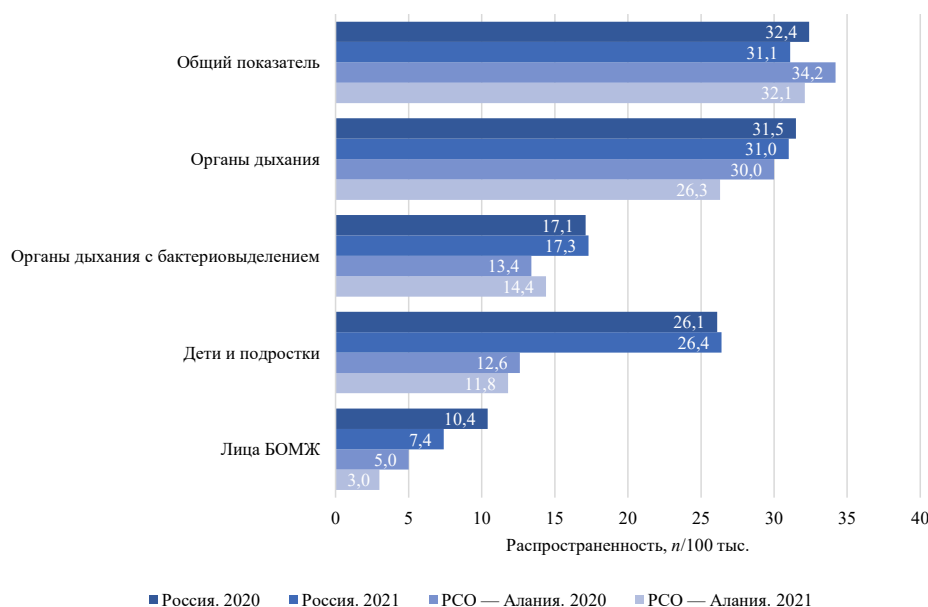


Рис. 3. Заболеваемость ТБ в РСО — Алании:
БОМЖ — без определенного места жительства

¹ Нечаева О. Б. Туберкулез в России. 30 с. URL: <https://clck.ru/3ADxnD> (дата обращения: 24.05.2024) ; Туберкулез / Zdrav.Expert. 2024. 3 апр. URL: <https://clck.ru/3AF9yk> (дата обращения: 24.05.2024) ; Васильева И. А. Актуальные вопросы туберкулеза в период пандемии COVID-19 : презентация. URL: <https://clck.ru/3AFCTo> (дата обращения: 24.05.2024).

По данным отчетных форм № 8 и 33 за 2020–2021 гг., установлено, что среди пациентов с впервые выявленным ТБ в РСО — Алании у всех была проведена микроскопия мазка и посевы мокроты на жидкие и твердые среды, а также выполнена этиологическая диагностика ТБ со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (рис. 4). При этом бактериовыделение установлено в 2020–2021 гг. методом бактериоскопии более чем у 40,0 % человек, а культуральными методами — более чем у половины пациентов с впервые выявленным ТБ.

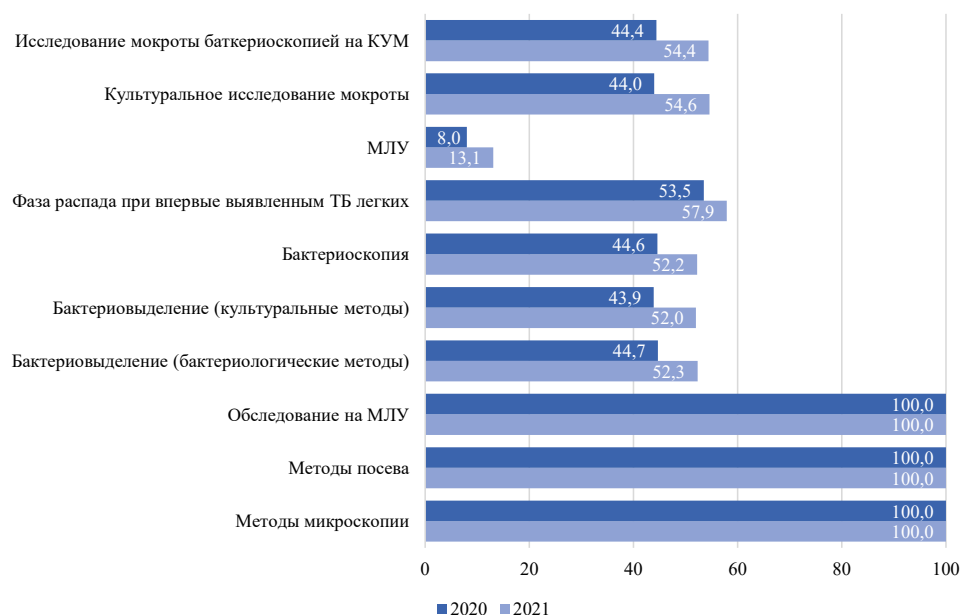


Рис. 4. Клинико-диагностические показатели туберкулеза в РСО — Алании в 2021 г. (% , формы № 8 и 33):

КУМ — кислотоустойчивые микобактерии

Необходимо отметить, что доля первичного МЛУ ТБ в период пандемии и после него (2020 и 2021 гг.) увеличилась с 8,0 до 13,1 %, а встречаемость деструктивных форм ТБ легких — с 53,5 до 57,9 % соответственно, что свидетельствует об усилении тяжести клинических форм ТБ.

В целом по России эти показатели составили за 2020 г.: 27,4 и 42,4 %, а за 2021 г. — 30,8 и 45,5 %¹ [17, 18]. Доля пациентов с МЛУ в РСО — Алании более чем в 2 раза ниже среднего показателя по стране, с деструктивными формами ТБ — в 1,3 раза превышает таковую по России. В стране также отмечается усиление тяжести клинических форм ТБ в 2021 г. по сравнению с 2020 г.

Эффективность лечения когорты пациентов с МЛУ ТБ по России в 2019 г. была выше, чем в 2020 г. во время пандемии COVID-19, — 55,2 и 53,5 % соответственно (прирост –1,7). При этом отмечался прирост (0,7 и 1,4) доли неэффективного лечения и летальных исходов пациентов с МЛУ ТБ и пациентов, прервавших лечение (с 29,4 до 30,1 % и с 9,5 до 10,9 % соответственно). Основной вклад в снижение доли случаев эффективной терапии привнес прирост доли пациентов, прервавших лечение. Тем не менее при сравнении результатов

¹ Анализ госзакупок препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в РФ в 2021–22 гг. 2023. 66 с. URL: <https://clck.ru/3AE9Dg> (дата обращения: 29.05.2024).

лечения ТБ в субъектах России видно, что доля случаев успешного лечения среди всех впервые выявленных пациентов с ТБ легких за 2019–2020 гг. сохранила тенденцию к увеличению (таблица).

Выявлено, что 30 % пациентов с ТБ в 2020 г. имели неэффективный курс химиотерапии (I–III режимы), что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования возможностей успешного лечения тяжелых форм ТБ, в т. ч. с МЛУ. Также выявляются пациенты, прервавшие лечение и умершие от ТБ. В связи с этим необходим дальнейший анализ групп риска, в т. ч. таковых с неблагоприятным анамнезом и социальными условиями жизни.

В РСО — Алании наблюдается также умеренное повышение доли эффективного лечения среди пациентов с резистентным ТБ. Исследование доли пациентов с абациллированием (прекращением бактериовыделения) выявило тенденцию улучшения показателей для РСО — Алания и России в целом. При этом показатель для страны выше, чем для республики (рис. 5), что свидетельствует о необходимости дальнейшей оптимизации диагностики и лечения ТБ.

Таблица

Доля пациентов (%) с клиническим излечением туберкулеза
в некоторых федеральных округах в 2019–2020 гг. (формы № 8 и 33)

Регион	2019	2020
РФ	46,0	48,2
СЗФО	56,6	64,6
ДВФО	44,9	49,4
СФО	42,9	45,4
СКФО	37,6	39,3

Примечание: ДВФО и СФО — Дальневосточный и Сибирский Федеральные Округа. Частично составлено по данным¹.

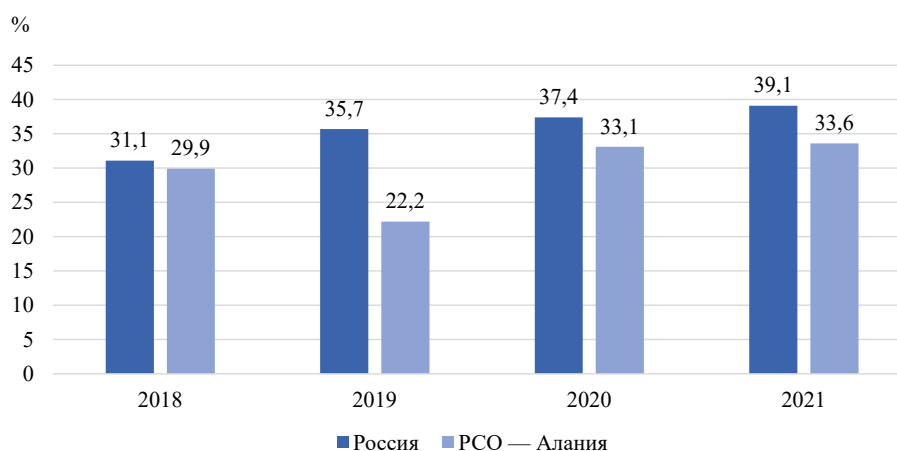


Рис. 5. Доля пациентов с абациллированием после лечения ТБ в РФ и РСО — Алания

¹ Нечаева О. Б. Туберкулез в России. 30 с. URL: <https://clck.ru/3ADxnD> (дата обращения: 29.05.2024) ; Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы) / Новосибир. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. Новосибирск, 2022. 106 с. URL: <https://clck.ru/3AEuLz> (дата обращения: 29.05.2024).

Доля эффективной химиотерапии ТБ по IV и V режимам в 2019 г. составила 50,5 % (для когорты 2018 г. — 43 %, прирост 7,5 %). В целом по лечению ТБ в СКФО выявлены более низкие результаты, чем общие показатели по РФ и для представленных в таблице 2 других федеральных округах. В РСО — Алании (регионе СКФО) доля пациентов с клиническим лечением ТБ составила 41,8 и 41,7 % за 2019 и 2020 гг. соответственно, что ниже, чем в среднем по РФ.

Тенденция улучшения результатов абациллирования для республики не так очевидна, как для РФ в целом. Так, в 2019 г. было снижение показателя. Однако далее отмечается медленный рост результатов. Воздействие пандемии COVID-19 на этот показатель не выявляется.

Обсуждение

Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию по ТБ в 2020 г. неоспоримо. Отмеченное снижение регистрируемых случаев ТБ, очевидно, приводит к накоплению скрытых случаев заболевания с их проявлением в долгосрочном периоде. Активность системы выявления заболеваний упала, что подтверждается другими авторами [19]. Так, профилактический охват населения России для выявления ТБ в 2020 г. снизился до 66,7 %. Частично тенденция стала улучшаться только после апреля–июня со вступлением в период восстановления объемов профилактики [20]. Диагностические, терапевтические и профилактические меры в отношении пандемии COVID-19 являлись приоритетными, что привело к ограничениям мер по скринингу ТБ среди населения. Отмечается, что только снижение профилактического охвата не могло привести к ухудшению эпидемиологической обстановки по ТБ. Однако исследователи отметили появление такого негативного эффекта, как рост доли больных ТБ, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью, и пациентов с посмертным выявлением заболевания. При этом у обратившихся была выявлена доля пациентов, больных одновременно и COVID-19, и ТБ. В ряде исследований доля таких коморбидных пациентов составила 68 % среди пациентов с предполагаемым сочетанием двух инфекций [21]. Выявляется утяжеление клинической структуры ТБ в 2021 г. по количеству случаев заболеваний, вызванных микобактериями со множественной лекарственной устойчивостью и массивным бактериовыделением в РСО — Алании. В целом по России другими авторами отмечается рост доли пациентов с деструкцией легочной ткани и фиброзно-кавернозным типом заболевания. Предполагается, что одним из провоцирующих факторов может быть несвоевременное выявление ТБ [20].

Заключение

Воздействие пандемии COVID-19 на развитие эпидемии ТБ неоспоримо. Введенные ограничения по предотвращению распространения возбудителя SARS-CoV-2 способствовали снижению охвата и интенсивности проведения противотуберкулезных мероприятий. В результате оценки в период пандемии COVID-19 эпидемиологических показателей ТБ установлено, что выявляемость заболевания в 2020 г. снизилась, в т. ч. по причине падения охвата профилактическими осмотрами населения на ТБ. Однако в РСО — Алании выявлен более высокий показатель профилактических осмотров. Важно отметить, что пандемия COVID-19 в большей степени повлияла на показатели первичной диагностики ТБ в 2020 г. В 2021 г. отмечено существенное увеличение показателей. Однако на показатели лечения влияние пандемии COVID-19 практически не прослеживается. Доля успешной химиотерапии ТБ в РСО — Алании в 2019–2020 гг. была выше, чем для Северо-Кавказского федераль-

ного округа, в котором находится исследуемый регион. Однако по сравнению со средними показателями в Российской Федерации процент успешных случаев лечения был ниже. Существенными факторами, замедляющими позитивную динамику эпидемических показателей по ТБ в РСО — Алании, являются недостаточность профилактики ТБ населения в результате низкого охвата осмотрами и низкое качество его проведения, что приводит к росту запущенных форм заболевания. Такие показатели характеризуют низкую активность медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи в отношении туберкулеза.

Список источников | References

1. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: Lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(5):544–545. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>.
2. Pang Y, Liu Y, Du J, Gao J, Li L. Impact of COVID-19 on tuberculosis control in China. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(5):545–547. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0127>.
3. Dekhanova NG, Sushko VA, Kholodenko YuA. Russia: Socio-economic consequences of the COVID-19 pandemic. *Sociology*. 2022;(2):120–133. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gjyxtx>.
4. Sterlikov SA, Son IM, Saenko SS, Rusakova LI, Galkin VB. Possible impact of the COVID-19 pandemic on the epidemic situation of tuberculosis. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(2): 197–205. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00042>.
5. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019. PMID: 30933444.
6. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017. 262 p. Available from: <https://clk.ru/3AEyiE> [accessed 29 May 2024].
7. Zhirnova MYu, Lvov SL, Anisimova TA. Tuberculosis and COVID-19: diagnostic problems and features of patient management in a pandemic. *StudNet*. 2022;5(5):4610–4618. (In Russ.). Available from: <https://clk.ru/3AEz9L> [accessed 29 May 2024].
8. Barkanova ON, Gagarina SG, Kaluzhenina AA. Tuberculosis in combination with COVID-19. *Drug Bulletin*. 2021;15(2):33–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pcdred>.
9. Al-Omari A, Alhuqbani WN, Zaidi ARZ, Al-Subaie MF, AlHindi AM, Abogosh AK, et al. Clinical characteristics of non-intensive care unit COVID-19 patients in Saudi Arabia: A descriptive cross-sectional study. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(11):1639–1644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.003>.
10. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *Journal of Infection*. 2020;81(2):318–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>.
11. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immunity*. 2020;26(4):240–247. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425919881176>.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
13. Ekaterincheva OL, Malkova AM, Karev VE, Kudryavtsev IV, Zinchenko YuS, Potepun TB, et al. Features of tuberculosis diagnosis in the COVID-19. *Journal Infectology*. 2021;13(1):117–123. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-117-123>.
14. Kolomietz VM. Efficiency and forecasting of specialized medical care for children and adolescents in the stabilization of the epidemic situation of tuberculosis in the context of epidemics/pandemics. *Medical Council*. 2022;(1):76–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-76-81>.
15. Tsybikova EB. Incidence of tuberculosis in subjects of the Russian Federation in 2020. *Social Aspects of Population Health*. 2022;68(2):10. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/eszquq>.
16. Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic — 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
17. Belyakov NA, Boeva EV, Zagdyn ZM, Esaulenko EV, Lioznov DA, Simakina OE. Epidemiology and course of infectious diseases during the COVID-19 pandemic. Report 1. HIV infection, hepatitis c and tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(4):639–650. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>.

18. Mikhaylova YuV, Sterlikov SA, Mikhaylov AYU. Assessing the impact of the COVID-19 pandemic on the system of active TB detection in the Russian Federation. *Social Aspects of Population Health*. 2023;69(4):1. (In Russ.). URL: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-4-1>.
19. Rusakova LI, Kucherjavaja DA, Sterlikov SA. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the TB care system in the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(2):553–577. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577>.
20. Malashenkov EA, Gudova SV, Gusev DA, Fedunyak IP, Denisova EL, Fedunyak OI, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in tuberculosis patients in St. Petersburg. *Journal Infectology*. 2021;13(2):38–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-38-43>.

Информация об авторах

Николай Викторович Кобесов — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия.

E-mail: kobesovn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-5700>

Михаил Валерьевич Синицин — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия.

E-mail: msinitsyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Зинаида Моисеевна Загдын — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, Москва, Россия.

E-mail: dinmetyan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>

Мадина Казбековна Пагиева — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия.

E-mail: pagievamadi@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0957-912X>

Information about the authors

Nikolay V. Kobesov — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of Department of Phthisiopulmonology, North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia.

E-mail: kobesovn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-5700>

Michael V. Sinitsyn — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Surgery, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia.

E-mail: msinitsyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Zinaida M. Zagdyn — Doctor of Sciences (Medicine), Senior Researcher Scientist, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia.

E-mail: dinmetyan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-5400>

Madina K. Pagieva — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of Department of Surgical Disease, North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia.

E-mail: pagievamadi@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0957-912X>

Рукопись получена: 27 октября 2023. Одобрена после рецензирования: 2 февраля 2024. Принята к публикации: 18 апреля 2024.

Received: 27 October 2023. Revised: 2 February 2024. Accepted: 18 April 2024.

УДК 616-036.22

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26>

<https://elibrary.ru/FBTKTO>



Этиологическая структура энтеровирусного менингита в Екатеринбурге до и после пандемии COVID-19

Полина Константиновна Старикова^{1✉}, Роман Олегович Быков¹,
Тарек Мохамедович Итани¹, Владислав Игоревич Чалапа^{1,2},
Александр Григорьевич Сергеев^{1,2}, Ольга Михайловна Оленькова³,
Александр Николаевич Харитонов⁴, Александр Владимирович Семёнов^{1,2}

¹ Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Клинико-диагностический центр имени Я. Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия

⁴ Центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Екатеринбург, Россия

✉ polina.ladygina@yandex.ru

Аннотация

Введение. Заболеваемость энтеровирусным менингитом в Екатеринбурге долго превышала средние показатели по России. В результате санитарно-противоэпидемических и ограничительных мероприятий, связанных с пандемией COVID-19, произошло снижение заболеваемости, что привело к сокращению циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов и создало риски для возобновления развития неблагоприятной эпидситуации после снятия ограничений.

Цель работы — провести сравнительный анализ неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных в Екатеринбурге от больных энтеровирусным менингитом до и после пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Генотипирование положительных образцов (ликвора, мазка из зева, фекалий) от больных серозным менингитом проводили с помощью сервиса BLAST, анализируя нуклеотидную последовательность, кодирующую белок VP1. Множественное выравнивание и филогенетический анализ проводили в программном обеспечении MEGA.

Результаты. В 2022 г. после снятия ограничительных мероприятий заболеваемость энтеровирусным менингитом в Екатеринбурге возросла в 10 раз по сравнению с предыдущим годом (3,390 на 100 тыс. жителей), но оставалась в 6,5 раз ниже среднепопуляционного уровня (22 035 на 100 тыс. населения). Обнаружены 7 типов неполиомиелитных энтеровирусов: 2 вида А (*Coxsackievirus A4*, *Enterovirus A71*) и 5 видов В (*Coxsackievirus A9* и В2, *Echovirus 6*, 7, 9). По результатам лидировал *Coxsackievirus A9*, за которым следовал *Echovirus 6*.

Обсуждение. В 2022 г. *Coxsackievirus A9* преобладал в структуре энтеровирусного менингита, не являясь эпидемически значим и редко обнаруживался в ликворе больных. *Echovirus 6*, второй по частоте обнаружения, является характерным для Уральского федерального округа. Остальные вирусы (*Coxsackievirus A4* и В2, *Echovirus 7* и 9, *Enterovirus A71*) также выявлялись у пациентов с энтеровирусным менингитом до пандемии COVID-19.

Заключение. После отмены всех мероприятий после пандемии COVID-19, в 2022 г. заболеваемость энтеровирусным менингитом в Екатеринбурге возросла за счет восстановления циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов.

Ключевые слова: неполиомиелитные энтеровирусы, энтеровирусный менингит, *Coxsackievirus A9*, *Echovirus 6*

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ «Применение методов высокопроизводительного секвенирования нуклеиновых кислот в молекулярно-генетическом мониторинге циркуляции энтеровирусов в Уральском федеральном округе и Западной Сибири» (регистрационный номер 121041500041-1).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора (протокол № 3 от 24 июня 2022 г.). Информированное добровольное согласие пациентов или их законных представителей получено медицинскими организациями, оказывавшими первичную медико-санитарную помощь.

Для цитирования: Этиологическая структура энтеровирусного менингита в Екатеринбурге до и после пандемии COVID-19 / П. К. Старикова, Р. О. Быков, Т. М. Итани [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 26–35. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26>. EDN: <https://elibrary.ru/FBTKTO>.

Etiology of Enteroviral Meningitis in Ekaterinburg Before and the After Pandemic of COVID-19

Polina K. Starikova^{1✉}, Roman O. Bykov¹, Tarek M. Itani¹, Vladislav I. Chalapa^{1,2},
Alexandr G. Sergeev^{1,2}, Olga M. Olenkova³, Alexandr N. Kharitonov⁴, Alexandr V. Semenov^{1,2}

¹ Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Clinical Diagnostic Center named after Y. B. Beikin, Ekaterinburg, Russia

⁴ Center for Public Health and Medical Prevention, Ekaterinburg, Russia

✉ polina.ladygina@yandex.ru

Abstract

Introduction. The incidence of enterovirus meningitis in Ekaterinburg has long exceeded the average in Russia. As a result of sanitary, anti-epidemic and restrictive measures related to the COVID-19 pandemic, there was a decrease in morbidity, which led to a reduction in the circulation of non-polio enteroviruses and created risks after lifting of restrictions.

The purpose of the study is to conduct a comparative analysis of non-polio enteroviruses isolated in Ekaterinburg from patients with enterovirus before and after the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. Genotyping positive samples by sequencing VP1 gene (cerebrospinal fluid, nasopharyngeal, faeces) from patients with aseptic meningitis was performed using the BLAST service. Multiple alignment and phylogenetic analysis were performed using the MEGA software.

Results. In 2022, after lifting restrictive measures, the incidence of enteroviruses in Ekaterinburg increased 10 times compared to the previous year (3,390 per 100 thousand inhabitants), but remained 6.5 times lower than the long-term average (22,035 per 100 thousand population). 7 types of non-polio enteroviruses were detected: 2 species A (Coxsackievirus A4, Enterovirus A71) and 5 species B (Coxsackievirus A9 and B2, Echovirus 6, 7, 9). Coxsackievirus A9 dominated, followed by Echovirus 6.

Discussion. In 2022, Coxsackievirus A9 prevailed as the predominant type in enterovirus, was not epidemiologically significant and was rarely found in the cerebrospinal fluid samples. Echovirus 6, the second most frequently detected, was characteristic of the Ural Federal District. The remaining viruses (Coxsackievirus A4 and B2, Echovirus 7 and 9, Enterovirus A71) were also detected in patients with enterovirus before the COVID-19 pandemic.

Conclusion. After the cancellation of prophylactic measures after the COVID-19 pandemic, the incidence of enteroviruses in Ekaterinburg during 2022 increased due to the restoration of circulation of non-polio enteroviruses.

Keywords: non-polio enteroviruses, enteroviral meningitis, Coxsackievirus A9, Echovirus 6.

Funding. The work was performed within the framework of the state assignment for research, development and technological work “Application of high-performance nucleic acid sequencing methods in molecular genetic monitoring of enterovirus circulation in the Ural Federal District and Western Siberia” (registration number 121041500041-1).

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The research approved by Local Ethical Committee of the Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome” (protocol No. 3 dated 24 June 2022). Informed consents were collected by healthcare professionals during hospital admissions.

For citation: Starikova PK, Bykov RO, Itani TM, Chalapa VI, Sergeev AG, Olenkova OM, et al. Etiology of enteroviral meningitis in Ekaterinburg before and the after pandemic of COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3): 26–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26>. EDN: <https://elibrary.ru/FBTKTO>.

© Старикова П. К., Быков Р. О., Итани Т. М., Чалапа В. И., Сергеев А. Г., Оленькова О. М., Харитонов А. Н., Семёнов А. В., 2024

© Starikova P. K., Bykov R. O., Itani T. M., Chalapa V. I., Sergeev A. G., Olenkova O. M., Kharitonov A. N., Semenov A. V., 2024

Введение

Энтеровирусы (ЭВ) относятся к многочисленному семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, и представляют собой мелкие безоболочечные вирусы человека и животных с геномом в виде одноцепочечной положительной рибонуклеиновой кислоты (РНК). ЭВ человека подразделяют на 4 вида (А, В, С, D) и более 100 серотипов. Типовым представителем рода является вирус полиомиелита (вид *Enterovirus* С, типы 1–3). Остальные ЭВ выделены в группу неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) [1].

Актуальность проблемы энтеровирусных инфекций (ЭВИ) определяется периодическим возникновением эпидемических подъемов и вспышечной заболеваемости, обусловленной высокой степенью изменчивости вирулентности возбудителей и отсутствием средств специфической профилактики [2, 3]. Инфекции, ассоциированные с НПЭВ, характеризуются высокой контагиозностью, многообразием клинических форм заболеваний, наиболее тяжелые из которых протекают с поражением центральной нервной системы (ЦНС), а также высокой частотой бессимптомного вирусоносительства [2].

Наиболее распространенной клинической формой ЭВИ, протекающей с поражением ЦНС, является серозный энтеровирусный менингит (ЭВМ), что позволяет рассматривать эту патологию как одну из приоритетных для изучения в системе эпидемиологического надзора за ЭВИ [4].

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг заболеваемости ЭВМ в Екатеринбурге осуществляется с 2010 г. С этого времени показатели заболеваемости по Свердловской области в годы эпидемического неблагополучия в 5–10 раз превышали средние по России (рис. 1), а заболеваемость ЭВМ в Екатеринбурге ежегодно превышала областные показатели примерно в 2 раза.

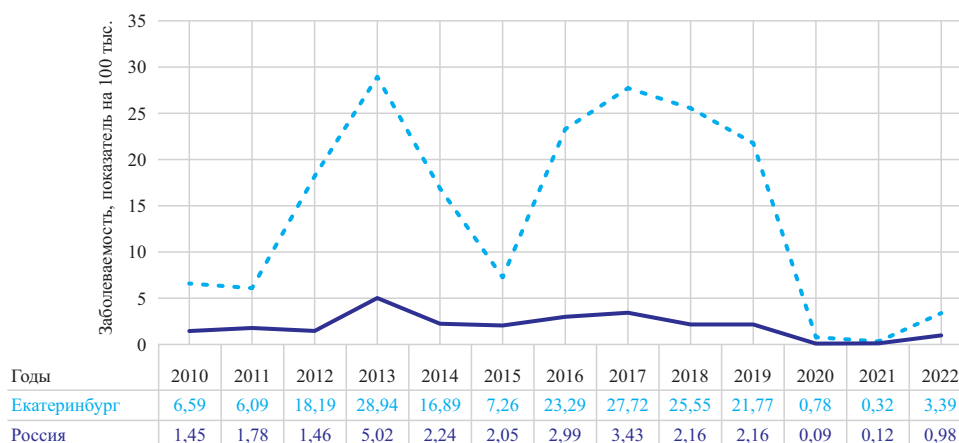


Рис. 1. Динамика заболеваемости энтеровирусным менингитом в России и Екатеринбурге

Наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в 2013, 2016 и 2017 гг. (29,92; 22,11 и 27,58 на 100 тыс. населения соответственно). За период наблюдения НПЭВ, обнаруженные в ликворе больных, были представлены 19 серотипами вида В, в основном *Echovirus*. Кроме того, был выявлен *Coxsackievirus* А9, который ежегодно присутствовал среди генотипированных штаммов. Типовой состав основной массы выявляемых возбудителей на протяжении периода наблюдения не претерпевал существенных изменений [5]. В 2012 г. подъем заболеваемости был ассоциирован с *Echovirus*6, в 2013–2017 гг. доминирующим этиологическим агентом ЭВМ был *Echovirus* 30 [6–8], а в 2019 г. среди возбудителей ЭВМ доминировали *Echovirus* 9 и 30 [9].

В 2020–2021 гг. отмечено беспрецедентное снижение регистрируемой заболеваемости НПЭВ (0,78 и 0,32 на 100 тыс. населения соответственно). При этом прослеживалась четкая связь между началом противоэпидемических мероприятий в марте 2020 г., связанных с пандемией коронавирусной инфекции 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019, COVID-19), и фактическим прекращением регистрации заболеваемости ЭВМ. Типичного летне-осеннего подъема заболеваемости ЭВИ не наблюдалось как в 2020 г., так и в 2021 г.

Из вышесказанного следует вывод о том, что в результате реализации санитарно-противоэпидемических и ограничительных мероприятий в период пандемии COVID-19 произошло резкое снижение уровня естественной циркуляции НПЭВ среди населения. Такая необычная ситуация требует осмысления в плане оценки возможных последствий, поскольку заболеваемость ЭВИ является лишь малой видимой частью скрытой циркуляции слабовирулентных НПЭВ среди здорового населения, поддерживающей состояние относительного эпидемиологического благополучия, препятствуя распространению в популяции высоко вирулентных эпидемических штаммов. Резкое снижение циркуляции в целом является предпосылкой неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации в случае импорта штаммов НПЭВ, вирулентность и контагиозность которых может варьироваться в широких пределах [10–12].

Цель работы — провести сравнительный анализ спектра неполиомиелитных вирусов, выделенных в Екатеринбурге от больных энтеровирусным менингитом в периоды до и после пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Для анализа заболеваемости ЭВИ использованы данные формы государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»¹ по Екатеринбургу за 2010–2022 гг.

Выделение вирусной РНК из исследуемого материала больных (фекалий, мазка из глотки, ликвора) проводили с использованием комплекта реагентов «РИБО-преп» согласно инструкции производителя (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва). Реакцию обратной транскрипции, полувложенную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *VP1* по Сэнгеру проводили по ранее описанной методике [13].

¹ Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации: приказ Росстата от 29 дек. 2023 г. № 710 // КонтурНорматив. URL: <https://clck.ru/3AizKv> (дата обращения: 28.02.2024).

Генотипирование обнаруженных энтеровирусов проводили с помощью программы BLAST¹ методом сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей, полученных после секвенирования ампликонов, с последовательностями геномов энтеровирусов из международной базы генетических данных GenBank. Филогенетический анализ проводили через программное обеспечение MEGA², для кластеризации использовали метод присоединения ближайшего соседа (*англ.* Neighbor-Joining Method) с генерацией 1 000 псевдоповторностей [14–16].

Исследование являлось обсервационным, анализировались количественные дискретные (число случаев заболевания) и качественные категориальные переменные (диагнозы пациентов, генотипы обнаруженных возбудителей). Показатели заболеваемости сравнивали с использованием теста, основанного на распределении Пуассона. Для описания данных о заболеваемости вычисляли среднее значение, поскольку распределение было нормальным (двусторонний тест Шапиро — Уилка, $p = 0,12$, нулевая гипотеза о нормальности распределения принималась при $p \geq 0,05$). Статистическая обработка проводилась в среде R версии 4.3.1 (R Core Team, 2023).

Результаты

В 2022 г. в Екатеринбурге показатель заболеваемости ЭВМ составил 3,39 на 100 тыс. жителей (57 случаев), что в 10 раз выше показателя предыдущего года ($p < 0,0001$) и в 6,5 раз ниже по сравнению со среднегодовым уровнем заболеваемости в период до пандемии COVID-19. Среди заболевших 83 % составляли дети в возрасте до 14 лет.

Из 44 образцов клинического материала больных ЭВМ, в которых была обнаружена РНК ЭВ, успешное секвенирование участка генома, кодирующего белок VP1, удалось выполнить в 25 образцах (рис. 2).



Рис. 2. Результаты генотипирования НПЭВ, выделенных от больных ЭВМ в Екатеринбурге в 2022 г.

Спектр возбудителей был представлен 7 серотипами НПЭВ, из которых 2 относились к виду А (*Coxsackievirus* A4, *Enterovirus* A71) и 5 — к виду В (*Coxsackievirus* A9, B2, *Echovirus* 6, 7, 9).

¹ BLAST — Базовый инструмент поиска по локальному выравниванию (*англ.* Basic Local Alignment Search Tool). URL: <https://clck.ru/3AizyG> (дата обращения: 28.02.2024).

² MEGA — Молекулярно-эволюционный генетический анализ (*англ.* Molecular Evolutionary Genetics Analysis). URL: <https://www.megasoftware.net/> (дата обращения: 28.02.2024).

Почти в половине образцов был выявлен *Coxsackievirus* A9, который на протяжении всего периода наблюдения регулярно обнаруживался в ликворе больных ЭВМ как в годы эпидемических подъемов заболеваемости, так и в годы относительного эпидемического благополучия (в небольшом проценте случаев), и не является эпидемиологически значимым [5].

Филогенетический анализ показал наличие близкородственных связей между штаммами *Coxsackievirus* A9 и изолятами из других регионов России, выделенными в 2009–2017 гг. (рис. 3).

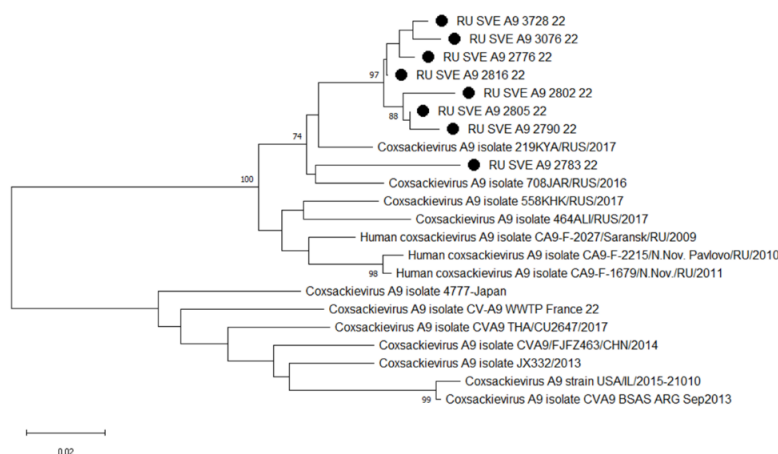


Рис. 3. Филограмма изолятов *Coxsackievirus* A9 (черными метками обозначены изоляты, обнаруженные в Екатеринбурге в 2022 г.)

Вторым по частоте встречаемости среди возбудителей ЭВМ был *Echovirus* 6. Филогенетический анализ штаммов, выделенных в 2022 г. от больных ЭВМ из Екатеринбурга, показал их близкое родство как между собой, так и со штаммом, изолированным в том же году от больного из Ханты-Мансийского автономного округа (рис. 4).

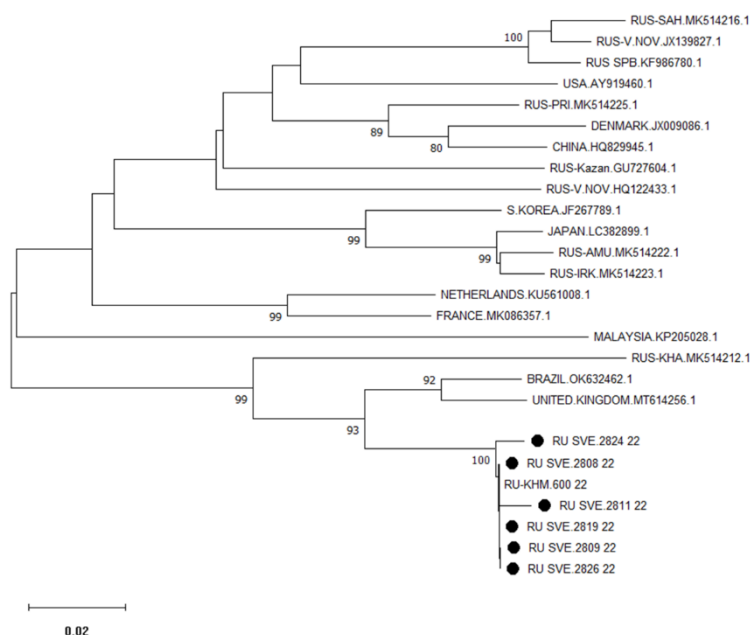


Рис. 4. Филограмма изолятов *Echovirus* E6 (черными метками обозначены изоляты, обнаруженные в Екатеринбурге в 2022 г.)

На филограмме показано, что штаммы *Echovirus 6*, выделенные от больных ЭВМ в Екатеринбурге и в сопредельном со Свердловской областью Ханты-Мансийском автономном округе, группируются в компактный кластер, далеко отстоящий от изолятов, выделенных в разные годы на территории России. Полученные данные указывают на циркуляцию эндемичных штаммов *Echovirus 6* в Екатеринбурге и на сопредельных территориях.

Обсуждение

Естественную циркуляцию НПЭВ среди населения можно рассматривать как динамическую систему, находящуюся в квазистойчивом состоянии по масштабам транзитного вирусоносительства, составу серотипов и соотношению авирулентных штаммов и штаммов с умеренной вирулентностью и контагиозностью [17], которые вызывают ежегодные сезонные подъемы заболеваемости и в то же время обеспечивают защиту популяции от внедрения и распространения высоковирулентных штаммов [18, 19]. В результате беспрецедентных противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с пандемией COVID-19, в 2020–2021 гг. возникли условия, способствующие существенному сокращению уровня циркуляции НПЭВ среди населения и, соответственно, резкому снижению заболеваемости ЭВИ. Подобные условия неизбежно приводят к увеличению прослойки лиц, восприимчивых к ЭВИ [20, 21]. В этой ситуации возникает вопрос о том, с какой скоростью будет происходить восстановление уровня естественной циркуляции НПЭВ и спектра транзитной вирофлоры. Этот процесс является неуправляемым и плохо предсказуемым для разных территорий, поэтому вопросы, связанные с краткосрочными, тем более долгосрочными, прогнозами развития эпидемического процесса по заболеваемости ЭВИ, остаются нерешенными [5].

Проведенные нами исследования показали, что на территории Екатеринбурга после отмены противоэпидемических мероприятий происходило постепенное восстановление циркуляции НПЭВ среди населения, которое сопровождалось умеренным повышением уровня заболеваемости. Спектр возбудителей ЭВМ характеризовался разнообразием генотипов. Филогенетический анализ показал, что доминирующий в этиологической структуре ЭВМ геновариант *Coxsackievirus A9* длительное время циркулирует на территории России и Свердловской области и не является эпидемически значимым. Второй по частоте обнаружения у больных ЭВМ *Echovirus 6*, по-видимому, является эндемичным для территории Уральского федерального округа. Остальные серотипы НПЭВ (*Coxsackievirus A4* и B2, *Echovirus 7* и 9, *Enterovirus A71*) обнаруживались у больных ЭВМ в годы, предшествующие пандемии COVID-19 [22–25]. Вместе с тем важным наблюдением стало отсутствие среди обнаруженных изолятов *Echovirus 30*, который активно циркулировал ранее и вызывал эпидемические подъемы заболеваемости ЭВМ [26].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о медленном восстановлении циркуляции НПЭВ среди населения Екатеринбурга после отмены противоэпидемических мер, принятых в связи с пандемией COVID-19. Спектр возбудителей ЭВМ, выделенных от больных в 2022 г., был представлен слабовирулентными НПЭВ, которые циркулировали на территории Екатеринбурга в годы, предшествующие пандемии COVID-19. Необходимо дальнейшее проспективное наблюдение за циркуляцией НПЭВ в условиях неопределенности относительно будущей генотипической структуры возбудителей.

Список источников | References

1. Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, Hovi T, King AMQ, Knowles NJ, et al. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. *Journal of General Virology*. 2017;98(10):2421–2422. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000911>.
2. Pons-Salort M, Parker EPK, Grassly NC. The epidemiology of non-polio enteroviruses: Recent advances and outstanding questions. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2015;28(5):479–487. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000187>.
3. Mehand MS, Al-Shorbaji F, Millett P, Murgue B. The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts. *Antiviral Research*. 2018;159:63–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.09.009>.
4. Majer A, McGreevy A, Booth TF. Molecular pathogenicity of enteroviruses causing neurological disease. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:540. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00540>.
5. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Sergeev AG, Snitkovskaya TE. Impact of molecular-genetic surveillance for estimation of virulence and epidemicity of non-polio enterovirus strains in population. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2015;(1):72–76. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tsgpgf>.
6. Yarmolskaya MS, Shumilina EY, Ivanova OE, Drexler JF, Lukashev AN. Molecular epidemiology of echoviruses 11 and 30 in Russia: Different properties of genotypes within an enterovirus serotype. *Infection, Genetics and Evolution*. 2015;30:244–248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.12.033>.
7. Romanenkova NI, Bichurina MA, Golitsyna LN, Rozaeva NR, Kanaeva OI, Cherkasskaya IV, et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(3):98–108. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>.
8. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova SG, Ponomareva NV, Kashnikov AYU, Sozonov DV, et al. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2019;(8):30–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38>.
9. Chalapa VI, Rezaikin AV, Usoltseva PS, Alimov AV. Enteroviral infection in Ural Federal District and Western Siberia: Results of surveillance using molecular techniques. *Medical Alphabet*. 2020;(18):38–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-38-43>.
10. Lee HH, Lin SH. Effects of COVID-19 prevention measures on other common infections, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(10):2509–2511. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2610.203193>.
11. Bruggink LD, Garcia-Clapes A, Tran T, Druce JD, Thorley BR. Decreased incidence of enterovirus and norovirus infections during the COVID-19 pandemic, Victoria, Australia, 2020. *Communicable Diseases Intelligence*. 2021;45. DOI: <https://doi.org/10.33321/cdi.2021.45.5>.
12. Luciani L, Ninove L, Zandotti C, Nougairède A. COVID-19 pandemic and its consequences disrupt epidemiology of enterovirus meningitis, South-East France. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(4):1929–1931. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26785>.
13. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(8):2698–2704. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00542-06>.
14. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(7):1870–1874. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>.
15. Efron B, Halloran E, Holmes S. Bootstrap confidence levels for phylogenetic trees. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(23):13429–13429. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.23.13429>.
16. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *Journal of Molecular Evolution*. 1980;16(2):111–120. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01731581>.
17. Noisumdaeng P, Korkusol A, Prasertsopon J, Sangsiriwut K, Chokephaibulkit K, Mungaomklang A, et al. Longitudinal study on enterovirus A71 and coxsackievirus A16 genotype/subgenotype replacements in hand, foot and mouth disease patients in Thailand, 2000–2017. *The International Journal of Infectious Diseases*. 2019;80:84–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.020>.
18. Takahashi S, Liao Q, Van Boeckel TP, Xing W, Sun J, Hsiao VY, et al. Hand, foot, and mouth disease in China: Modeling epidemic dynamics of enterovirus serotypes and implications for vaccination. *PLoS Medicine*. 2016;13(2):e1001958. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001958>.
19. Kobayashi K, Nishimura H, Mizuta K, Nishizawa T, Chu ST, Ichimura H, et al. Virulence of enterovirus A71 fluctuates depending on the phylogenetic clade formed in the epidemic year and epidemic region. *Journal of Virology*. 2021;95(23):e0151521. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01515-21>.
20. Ustyuzhanin A, Rezaikin A, Sergeyev A, Palitsina Ya. Molecular and genetic characteristics of enteroviruses circulating in Ekaterinburg from 2010 to 2012 among clinically healthy children. *MIA Medical Bulletin*. 2013;65(4):54–57. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qikhml>.
21. Sergeev AG, Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Alimov AV. Assessment of the epidemiological danger of strains of non-polio enteroviruses circulating among the population based on the results of molecular genetic

- monitoring. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015;(28):20–26. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/umasfj>.
22. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Snitkovskaya TE, Scryabina SV, Sabitov AU, Hamatova JB, et al. Analysis of phylogenetic relationships of enteroviruses isolated from patients with serous meningitis in Yekaterinburg and the Sverdlovsk Region in 2008. *Ural Medical Journal*. 2011;(13):19–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/seupxj>.
23. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Snitkovskaya TE, Scryabina SV, Sergeev AG. Phylogenetic analysis of the ECHO6 virus, the causative agent of serous meningitis in the territory of Yekaterinburg and the Sverdlovsk Region in the period from 2005 to 2012. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2013;(9):35–38. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rcrxwx>.
24. Broberg EK, Simone B, Jansa J; EU/EEA Member State contributors. Upsurge in echovirus 30 detections in five EU/EEA countries, April to September, 2018. *Eurosurveillance*. 2018;23(44):1800537. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.44.1800537>.
25. Alimov AV, Feldblyum IV, Akimkin VG, Zakharova YA, Sergeev AG, Pitserskiy MV, et al. *Epidemiological surveillance and control of enterovirus (non-polio) infection: Current problems and solutions*. Ekaterinburg: Yunika; 2021. 181 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/lywiqc>.
26. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Sergeev AG, et al. Molecular epidemiology of the ECHO30 virus, the causative agent of serous meningitis in the Sverdlovsk region in the period from 2007 to 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(2S):73–74. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zcxjzf>.

Информация об авторах

Полина Константиновна Старикова — врач-эпидемиолог лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия; аспирант кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: polina.ladygina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-3059>

Роман Олегович Быков — младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия.

E-mail: bykov_ro@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3868-3225>

Тарек Мохамедович Итани — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия.

E-mail: itani_tm@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>

Владислав Игоревич Чалапа — научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия; аспирант кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: neekewa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

Александр Григорьевич Сергеев — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела индикации и диагностики вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия; профессор кафедры микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sergeev_ag@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5784-8673>

Ольга Михайловна Оленькова — заведующий лабораторией молекулярно-биологических методов исследования, Клинико-диагностический центр имени Я.Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dcldvir@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Александр Николаевич Харитонов — кандидат медицинских наук, главный врач, Центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ek-gcmp@mail.ru

Александр Владимирович Семёнов — доктор биологических наук, директор, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия; профессор кафедры микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: semenov_av@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

Information about the authors

Polina K. Starikova — Epidemiologist of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia; Postgraduate Student of the Department of Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: polina.ladygina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-3059>

Roman O. Bykov — Junior Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: bykov_ro@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3868-3225>

Tarek M. Itani — Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: itani_tm@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>

Vladislav I. Chalapa — Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia; Postgraduate Student of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and State Sanitary and Epidemiological Service Organization, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: neekewa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

Alexandr G. Sergeev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Department of Indication and Diagnosis of Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sergeev_ag@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5784-8673>

Olga M. Olenkova — Head of the Laboratory of Molecular Biological Research Methods, Clinical Diagnostic Center named after Y. B. Beikin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dcldevir@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Alexandr N. Kharitonov — Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Center for Public Health and Medical Prevention, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ek-gcmp@mail.ru

Alexandr V. Semenov — Doctor of Sciences (Biology), Director, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: semenov_av@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

Рукопись получена: 13 ноября 2024. Одобрена после рецензирования: 3 мая 2024. Принята к публикации: 20 мая 2024.

Received: 13 November 2024. Revised: 3 May 2024. Accepted: 20 May 2024.

УДК 616-005.1-08:[616.12-008.331.1-06:616.13.002.2-004.6]

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.36>

<https://elibrary.ru/DPNWPQ>



Прокоагулянтная готовность у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Светлана Сергеевна Веденская^{1✉}, Ольга Георгиевна Смоленская¹,
Вадим Геннадьевич Грачёв¹, Екатерина Сергеевна Клячина¹,
Ксения Владимировна Широбокова²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Ситилаб-Урал, Екатеринбург, Россия

✉ ssveden@yandex.ru

Аннотация

Цель работы — установить особенности гемостаза и реологии крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП).

Материалы и методы. В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет, из них 59 пациентов с контролируемой АГ I–II стадий, имеющие мультифокальное поражение сосудистого русла (1 группа), и 42 пациента с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт и имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла (2 группа). Для выявления нарушений гемостаза проводили тест на анализаторе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва, Россия).

Результаты. Пациенты с АГ и МФА имеют нарушения в системе коагуляционного гемостаза (увеличение средней и начальной скоростей роста сгустка, размера сгустка, а также наличие спонтанных сгустков), что приводит к высокому остаточному риску развития церебральных осложнений, несмотря на снижение АД до целевых цифр и контроль липидного спектра.

Обсуждение. Повышенное артериальное давление у пациентов с МФА приводит к дисфункции эндотелия, что сопровождается активацией путей коагуляции и фибринолиза. Эти изменения приводят к нарушению микроциркуляторного гемостаза в головном мозге, развитию и прогрессированию церебральной ишемии, а в последующем и возникновению инсульта, как первого, так и повторного.

Заключение. Важным результатом настоящей работы является впервые выявленное изменение коагуляционного звена гемостаза у пациентов 40–70 лет с АГ и МФАП, которое можно рассматривать как дополнительный предиктор развития инсульта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, нарушения в системе гемостаза, тромбодинамика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 19 ноября 2021 г.).

Для цитирования: Прокоагулянтная готовность у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачёв [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 36–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.36>. EDN: <https://elibrary.ru/DPNWPQ>.

Pro-coagulant Considerations in Patients with Arterial Hypertension and Multifocal Atherosclerosis

Svetlana S. Vedenskaya¹✉, Olga G. Smolenskaya¹, Vadim G. Grachev¹, Ekaterina S. Klyachina¹, Ksenia V. Shirobokova²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sitilab-Ural, Ekaterinburg, Russia

✉ ssveden@yandex.ru

Abstract

The aim of the work to determine the features of hemostasis and blood rheology in patients with arterial hypertension (HTN) and multifocal atherosclerosis (MFA).

Materials and methods. The study enrolled male and female patients aged from 40 to 70 years, including 59 patients with controlled stage I–II hypertension and multifocal vascular lesions (Group 1) and 42 patients with controlled stage III hypertension, who have suffered an ischemic stroke and have multifocal vascular lesions (Group 2). A test using the Thrombodynamics analyser system T-2 (GemaKor, LLC, Moscow, Russia) was performed to detect the impairment of hemostasis.

Results. Patients with HTN and MFA have an impaired coagulation hemostasis system (an increase in the initial and stationary clot growth rate and the size of the clot, as well as the presence of spontaneous clots), which leads to a high residual risk of cerebral complications, despite BP lowering to target figures and control of lipid profile.

Discussion. Elevated blood pressure in patients with MFA leads to endothelial dysfunction, which is accompanied by activation of coagulation and fibrinolysis pathways. These changes lead to a violation of microcirculatory hemostasis in the brain, the development and progression of cerebral ischemia, and subsequently the occurrence of stroke, both the first and repeated.

Conclusion. An important result of this study is the first registered change in the coagulation link of hemostasis in patients with HTN and MFA aged from 40 to 70 years, which can be considered an additional criterion for stroke prediction.

Keywords: arterial hypertension, multifocal atherosclerosis, impairment of hemostasis, thrombodynamics

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed Patient Informed Consent to participate in the study. The study was approved by the Local Ethical Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 10 dated 19 November 2021).

For citation: Vedenskaya SS, Smolenskaya OG, Grachev VG, Klyachina ES, Shirobokova KV. Pro-coagulant considerations in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3): 36–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.36>. EDN: <https://elibrary.ru/DPNWPQ>.

© Веденская С. С., Смоленская О. Г., Грачёв В. Г., Клячина Е. С., Широбоккова К. В., 2024

© Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G., Grachev V. G., Klyachina E. S., Shirobokova K. V., 2024

Введение

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) относится к самым распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении АГ, повышенное артериальное давление (АД) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Снижение АД на фоне антигипертензивной терапии является эффективной мерой профилактики инсульта, как первого, так и повторного. Однако у пациентов с АГ, несмотря на снижение АД до целевых цифр, сохраняет-

ся высокий остаточный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные позволяют предположить, что на прогноз в отношении риска возникновения инсульта помимо контроля АД влияют и другие факторы.

Одним из значимых факторов является атеросклеротическое поражение сосудистого русла, особенно бессимптомное [4, 5]. Наличие атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна у пациентов с АГ встречается реже, чем сочетанное поражение нескольких бассейнов. Поражение артерий двух и более бассейнов квалифицируется как мультифокальный атеросклероз [6]. Наличие мультифокальных атеросклеротических поражений (МФАП) у пациентов с АГ сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. По данным исследования REACH¹ [7], комбинированный риск возникновения ишемического инсульта на 25 % выше при вовлечении двух сосудистых бассейнов и на 51 % — трех. В литературе до сих пор отсутствуют убедительные данные и единое мнение о частоте выявления, клинической и прогностической значимости МФАП у пациентов с АГ.

Кроме того, при атеросклерозе любой локализации быстро развивается дисфункция эндотелиальных клеток, гемостатические маркеры которой принимают участие в возникновении церебральных осложнений [8, 9]. Исследования, посвященные влиянию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на процессы тромбообразования у пациентов с атеросклерозом, давно представлены в литературе [10–12]. Активация тромбоцитов приводит к тромбовоспалительным реакциям, усиливая образование фибрина [13, 14]. Значительно менее изученным механизмом тромбообразования у этой категории пациентов является коагуляционное звено гемостаза, которое также играет важную роль в развитии артериальных тромбозов, особенно при нарастании тяжести атеросклеротического поражения [15, 16]. Все это диктует необходимость проведения исследования, на основании результатов которого будет разработана оптимальная профилактика тромботических осложнений у пациентов с АГ и МФАП.

Цель работы — установить особенности гемостаза и реологии крови у пациентов с АГ и МФАП.

Материалы и методы

Всего обследовано 187 пациентов в возрасте 40–70 лет, имеющих контролируемую АГ I–III стадии, с подозрением на наличие МФАП.

В результате проведенного скрининга отобрана основная группа пациентов (101 человек), у которых подтверждено наличие атеросклеротического поражения двух и более артериальных бассейнов. В исследуемую группу включены мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет, из них 59 пациентов с контролируемой АГ I–II стадий, имеющие мультифокальное поражение сосудистого русла (1 группа), и 42 пациента с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт и имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла (2 группа).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: пациенты, имеющие вторичную АГ, пациенты с гемодинамически значимыми атеросклеротическими стенозами 50 % и более, геморрагический инсульт в анамнезе, ишемический инсульт в ближайшие 3 месяца, а также имеющие тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы, тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, аутоиммунные, психические заболевания, соматические заболевания в острой стадии.

¹ REACH — Уменьшение атеротромбоза для сохранения здоровья (англ. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health).

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, разработанным Российским кардиологическим обществом¹. Всем пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное и триплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, нисходящей аорты и артерий нижних конечностей. Исследование проводили в следующих режимах: 2D, цветового доплеровского картирования, энергетической доплерографии и импульсного доплера (*англ.* Pulsed Wave, PW). При продольном и поперечном сканировании осматривали с обеих сторон сосуды экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, визуализируемые участки нисходящей аорты, почечные артерии, крупные артерии нижних конечностей от уровня общих подвздошных артерий проксимально до уровня задних большеберцовых артерий дистально. Критерии атеросклеротической бляшки определяли согласно положениям консенсуса по толщине интимы сонной артерии и бляшкам Маннхейма (*англ.* Carotid Intima-Media Thickness, CIMT) [17, 18]. Оценивали процент редукции просвета сосуда планиметрически по площади в 2D-режиме, применяли ECST-метод² оценки стенозированного участка в соотношении с расчетной величиной диаметра просвета сосуда [19]. Гемодинамическая значимость выявленных стенозов оценивалась индивидуально для каждого вида сосудов, согласно принятым критериям и руководствам [19–21].

Для выявления нарушений гемостаза всем пациентам определяли показатели гемостазиограммы с помощью скрининговых тестов: тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. Одновременно со стандартными показателями всем пациентам выполнялся тест тромбодинамики (ТД). Метод ТД основан на том, что в организме свертывание крови активируется в месте повреждения эндотелия или на поверхности клеток, содержащих тканевой фактор [22]. Из крови пациента путем центрифугирования получают плазму, свободную от тромбоцитов, ее помещают в кювету для проведения теста ТД на анализатор «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва, Россия). На торце специальной вставки помещен активатор свертывания — тканевой фактор. При контакте исследуемой плазмы с этим активатором имитируется повреждение сосуда и инициируется рост сгустка. Рост сгустка после инициации продолжается только за счет прокоагулянтной активности самой плазмы, т.к. перемешивания не происходит. Помимо роста основного сгустка может наблюдаться спонтанное образование сгустков в плазме, не контактирующей с активатором. Основные параметры теста: хронометрические (начальная скорость роста сгустка — V_p , мкм/мин.; скорость роста сгустка — V , мкм/мин.; стационарная скорость роста сгустка — V_{st} , мкм/мин.; время задержки роста сгустка — T_{lag} , мин.); структурные (размер фибринового сгустка — CS , мкм; плотность сгустка — D , усл. ед.); время спонтанного тромбообразования (в норме спонтанные сгустки образовываться не должны) [23].

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0. Использовались стандартные методы описательной статистики: проведена проверка статистических гипотез на нормальность распределения (W -критерий Шапиро — Уилка, критерий Колмогорова — Смирнова), при нормальном распределении количественные величины представлены в виде среднего арифметического и 95 % доверительного интервала (ДИ).

¹ Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. кардиол. о-во. 2020. URL: <https://clck.ru/3AskbN> (дата обращения: 06.02.2024).

² ECST — Европейское исследование хирургии сонных артерий (*англ.* The European Carotid Surgery Trial).

Результаты

Анализ гемостазиограммы показал, что у всех обследованных пациентов основные показатели скрининговых тестов не превышали референсных значений. Так, в 1 группе основные показатели коагулограммы следующие: МНО — $(0,98 \pm 0,08)$; протромбиновый индекс (ПТИ) — $(102,9 \pm 14,8) \%$; фибриноген — $(2,90 \pm 0,46)$ г/л; D-димер — $(228,8 \pm 103,3)$ мкг/л. У пациентов 2 группы уровень D-димера в сыворотке крови составил $(246,4 \pm 108,2)$ мкг/л; МНО — $(0,97 \pm 0,06)$; ПТИ — $(104,5 \pm 9,4) \%$; фибриногена — $(3,44 \pm 0,77)$ г/л.

Тестом ТД определили характеристики коагуляционного гемостаза. В таблице 1 представлены показатели ТД всех обследованных пациентов.

Таблица 1

Тромбодинамические показатели пациентов основной группы ($n = 101$)

Показатель	Норма	Референсный интервал	$M \pm \sigma$	min	max	95 % ДИ
V , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,98 \pm 3,80$	22,7	52,9	27,23–28,73
T_{lag} , мин.	0,9	0,6–1,5	$0,96 \pm 0,82$	0,7	9	0,80–1,12
V_p , мкм/мин.	46,6	38–56	$55,42 \pm 4,73$	43,2	66,1	54,49–56,35
V_{st} , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,98 \pm 3,80$	22,7	52,9	27,23–28,73
CS, мкм	992	800–1 200	$1\,148,95 \pm 99,75$	0	1 408	1 129,26–1 168,64
D, усл. ед.	23 536	15 000–32 000	$23\,218,89 \pm 2\,500,35$	14 569	29 164	22 725,29–23 712,49

Примечание: M — среднее арифметическое; σ — среднеквадратичное отклонение.

Из таблицы 1 видно, что все тромбодинамические показатели скорости роста сгустка находились в пределах нормы, однако некоторые показатели (V_p , CS) приближались к верхним границам референсных значений. На высокий протромбогенный потенциал плазмы указывает образование спонтанных фибриновых сгустков, которые наблюдались у девяти человек (8,9%).

В таблице 2 отражены результаты обследования больных с контролируемой АГ I–II стадий, имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла.

Таблица 2

Тромбодинамические показатели пациентов с контролируемой АГ I–II стадий, имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла ($n = 59$)

Показатель	Норма	Референсный интервал	$M \pm \sigma$	min	max	95 % ДИ
V , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,51 \pm 4,06$	22,9	52,9	26,45–28,57
T_{lag} , мин.	0,9	0,6–1,5	$0,84 \pm 0,12$	0,7	1,4	0,81–0,87
V_p , мкм/мин.	46,6	38–56	$54,36 \pm 4,76$	43,2	66,1	53,12–55,60
V_{st} , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,51 \pm 4,06$	22,9	52,9	26,45–28,57
CS, мкм	992	800–1 200	$1\,129,93 \pm 88,54$	951	1 291	1 106,86–1 153,01
D, усл. ед.	23 536	15 000–32 000	$23\,108,76 \pm 2\,726,33$	14 569	29 164	22 398,28–23 819,25

Как и в основной группе, у пациентов 1 группы все тромбодинамические параметры (V , V_i , V_{st} , T_{lag} , CS , D) находились в пределах референсных значений, что соответствовало состоянию нормокоагуляции. Однако V оказалась выше 29 мкм/мин. у 14 пациентов (23,7 %), в то время как V_i , отражающая фазу инициации свертывания, превышала референсные значения уже у 24 пациентов (40,7 %). Показатели CS , превышающие нормальные значения, регистрировались у 17 пациентов (28,8 %). Кроме того, появление спонтанных сгустков отмечено у 5 человек (8,5 %).

В таблице 3 представлены тромбодинамические показатели группы пациентов с перенесенным ишемическим инсультом.

Таблица 3

Показатели тромбодинамики пациентов с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт и имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла ($n = 42$)

Показатель	Норма	Референсный интервал	$M \pm \sigma$	min	max	95 % ДИ
V , мкм/мин.	27,9	20–29	$28,64 \pm 3,32$	22,7	35,5	27,61–29,68
T_{lag} , мин.	0,9	0,6–1,5	$0,93 \pm 0,15$	0,7	9	0,73–1,51
V_i , мкм/мин.	46,6	38–56	$56,91 \pm 4,30$	45,9	64,5	55,57–58,25
V_{st} , мкм/мин.	27,9	20–29	$28,65 \pm 3,32$	22,7	35,5	27,61–29,68
CS , мкм	992	800–1 200	$1\,175,67 \pm 109,21$	923	1 408	1 141,63–1 209,70
D , усл. ед.	23 536	15 000–32 000	$23\,373,60 \pm 2\,165,397$	17 690	26 575	23 373,60–23 819,25

В результате анализа показателей отчетливо прослеживается изменение тромбогенного потенциала крови: начальная скорость роста сгустка оказалась выше нормальных значений, что совпадает с моментом начала коагуляции и отражает состояние обоих путей коагуляционного каскада. Верхние границы доверительных интервалов всех остальных показателей (V , T_{lag} , V_{st} , CS), за исключением D , были выше референсных значений, что подтверждает тенденцию к повышению среднего значения указанных параметров. На вероятность повышенного тромбообразования указывает также наличие спонтанных сгустков в плазме у пациентов с АГ и перенесенным инсультом (11,9 %), несмотря на постоянный прием антиагрегантной терапии.

Таким образом, у пациентов с АГ и МФАП отмечается изменение показателей ТД, свидетельствующих о нарушениях в коагуляционном звене гемостаза и повышении тромбогенного потенциала крови.

Обсуждение

Проведенное исследование хорошо соотносится с результатами, полученными разными авторами, согласно которым повышенное АД приводит к дисфункции эндотелия, что сопровождается активацией путей коагуляции и фибринолиза [24–26]. Эти изменения приводят к нарушению микроциркуляторного гемостаза в головном мозге, развитию и прогрессированию церебральной ишемии, а в последующем и возникновению инсульта [27–29]. Локальная и системная гиперкоагуляция, развивающаяся после перенесенного инсульта, а также повреждение структур головного мозга, ответственных за регуляцию гемостаза, приводят к прогрессированию уже имеющихся прокоагулянтных нарушений

и последующему изменению свертывающей и противосвертывающей систем [30, 31], способствуя развитию повторного инсульта у пациентов.

Полученные в нашей работе изменения в коагуляционном звене гемостаза могут служить предикторами инсульта у пациентов с АГ, т. к. в мозге человека присутствуют протеиназа-активируемые рецепторы 4 и 1 (*англ.* Protease-Activated Receptors, PAR4, PAR1), которые при связывании с тромбином могут активировать тромбоциты. Кроме того, тромбин способен отщеплять фрагменты от молекулы фибриногена и тем самым превращать его в фибрин. Это свидетельствует о том, что коагуляционное звено больше, чем тромбоциты, может вызывать разнообразные сдвиги в системе гемостаза, приводя к развитию церебральных осложнений [30].

В нашем исследовании у пациентов с АГ и МФА, как без инсульта, так и перенесших ишемический инсульт, отмечались выраженные изменения системы коагуляционного гемостаза, несмотря на снижение АД до целевых цифр, прием липидснижающих и антиагрегантных препаратов (для пациентов 2 группы). Это говорит о том, что у таких пациентов сохраняется высокий остаточный риск неблагоприятных исходов, который не учитывается при назначении первичной и вторичной профилактики.

По данным некоторых авторов, у значительной части пациентов с перенесенными ишемическими сердечно-сосудистыми событиями наблюдается неполное угнетение функции тромбоцитов при приеме аспирина в низких и средних дозах [32, 33]. По этой причине перспективным и патогенетически обусловленным направлением в профилактике ишемического инсульта может быть комплексное воздействие на разные механизмы тромбообразования. Именно такой инновационный подход — двойного пути ингибирования тромбообразования — изучен в исследовании COMPASS¹ [34] у пациентов, имеющих стабильное атеросклеротическое заболевание (ишемическая болезнь сердца и (или) заболевание периферических артерий). Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп: 1) комбинированная терапия — ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день + аспирин 100 мг в день; 2) монотерапия — ривароксабан 5 мг 2 раза в день; 3) монотерапия — аспирин 100 мг в день. Во всех группах отмечалась высокая частота АГ. Результаты исследования COMPASS показали, что схема лечения, включающая комбинацию ривароксабана и аспирина, связана со значительно меньшим количеством сердечно-сосудистых событий, что в основном было достигнуто за счет снижения частоты инсультов (на 50 %).

Заключение

Важным результатом настоящей работы является впервые выявленное изменение коагуляционного звена гемостаза у пациентов 40–70 лет с АГ и МФАП при наличии нормальных стандартных показателей гемостазиограммы и приема антиагреганта ацетилсалициловой кислоты, которое можно рассматривать как дополнительный предиктор сосудистых осложнений артериальной гипертензии.

Использование теста ТД позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным изменениям уже на ранней стадии, когда другие методы верификации нарушений гемостаза еще недостаточно чувствительны, и сформировать группу повышенного риска тромботических осложнений среди больных АГ и МФАП.

¹ COMPASS — Сердечно-сосудистые исходы у пациентов, которым выбрана стратегия антикоагулянтной терапии (*англ.* Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease).

Список источников | References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>. Erratum in: Incorrect Values and Excluded Units of Measure. *JAMA*. 2017;317(6):648. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0013>.
2. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*. 2023;44(23):2066–2077. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>.
3. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: A review. *JAMA*. 2022;328(18):1849–1861. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590>.
4. Poredos P, Jezovnik MK. Preclinical carotid atherosclerosis as an indicator of polyvascular disease: A narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(14):1204. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-5570>.
5. Sebastian SA, Co EL, Tidd-Johnson A, Chowdhury S, Jain E, Davidson M, et al. Usefulness of carotid ultrasound screening in primary cardiovascular prevention: A systematic review. *Current Problems in Cardiology*. 2023;49(1 Pt C):102147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102147>.
6. Bockeria LA, Spiridonov AA, Buziashvili YuI, Alekhan BG, Makarenko VN, Pirtskhalaishvili ZK, et al. Cardiac complications in patients with atherosclerotic combined lesions of the brachiocephalic arteries and the abdominal aorta. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2005;6(1):44–53. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/kvqogh>.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–189. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>.
8. Cimmino G, Muscoli S, De Rosa S, Cesaro A, Perrone MA, Selvaggio S, et al. Pathogenesis of atherosclerosis working group of the Italian Society of Cardiology. Evolving concepts in the pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction to thrombus formation through multiple shades of inflammation. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2023;24(Suppl 2):e156–e167. DOI: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001450>.
9. Di Costanzo A, Indolfi C, Sorrentino S, Esposito G, Spaccarotella CAM. The effects of statins, ezetimibe, PCSK9-inhibitors, inclisiran, and icosapent ethyl on platelet function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(14):11739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411739>.
10. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet therapy for secondary prevention of vascular disease complications. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(12):56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0698-2>.
11. Gardin C, Ferroni L, Leo S, Tremoli E, Zavan B. Platelet-derived exosomes in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12546. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012546>.
12. Berger M, Dressel A, Kleber ME, März W, Hellstern P, Marx N, et al. Platelet reactivity and cardiovascular mortality risk in the LURIC study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1913. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051913>.
13. Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in atherosclerosis and angiogenesis: From bench to bedside and reverse. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:77. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00077>.
14. Muravlev IA, Dobrovolsky AB, Antonova OA, Khaspekova SG, Mazurov AV. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation. *Platelets*. 2023;34(1):2139365. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2139365>.
15. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*. 2005;131(4):417–430. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x>.
16. Visser M, Heitmeier S, Ten Cate H, Spronk HMH. Role of factor XIa and plasma kallikrein in arterial and venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(6):883–993. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710013>.
17. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, et al.; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: Complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2018;19(11):1195–1221. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej103>.
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(1):75–80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000097034>.

19. Atkov OY, Balakhonova TV, Gorokhova SG, Saidova MA, Smolyaninova NG, Aleksandrova-Tebenkova ES, et al. *Ultrasound examination of the heart and blood vessels*. Moscow: Eksmo; 2015. 456 p. (In Russ.).
20. Hathout GM, Fink JR, El-Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: A new doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(1):68–75. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661704>.
21. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: A report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vascular Medicine*. 2006;11(3):183–200. DOI: <https://doi.org/10.1177/1358863x06070516>.
22. Fadeeva OA, Pantelev MA, Karamzin SS, Balandina AN, Smirnov IV, Ataullakhanov FI. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75(6):734–743. DOI: <https://doi.org/10.1134/s0006297910060088>.
23. Safiullina SI, Feiskhanova LI. *The state of thrombotic readiness in clinical practice. Part 1*. Kazan: Kazan State Medical University; 2017. 35 p. EDN: <https://elibrary.ru/ysxqgs>.
24. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *American Journal of Hypertension*. 2005;18(1):104–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.09.003>.
25. Yang P, Liu YF, Yang L, Wei Q, Zeng H. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension. *Clinical Cardiology*. 2010;33(6):E81–E86. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.20719>.
26. Aboukhatir D, Morad B, Nasrallah N, Nasser SA, Sahebkar A, Kobeissy F, et al. Inflammation and hypertension: Underlying mechanisms and emerging understandings. *Journal of Cellular Physiology*. 2023;238(6):1148–1159. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.31019>.
27. Voskresenskaia ON, Zakharova NB, Ivanov MV. Mechanisms of development of chronic cerebral ischemia in arterial hypertension. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):68–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172168-71>.
28. Gyawali P, Lillicrap TP, Tomari S, Bivard A, Holliday E, Parsons M, et al. Whole blood viscosity is associated with baseline cerebral perfusion in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 2022;43(4):2375–2381. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05666-5>.
29. Wadowski PP, Schörghofer C, Rieder T, Ertl S, Pultar J, Serles W, et al. Microvascular rarefaction in patients with cerebrovascular events. *Microvascular Research*. 2022;140:104300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104300>.
30. Gritsay NN, Mishchenko VP, Pinchuk VA. Hemostasis system in disorders of cerebral circulation. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal = International Journal of Neurology*. 2006;5(9):53–57. (In Russ.).
31. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7(4):100160. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100160>.
32. McCabe DJ, Harrison P, Mackie IJ, Sidhu PS, Lawrie AS, Purdy G, et al. Assessment of the antiplatelet effects of low to medium dose aspirin in the early and late phases after ischaemic stroke and TIA. *Platelets*. 2005;16(5):269–280. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537100400020567>.
33. Noh KC, Choi HY, Woo HG, Chang JY, Heo SH, Chang DI, et al. High-on-aspirin platelet reactivity differs between recurrent ischemic stroke associated with extracranial and intracranial atherosclerosis. *Journal of Clinical Neurology*. 2022;18(4):421–427. DOI: <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.4.421>.
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–1330. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.

Информация об авторах

Светлана Сергеевна Веденская ✉ — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ssveden@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Ольга Георгиевна Смоленская — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: o.smolenskaya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

Вадим Геннадьевич Грачёв — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: grach_vad@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>

Екатерина Сергеевна Клячина — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: katrina.s.sharm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

Ксения Владимировна Широбокова — заведующий клинико-диагностической лабораторией, Сити-лаб-Урал, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ksenia.kirillova@citilab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1817-1250>

Information about the authors

Svetlana S. Vedenskaya✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ssveden@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Olga G. Smolenskaya — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: o.smolenskaya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

Vadim G. Grachev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: grach_vad@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>

Ekaterina S. Klyachina — Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: katrina.s.sharm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

Ksenia V. Shirobokova — Head of the Clinical Diagnostics Laboratory, Sitalab-Ural, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ksenia.kirillova@citilab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1817-1250>

Рукопись получена: 13 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 9 февраля 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 13 November 2023. Revised: 9 February 2024. Accepted: 27 May 2024.

УДК 616.31-07

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.46>

<https://elibrary.ru/TRDJMN>



Изменение химических параметров ротовой жидкости при возраст-ассоциированных стоматологических заболеваниях

Максим Александрович Копенкин✉, Лариса Георгиевна Полушина, Елена Анатольевна Семенцова, Юлия Владимировна Мандра, Владимир Викторович Базарный

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ maximkopenkin@yandex.ru

Аннотация

Введение. В пожилом и старческом возрастах увеличивается распространенность возраст-ассоциированных заболеваний полости рта, к которым относят хронический пародонтит и красный плоский лишай слизистой рта.

Цель исследования — оценить изменения биохимических параметров ротовой жидкости при возраст-ассоциированных заболеваниях полости рта с учетом пересчета концентрации аналитов на содержание общего белка.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 86 человек пожилого возраста от 60 до 74 лет. Сформированы группы: пациенты с повышенной стираемостью зубов ($n = 16$); хроническим пародонтитом средней тяжести ($n = 22$); изменениями слизистой по типу красного плоского лишая ($n = 28$); здоровые добровольцы ($n = 20$). Для оценки физико-химических параметров ротовой жидкости применяли диагностические тест-полоски Siemens Multistix 10 SG (США), отражательный фотометр Siemens Clinitek Status+ (США), химический анализатор Mindray BS-240Pro (КНР). В работе проводилось определение 16 биохимических параметров и 4 расчетных индекса. Поскольку ротовая жидкость является нестандартизованной биожидкостью, непосредственно определяемые параметры пересчитывали путем деления на концентрацию общего белка пробы.

Результаты. Установлено, что пациенты с красным плоским лишаем отличались от контрольной группы большим значением относительной плотности и высокими уровнями общего белка и кальция. Пациенты с хроническим пародонтитом имели более высокое содержание С-реактивного белка по сравнению с контролем. После приведения результатов по концентрации общего белка различия между группами по всем исследованным параметрам отсутствовали.

Обсуждение. Данные соответствуют литературным источникам, описывающим изменения ротовой жидкости при возраст-ассоциированных заболеваниях, однако способы корректировки практически не использовались в рассмотренных работах.

Закключение. Химические параметры ротовой жидкости меняются при возраст-ассоциированных заболеваниях рта. Необходим поиск оптимального метода корректировки, поскольку разведение и вязкость ротовой жидкости могут существенно влиять на результаты исследования.

Ключевые слова: ротовая жидкость, старение, хронический пародонтит, красный плоский лишай, полость рта

Финансирование. Работа проводилась в рамках государственного задания «Генетические и эпигенетические основы прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека» (регистрационный номер 122120100026-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 21 октября 2022 г.). У всех пациентов, вошед-

ших в исследование, получено информированное согласие на участие в нем и публикацию его результатов в обезличенной форме.

Для цитирования: Изменение химических параметров ротовой жидкости при возраст-ассоциированных стоматологических заболеваниях / М. А. Копенкин, Л. Г. Полушина, Е. А. Семенцова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 46–58. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.46>. EDN: <https://elibrary.ru/TRDJMN>.

Mixed Saliva Chemical Parameters Changes in Age-Related Oral Diseases

Maksim A. Kopenkin✉, Larisa G. Polushina, Elena A. Sementsova, Yulia V. Mandra, Vladimir V. Bazarnyi

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ maximkopenkin@yandex.ru

Abstract

Introduction. The prevalence of oral cavity age-related diseases, such as chronic periodontitis (CP) and oral lichen planus (OLP) increases in the elderly and senile age people. The aim of the study was to evaluate changes in the biochemical parameters of mixed saliva in age-related oral diseases and evaluate impact of correction by total protein concentration.

Materials and methods. The study included 86 elderly people from 60 to 74 years. They were divided into following groups: excessive attrition of teeth patients ($n = 16$); moderate CP patients ($n = 22$); OLP patients ($n = 28$); healthy peoples ($n = 20$). Reagent strips Siemens Multistix 10 SG (USA), analyzer Siemens Clinitek Status+ (USA), chemistry analyzer Mindray BS-240Pro (China) were used. In total, 16 biochemical markers and 4 calculated indices were determined. Saliva results were expressed without any correction, and corrected by total protein concentration.

Results. It was found that OLP patients differed by a higher specific gravity and an increased level of total protein and calcium from the control group. CP patients had a higher level of c-reactive protein in compared to the healthy peoples. There were no differences between groups after correction.

Discussion. The data corresponded to literature sources describing mixed saliva changes in age-related oral diseases. However, correction methods practically were not used in the considered works.

Conclusion. Mixed saliva chemical markers changed in age-related oral diseases. It is necessary to find the optimal correction method because dilution and viscosity can significantly affect mixed saliva research results.

Keywords: saliva, aging, chronic periodontitis, oral lichen planus, oral cavity

Funding. The work was carried out at the expense of the state task for the research work “Genetic and Epigenetic Foundations for Predicting Human Ontogenesis and Aging Disorders” (registration number 122120100026–3).

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 8 dated 21 October 2022). Informed consent to participate in the study and the publication of its results was obtained from all patients included in the study.

For citation: Kopenkin MA, Polushina LG, Sementsova EA, Mandra YuV, Bazarnyi VV. Mixed saliva chemical parameters changes in age-related oral diseases. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):46–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.46>. EDN: <https://elibrary.ru/TRDJMN>.

Список сокращений

КК-МВ — креатинкиназа-МВ

КПЛ — красный плоский лишай слизистой рта

КПУ — индекс интенсивности кариеса зубов, сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов

ЛДГ — лактатдегидрогеназа общая

ЛДГ-1 — лактатдегидрогеназа-1

МК — мочевая кислота

ОАС — общий антиоксидантный статус

ОБ — общий белок

РЖ — ротовая жидкость

СОПР — слизистая оболочка полости рта

УИГ — упрощенный индекс гигиены (*англ.* Oral Hygiene Index-Simplified, OHI-S), или индекс Грина — Вермиллиона (*англ.* Green — Vermillion Index)

ХП — хронический пародонтит

ХС — холестерин

ЩФ — щелочная фосфатаза

СРБ — С-реактивный белок

рН — водородный показатель (*лат.* pondus Hydrogenii)

РМА — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (*англ.* Papillary Marginal Alveolar Index)

α -амл — α -амилаза общая

Введение

Постепенное увеличение числа лиц пожилого и старческого возрастов в структуре населения является серьезным вызовом для здравоохранения, т.к. старение является одним из ведущих факторов риска заболеваний, связанных с увеличением возраста [1, 2]. Определенную роль в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний играют фундаментальные механизмы старения, такие как нестабильность генома, укорочение теломер, нарушение протеостаза, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, дисрегуляция апоптоза, нарушение межклеточных коммуникаций [3–5]. Указанные механизмы старения обуславливают нарушение процессов тканевого ремоделирования. Для тканей, образующих полость рта, характерно истончение пародонтальной связки с увеличением пула стареющих стволовых клеток, рецессия десен, истощение микроциркуляторного русла, гипосаливация, нарушение процессов заживления ран [6–10]. Старение тканей полости рта неразрывно связано с системными патологическими процессами. Так, факторы риска сердечно-сосудистой патологии могут быть связаны с заболеваниями полости рта, а пациенты с сахарным диабетом 2 типа чаще страдают заболеваниями пародонта [11, 12]. Результатом является то, что в пожилом и старческом возрастах увеличивается распространенность возраст-ассоциированных заболеваний полости рта, к которым относят хронический пародонтит (ХП) и красный плоский лишай слизистой рта (КПЛ) [13, 14].

Ценным биоматериалом в изучении процессов старения является ротовая жидкость (РЖ), представляющая собой органоспецифический субстрат полости рта. Секреты больших и малых слюнных желез смешиваются с десневой жидкостью, продуктами слизистой оболочки полости рта (СОПР), назальным и бронхиальным секретами, образуя таким образом РЖ. Сообщалось, что активность в РЖ таких ферментов, как аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и лактатдегидрогеназа, была выше у пациентов с гингивитом

и ХП, чем в контрольной группе [15]. Определяемая в РЖ общая антиокислительная активность была значительно ниже у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми [16]. Подобные закономерности описаны в исследованиях, рассматривающих диагностическую ценность маркеров РЖ при КПЛ [17–19]. Лабораторный анализ РЖ может быть полезен в ранней диагностике и лабораторном мониторинге возраст-ассоциированной стоматологической патологии.

Однако РЖ относится к нестандартизованным биожидкостям: содержание определяемых веществ зависит от степени ее разведения [20]. Важность проблемы стандартизации лабораторного исследования РЖ обусловлена тем, что старение характеризуется возрастной дисфункцией слюнных желез, сопровождающейся снижением объема секретируемой слюны и увеличением вязкости [21]. О. Злыгостева и др. (*англ.* О. Zlygosteva et al.) оценивали влияние локального воздействия рентгеновского излучения на полость рта и слюнные железы лабораторных животных (самка мыши) путем оценки цитокинового профиля стимулированной РЖ и морфологического исследования слюнных желез [22]. Авторы установили, что в основной группе значительно снижался объем выделяемой РЖ с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов. При морфологическом исследовании слюнных желез наблюдалось выраженное увеличение доли соединительной ткани с замещением ацинарных клеток. Поскольку авторы не применяли известные способы корректировки результатов, можно предположить, что полученный результат в значительной степени связан с изменением параметров разведения и вязкости РЖ. Схожие преобразования могут развиваться в старших возрастных группах, т. к. воздействие рентгеновского излучения, лежащее в основе модели радиационно-индуцированного ускоренного старения, ведет к образованию соответствующих тканевых фенотипов [9, 23]. Попыткой стандартизации лабораторного исследования РЖ является приведение результатов по концентрации общего белка [24, 25]. Реже используют способ, предполагающий выражение значений по скорости слюноотделения, требующий дополнительного контроля на этапе сбора материала, подготовки пациента, временных трат [26]. Таким образом, анализ РЖ может представлять интерес в оценке возраст-ассоциированной стоматологической патологии, но существуют аналитические сложности, значение которых особенно велико в старших возрастных группах.

Цель исследования — оценить изменения биохимических параметров ротовой жидкости при возраст-ассоциированных заболеваниях полости рта с учетом пересчета концентрации аналитов на содержание общего белка.

Материалы и методы

Проведено открытое одномоментное одноцентровое исследование. На базе Стоматологической клиники Уральского государственного медицинского университета для участия в работе отобрано 86 человек пожилого возраста от 60 до 74 лет, из которых 66 страдало возраст-ассоциированной стоматологической патологией. Сформированы следующие группы: пациенты с повышенной стираемостью зубов ($n = 16$); ХП средней степени тяжести ($n = 22$); изменениями СОПР по типу КПЛ ($n = 28$); контрольная, включавшая здоровых участников соответствующего возрастного периода ($n = 20$).

Все участники прошли комплексное стоматологическое обследование, состоявшее из основных (опроса, осмотра) и дополнительных методов (рентгенологического исследования и индексной оценки стоматологического статуса). Рентгенологическое исследование включало в себя 3D-исследование на аппарате Dentsply Sirona Orthophos SL (США). Прове-

дено определение индекса интенсивности кариеса зубов — суммы кариозных, пломбированных и удаленных зубов (КПУ). В качестве пародонтального индекса для оценки наличия и распространенности воспаления десны рассчитан папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (*англ.* Papillary Marginal Alveolar Index, PMA). Для оценки гигиенического состояния использован упрощенный индекс гигиены (УИГ)¹.

Критерии включения: соответствие требованиям возрастной классификации, клиническое подтверждение стоматологического статуса.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации, травмы лицевого скелета, сахарный диабет 1, 2 типов.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Для лабораторного исследования получена нестимулированная РЖ методом пассивного слюноистечения в микропробирку типа эппендорф. Биоматериал подвергался процедуре центрифугирования (3000g, 10 мин.). Затем надосадочная жидкость переносилась в чистые микропробирки и замораживалась до проведения исследования. Оценивались физико-химические свойства РЖ с помощью диагностических тест-полосок Siemens Multistix 10 SG (США), отражательного фотометра Siemens Clinitek Status+ (США). В РЖ с помощью анализатора Mindray BS-240Pro (КНР) определяли набор биохимических тестов: общий белок (ОБ), альбумин, холестерин (ХС), мочевую кислоту (МК), активность α -амилазы общей (α -амл), общий кальций, неорганический фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ), С-реактивный белок (СРБ), активность лактатдегидрогеназы общей (ЛДГ), активность ЛДГ-1, мочевины (реагенты Mindray, КНР); общий антиоксидантный статус (ОАС), активность креатинкиназы-МВ (КК-МВ), магний, креатинин (реагенты «Вектор-Бест», Россия). Представлены непосредственно определяемые параметры и полученные путем деления на концентрацию ОБ пробы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием языка программирования Python 3.9.12, открытых библиотек SciPy 1.7.3, scikit-posthocs 0.7.0. Критический уровень значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Для оценки нормальности распределения данных применяли тест Колмогорова — Смирнова. Результаты представлены как медиана (*англ.* Median, Me), 25-й и 75-й квартили (Q_1 ; Q_3). Для сравнения трех и более групп по непрерывным и порядковым данным использовали критерий Краскела — Уоллиса, при выявлении значимых различий применяли тест Данна с поправкой Холма — Бонферрони.

Результаты

Пациенты с возраст-ассоциированными стоматологическими заболеваниями были разделены на три группы. Пациенты с повышенной стираемостью характеризовались некариозными поражениями твердых тканей зубов с интактным пародонтом, изменения СОПР отсутствовали. Группа пациентов с ХП клинически отличалась отечностью и гиперемией тканей пародонта, кровоточивостью десны при зондировании, отмечают пародонтальные карманы и подвижность зубов. Пациенты с КПЛ имели характерные изменения СОПР: слизистая истонченная, сухая, ранимая. Характеристика исследованных групп представлена в табл. 1.

¹ В англоязычных работах встречаются следующие наименования этого индекса: Oral Hygiene Index-Simplified, OHI-S; индекс Грина — Вермиллиона (*англ.* Green — Vermillion Index).

Таблица 1

Клиническая характеристика, Ме (Q₁; Q₃)

Индекс	Контрольная группа, n = 20	Пациенты с повышенной стираемостью зубов, n = 16	Пациенты с ХП средней степени тяжести, n = 22	Пациенты с КПЛ, n = 28	p
Возраст, лет	60,00 (60,00; 64,50)	65,00 (65,00; 69,00)	66,00 (62,50; 70,00)	70,50 (61,75; 73,75)	0,751
КПУ	21,00 (21,00; 21,75)	20,50 (19,50; 22,00)	25,00 (20,00; 28,00)	21,00 (19,00; 23,00)	0,397
РМА	37,50 (31,00; 39,00)	37,00 (36,50; 41,00)	61,00 (52,00; 66,00)*†	50,00 (47,50; 58,50)*†	<0,001
УИГ	1,90 (1,90; 1,97)	1,70 (1,50; 1,90)	2,00 (1,75; 2,00)	2,00 (1,90; 2,20)†	0,003

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; † $p < 0,05$ по сравнению с группой с повышенной стираемостью зубов.

Пациенты с ХП и КПЛ отличались от контрольной группы и пациентов с повышенной стираемостью более высоким значением индекса РМА. Во всех исследованных группах наблюдались высокие значения УИГ, отражающего гигиеническое состояние полости рта, а значимые отличия выявлены между группами с КПЛ и повышенной стираемостью зубов.

В работе проводилась оценка химических параметров РЖ. Помимо непосредственно определяемых показателей оценивались расчетные индексы: % альбумина от ОБ, отношение фосфора к кальцию, отношение МК к ОАС (индекс МК/ОАС), отношение ЛДГ-1 к ЛДГ (индекс ЛДГ-1/ЛДГ). Некоторые показатели, такие как уровень креатинина, мочевины, активность ферментов ЛДГ-1 и КК-МВ, признаны маркерами патологии почек и сердца соответственно. Интерес к определению этих показателей в РЖ обусловлен связью между здоровьем полости рта и системными патологическими процессами [11, 12]. Результаты определения биохимических тестов в РЖ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Физико-химические параметры РЖ, Ме (Q₁; Q₃)

Показатель	Контрольная группа, n = 20	Пациенты с повышенной стираемостью зубов, n = 16	Пациенты с ХП средней степени тяжести, n = 22	Пациенты с КПЛ, n = 28	p
pH, усл. ед.	7,50 (7,15; 8,00)	7,50 (7,37; 7,50)	7,50 (7,50; 7,75)	7,50 (7,00; 7,50)	0,407
Отн. плотность, отн. ед.	1,010 (1,010; 1,010)	1,015 (1,014; 1,015)	1,010 (1,010; 1,015)	1,020 (1,015; 1,020)*	0,015
ОБ, г/л	1,60 (1,22; 2,15)	2,00 (1,70; 2,35)	2,20 (1,15; 3,00)	2,80 (1,92; 3,90)*	0,033
Альбумин, г/л	0,40 (0,40; 0,77)	0,65 (0,57; 0,85)	0,70 (0,45; 0,95)	0,60 (0,50; 1,07)	0,534
Альбумин, %	30,43 (23,90; 35,97)	33,33 (31,95; 40,71)	37,50 (31,53; 47,90)	22,31 (20,26; 37,29)	0,102
ЩФ, ЕД/л	2,60 (1,45; 8,45)	3,70 (2,07; 6,90)	3,70 (2,05; 6,45)	7,35 (4,32; 15,00)	0,248
Кальций, ммоль/л	0,28 (0,24; 0,36)	0,32 (0,26; 0,47)	0,39 (0,28; 0,49)	0,61 (0,46; 0,65)*	0,024
Фосфор, ммоль/л	7,09 (5,92; 7,98)	7,36 (3,51; 8,96)	4,87 (4,06; 7,70)	6,00 (5,06; 10,54)	0,591
Фосфорно-кальциевое соотношение	21,18 (15,62; 29,85)	22,54 (10,82; 32,60)	15,86 (10,47; 20,53)	11,85 (8,52; 23,46)	0,298
ОАС, ммоль/л	0,75 (0,60; 0,83)	0,86 (0,70; 1,01)	0,88 (0,72; 1,11)	0,98 (0,85; 1,05)	0,132
МК, мкмоль/л	164,35 (125,35; 211,35)	166,30 (154,90; 273,12)	233,60 (172,40; 247,85)	199,10 (155,67; 299,60)	0,625

Окончание табл. 2

Показатель	Контрольная группа, $n = 20$	Пациенты с повышенной стираемостью зубов, $n = 16$	Пациенты с ХП средней степени тяжести, $n = 22$	Пациенты с КПЛ, $n = 28$	p
Индекс МК/ОАС	233,15 (183,38; 263,45)	243,01 (187,57; 268,48)	228,35 (180,04; 325,56)	248,92 (159,45; 326,30)	0,938
ХС, ммоль/л	0,01 (0,01; 0,05)	0,01 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,08)	0,02 (0,01; 0,03)	0,626
α -амл, ЕД/л	38 590,45 (34 024,22; 47 844,17)	45 450,95 (41 635,55; 51 995,15)	44 115,70 (32 282,55; 61 179,65)	55 532,80 (43 711,45; 61 189,35)	0,142
СРБ, мг/л	2,26 (1,93; 2,83)	3,59 (2,49; 4,33)	3,92 (3,51; 4,42)*	3,63 (2,95; 3,96)	0,014
ЛДГ, ЕД/л	30,60 (3,67; 97,97)	44,10 (27,82; 76,07)	49,00 (39,05; 83,70)	79,70 (36,82; 137,75)	0,419
ЛДГ-1, ЕД/л	23,40 (3,77; 69,57)	32,40 (21,42; 48,40)	35,90 (28,20; 66,15)	43,35 (23,67; 93,17)	0,568
Индекс ЛДГ-1/ЛДГ	0,75 (0,69; 0,86)	0,74 (0,66; 0,78)	0,75 (0,70; 0,84)	0,66 (0,48; 0,70)	0,102
КК-МВ, ЕД/л	8,70 (5,37; 15,87)	10,80 (7,87; 21,17)	10,20 (5,10–16,45)	20,40 (9,22; 22,03)	0,484
Креатинин, мкмоль/л	14,70 (8,52; 19,77)	4,15 (2,12; 13,30)	9,60 (5,60; 12,75)	8,35 (4,47; 20,27)	0,398
Мочевина, ммоль/л	8,69 (6,58; 10,26)	10,83 (4,05; 14,74)	5,98 (5,08; 9,20)	8,60 (7,57; 10,50)	0,425
Магний, ммоль/л	0,09 (0,06; 0,14)	0,13 (0,06; 0,18)	0,08 (0,06; 0,15)	0,14 (0,10; 0,28)	0,307

Примечания: рН — водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii);* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что группы не имели различий в значении рН РЖ. Группа пациентов с КПЛ отличалась от контрольной высоким значением относительной плотности, ОБ и кальция. Концентрация СРБ была повышена в группе с ХП по сравнению со здоровыми людьми. В работе был использован способ пересчета результатов, предполагающий расчет отношения непосредственно определяемого показателя к ОБ. Поскольку вязкость РЖ зависит от количества растворенных веществ, преимущественно полипептидов, этот способ представляется обоснованным. Корректированные значения определяемых показателей представлены в табл. 3. В результате установлено, что различия между группами отсутствовали.

Таблица 3

Химические параметры РЖ пересчитанные по уровню ОБ, Ме (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Контрольная группа, $n = 20$	Пациенты с повышенной стираемостью зубов, $n = 16$	Пациенты с ХП средней степени тяжести, $n = 22$	Пациенты с КПЛ, $n = 28$	p
ЩФ	1,51 (0,98; 2,88)	1,87 (0,91; 5,02)	2,28 (1,37; 3,69)	2,19 (1,71; 4,38)	0,743
Кальций	0,19 (0,13; 0,31)	0,14 (0,13; 0,21)	0,15 (0,13; 0,29)	0,19 (0,16; 0,27)	0,926
Фосфор	4,97 (3,05; 5,50)	4,19 (1,47; 4,63)	3,06 (2,40; 3,95)	2,73 (1,72; 3,42)	0,202
ОАС	0,45 (0,37; 0,48)	0,43 (0,33; 0,50)	0,47 (0,42; 0,75)	0,30 (0,27; 0,42)	0,120
МК	97,24 (62,23; 123,97)	92,40 (69,26; 136,41)	105,81 (66,44; 294,21)	77,26 (43,09; 124,57)	0,731
ХС	0,007 (0,006; 0,01)	0,006 (0,005; 0,012)	0,009 (0,009; 0,026)	0,006 (0,004; 0,012)	0,273

Окончание табл. 3

Показатель	Контрольная группа, $n = 20$	Пациенты с повышенной стираемостью зубов, $n = 16$	Пациенты с ХП средней степени тяжести, $n = 22$	Пациенты с КПЛ, $n = 28$	p
α -амл	23 404,09 (16 507,55; 30 374,04)	25 556,17 (16 566,56; 27 853,17)	25 950,41 (21 669,28; 27 534,92)	16 689,20 (12 164,98; 21 685,36)	0,563
СРБ	1,42 (0,99; 1,89)	1,74 (1,37; 2,29)	1,70 (1,28; 3,89)	1,22 (0,88; 1,63)	0,255
ЛДГ	26,20 (3,06; 39,77)	22,86 (16,08; 36,38)	32,18 (18,67; 38,14)	28,57 (16,93; 37,54)	0,802
ЛДГ-1	19,95 (3,24; 25,80)	16,79 (12,73; 22,63)	25,36 (13,98; 29,02)	18,49 (10,99; 25,16)	0,695
КК-МВ	4,99 (3,12; 10,96)	6,68 (4,27; 10,95)	5,71 (3,77; 8,95)	6,77 (3,46; 10,52)	0,971
Креатинин	7,46 (2,91; 9,32)	1,72 (1,14; 5,22)	4,36 (3,49; 6,24)	4,28 (2,15; 5,60)	0,188
Мочевина	5,55 (3,04; 6,81)	5,14 (2,97; 7,11)	3,85 (3,17; 5,36)	3,16 (2,65; 4,13)	0,468
Магний	0,04 (0,03; 0,10)	0,06 (0,03; 0,10)	0,05 (0,03; 0,07)	0,07 (0,04; 0,09)	0,803

Обсуждение

Во множестве исследований показана ценность РЖ как неинвазивного материала в диагностике, оценке тяжести и эффективности лечения возраст-ассоциированных заболеваний полости рта [27]. Хотя в литературе представлены данные, описывающие изменение биохимических показателей РЖ при стоматологических заболеваниях, значимость возрастного аспекта учитывается реже. Кроме того, оценка биохимических параметров представляет интерес в оценке биологического возраста, отражая процессы ремоделирования тканей полости рта, в основе которых лежат фундаментальные механизмы старения.

В настоящей работе установлено, что пациенты с изменениями СОПР по типу КПЛ отличались более высокими значениями относительной плотности РЖ. Нужно учитывать, что диагностические тест-полоски отражают относительную плотность косвенно, т. к. метод основан на определении ионной силы исследуемого раствора. Результат может объясняться повышением содержания ОБ и кальция в группе с КПЛ, что могло повлиять на ионную силу. Известно, что пациенты с КПЛ часто жалуются на ощущение сухости во рту, что подтверждается снижением скорости слюноотделения [21, 28]. При этом изменяется состав РЖ, в частности снижается уровень некоторых муцинов, характеризующих ее реологические свойства: вязкость и текучесть [29]. Растет риск травматизации СОПР, что ведет к попаданию примеси крови, на которую может указывать уровень альбумина РЖ [9, 30]. Вместе с тем увеличивается концентрация ОБ РЖ [21, 31].

Процессы минерального обмена полости рта могут быть охарактеризованы содержанием таких неорганических элементов РЖ, как кальций и фосфор. Постоянство минерального обмена РЖ определяется балансом механизмов реминерализации зубной эмали [32]. Кроме того, состав РЖ зависит от функционирования гематосаливарного и гистогематического барьеров полости рта, характеризующихся селективной проницаемостью, зависящей от множества факторов [33]. Так, концентрация кальция, фосфора, магния увеличивалась в старших возрастных группах, что может быть связано с возрастной дисфункцией тканевых барьеров [34]. Лица пожилого и старческого возрастов с различными психосоматическими заболеваниями имели отличные от здоровых людей старших возрастных групп показатели минерального обмена РЖ, меньшую скорость слюноотделения; гипосаливация способствовала травматизации и воспалительным явлениям СОПР [21]. Дисфункция гематосаливарного барьера у пациентов страдающих КПЛ может влиять на ионный состав РЖ [35].

В проведенном исследовании наблюдалось повышение концентрации кальция у пациентов с КПЛ, что может быть объяснено нарушением селективности гематосаливарного и гистогематического барьеров.

Компонентом иммунного ответа, изменение концентрации которого наблюдается при острых и хронических патологических процессах, является СРБ. Широко известны результаты исследований, свидетельствующие о повышении уровня СРБ в сыворотке крови при пародонтите [36, 37]. При этом сообщалось о корреляционной связи содержания СРБ в сыворотке крови и РЖ [38]. Данные об изменениях СРБ в РЖ при заболеваниях пародонта разнятся: имеется информация как о повышении уровня СРБ при пародонтите, так и наоборот [38, 39]. В представленной работе установлено, что уровень СРБ был несколько выше при ХП по сравнению с контролем, не отличаясь при этом от пациентов с повышенной стираемостью и КПЛ. Такой результат соответствует представлениям о патогенезе ХП.

Во всех приведенных выше источниках полученные результаты оценивались непосредственно, без пересчета на концентрацию ОБ, отражающего фактор разведения и вязкости. Сообщалось, что концентрация СРБ в сыворотке крови коррелировала с пересчитанным уровнем по ОБ в РЖ [40]. Проблема разведения биожидкости подробно изучена на примере лабораторного анализа мочи. К стандартным методам корректировки относят приведение результатов по уровню креатинина или относительной плотности мочи [20]. Точность пересчета оценивают путем оценки корреляционной связи скорректированного параметра в случайной порции мочи с его содержанием в суточной пробе, практически не зависящей от степени разведения [41]. Методы пересчета имеют определенные недостатки, поэтому сегодня предложены модифицированные способы стандартизации как по креатинину, так и относительной плотности, основанные на сложных математических моделях [42, 43]. В проведенном исследовании применялась корректировка по уровню ОБ пробы. Поскольку уровень ОБ РЖ имеет обратную зависимость со скоростью слюноотделения, а вязкость зависит от количества растворенных веществ, главным образом полипептидов, этот способ получил широкое распространение [44]. Полученные в работе результаты говорят о существенном влиянии рассмотренного способа пересчета результатов определения биохимических параметров РЖ.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения: невысокий объем исследованных групп, а также влияние на биохимические показатели РЖ соматических процессов, образа жизни, характера питания, массы тела, физической активности и других факторов могут создать определенную интерференцию. Использованные в работе реагенты предназначены для исследования сыворотки или плазмы крови и могут иметь неоптимальные аналитические характеристики при исследовании РЖ. Хотя в исследованных группах рН варьировался в пределах от 7,00 до 7,50 усл. ед., в некоторых пробах фиксировались более высокие значения, что могло отразиться на отдельных результатах.

Заключение

В настоящей работе оценивались химические параметры РЖ пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями тканей полости рта, а также влияние корректировки результатов по концентрации ОБ. Установлено, что пациенты с изменениями СОПР по типу КПЛ характеризовались высоким значением относительной плотности, ОБ и кальция РЖ, что может объясняться дисфункцией гематосаливарного и гистогематического барьеров СОПР. Пациенты с ХП отличались более высоким уровнем СРБ в РЖ по сравнению со здо-

ровыми людьми, что соответствует представлениям о патогенезе этого заболевания. Корректировка результатов по концентрации ОБ не повысила информативность диагностических тестов в представленной работе.

Список источников | References

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *The Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4).
2. Le Couteur DG, Thillainadesan J. What is an aging-related disease? An Epidemiological Perspective. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2022;77(11):2168–2174. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glac039>.
3. Kuan V, Fraser HC, Hingorani M, Denaxas S, Gonzalez-Izquierdo A, Direk K, et al. Data-driven identification of ageing-related diseases from electronic health records. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2938. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82459-y>.
4. Bazarnyi VV. Salivary biomarkers of age-dependent processes (review). *Laboratory Service*. 2022;11(3):28–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/labs20221103128>.
5. Aging Biomarker Consortium; Bao H, Cao J, Chen M, Chen M, Chen W, Chen X, et al. Biomarkers of aging. *Science China Life Sciences*. 2023;66(5):893–1066. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2305-0>.
6. Ebersole JL, Dawson DA 3rd, Emecen Huja P, Pandruvada S, Basu A, Nguyen L, et al. Age and periodontal health — immunological view. *Current Oral Health Reports*. 2018;5(4):229–241. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40496-018-0202-2>.
7. Ikegami K, Yamashita M, Suzuki M, Nakamura T, Hashimoto K, Kitagaki J, et al. Cellular senescence with SASP in periodontal ligament cells triggers inflammation in aging periodontal tissue. *Ageing*. 2023;15(5):1279–1305. DOI: <https://doi.org/10.18632/ageing.204569>.
8. Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: Culprits, complications, and management. *Drugs & Aging*. 2018;35(10):877–885. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0588-5>.
9. Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *Journal of Texture Studies*. 2019;50(1):27–35. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12356>.
10. Lamster IB, Asadourian L, Del Carmen T, Friedman PK. The aging mouth: Differentiating normal aging from disease. *Periodontology 2000*. 2016;72(1):96–107. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12131>.
11. Persson GR. Periodontal complications with age. *Periodontology 2000*. 2018;78(1):185–194. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12227>.
12. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: Implications for the elderly. *Periodontology 2000*. 2016;72(1):153–175. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12129>.
13. Cafiero C, Matarasso M, Marenzi G, Iorio Siciliano V, Bellia L, Sammartino G. Periodontal care as a fundamental step for an active and healthy ageing. *The Scientific World Journal*. 2013;2013(1):127905. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/127905>.
14. González-Moles MA, Warnakulasuriya S, Gonzalez-Ruiz I, Gonzalez-Ruiz L, Ayen A, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. 2021;27(4):813–828. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13323>.
15. Risteska N, Poposki B, Ivanovski K, Dirjanska K, Ristoska S, Saveski M. Diagnostic and prognostic markers of periodontal disease. *Prilozi*. 2021;42(3):89–95. DOI: <https://doi.org/10.2478/prilozi-2021-0039>.
16. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016;5:97. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00097>.
17. Atena S, Shahin A. Evaluation of uric acid, total antioxidant and lipid peroxidation parameters in serum and saliva of patients with oral lichen planus. *Global Journal of Health Science*. 2016;8(12):225–231. DOI: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n12p225>.
18. Nancy R, Mahesh DR, Chaya MD. Comparative assessment of salivary oxidative stress, antioxidant activity and psychological stress between oral lichen planus patients and healthy controls. *Journal of Dental Sciences*. 2022;14(3):46–52. DOI: https://doi.org/10.26715/rjds.14_3_8.
19. Honarmand M, Saravani R, Farhad-Mollashahi L, Smailpoor A. Salivary lactate dehydrogenase, C-reactive protein, and cancer antigen 125 levels in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Cancer Management*. 2021;14(3):e108344. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijcm.108344>.
20. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: A review. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1993;54(10):615–627. DOI: <https://doi.org/10.1080/15298669391355134>.

21. Jordanishvili AK. Oral liquid adult: Age peculiarities of the physicochemical properties and micro crystallization. *Advances in Gerontology*. 2019;32(3):477–482. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/adgtkq>.
22. Zlygosteva O, Juvkam IS, Aass HCD, Galtung HK, Søland TM, Malinen E, et al. Cytokine levels in saliva are associated with salivary gland fibrosis and hyposalivation in mice after fractionated radiotherapy of the head and neck. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15218. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242015218>.
23. Cai N, Wu Y, Huang Y. Induction of accelerated aging in a mouse model. *Cells*. 2022;11(9):1418. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11091418>.
24. Maciejczyk M, Zalewska A, Ladny JR. Salivary antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to proteins and lipids in healthy children, adults, and the elderly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:4393460. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4393460>.
25. Martínez-Subiela S, Franco-Martínez L, Rubio CP, Muñoz-Prieto A, Torres-Cantero A, Tecles F, et al. Measurement of anti SARS-CoV-2 RBD IgG in saliva: Validation of a highly sensitive assay and effects of the sampling collection method and correction by protein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2022;60(10):1683–1689. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0418>.
26. González-Hernández JM, Franco L, Colomer-Poveda D, Martínez-Subiela S, Cugat R, Cerón JJ, et al. Influence of sampling conditions, salivary flow, and total protein content in uric acid measurements in saliva. *Antioxidants*. 2019;8(9):389. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090389>.
27. Svetlakova EN, Sementsova EA, Polushina LG, Mandra JV, Bazarny VV. On the issue of diagnosis of periodontal disease: Current capabilities and clinical needs. *The Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium*. 2017;19(3):34–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xuvjor>.
28. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J, Zachariae C, Rosing K, Pedersen AML. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0393-2>.
29. Agha-Hosseini F, Imanpour M, Mirzaii-Dizgah I, Moosavi MS. Mucin 5B in saliva and serum of patients with oral lichen planus. *Scientific Reports*. 2017;7(1):12060. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12157-1>.
30. Kang JH, Kho HS. Blood contamination in salivary diagnostics: Current methods and their limitations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(8):1115–1124. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0739>.
31. Kopenkin MA, Bazarnyi VV, Polushina LG, Sementsova EA, Mandra YuV. Is the value of salivary total protein an indicator of dental health in older age groups? In: Bozhko YaG (ed.). *Current Issues of Modern Medicine and Healthcare*. Ekaterinburg: Ural State Medical University; 2023. P. 1975–1981. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tvjmsc>.
32. Jazaeri M, Malekzadeh H, Abdolsamadi H, Rezaei-Soufi L, Samami M. Relationship between salivary alkaline phosphatase enzyme activity and the concentrations of salivary calcium and phosphate ions. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2015;17(1):159–162. DOI: <https://doi.org/10.22074/cellj.2015.523>.
33. Selezneva IA, Gilmiyarova FN, Tlustenko VS, Domenjuk DA, Gusyakova OA, Kolotyeva NA, et al. Hematosalivary barrier: Structure, functions, study methods (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2022;67(6):334–338. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-334-338>.
34. Chuykin SV, Akmalova GM, Shtanko MI. Status of selective permeability of hematosalivary barrier in individuals of different age group. *Ural Medical Journal*. 2014;(5):82–84. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/snbcel>.
35. Chuykin SV, Akmalova GM, Slyshkina TV. Evaluation of selective permeability of the hematosalivary barrier with lichen planus of the oral mucosa. *Ural Medical Journal*. 2015;(6):104–107. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/umgzrt>.
36. Goyal L, Bey A, Gupta ND, Sharma VK. Comparative evaluation of serum C-reactive protein levels in chronic and aggressive periodontitis patients and association with periodontal disease severity. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2014;5(4):484–488. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-237X.142816>.
37. Shankar S, Manjunath S, Alqahtani SM, Ganji KK, Nagate RR, Ghokale ST, et al. Variations of serum CRP levels in periodontal health and diseases: A clinico-biochemical study. *Diagnostics*. 2023;13(15):2483. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152483>.
38. Evarnitskaya NR, Yanushevich OO, Aivazova RA. COVID-19: Dental aspects and correlations of biochemical parameters. *Parodontologiya*. 2023;28(2):143–151. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-2-143-151>.
39. Ersin Kalkan R, Öngöz Dede F, Gökmenoğlu C, Kara C. Salivary fetuin-A, S100A12, and high-sensitivity C-reactive protein levels in periodontal diseases. *Oral Diseases*. 2018;24(8):1554–1561. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.12927>.
40. Iyengar A, Paulus JK, Gerlanc DJ, Maron JL. Detection and potential utility of C-reactive protein in saliva of neonates. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:131. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00131>.

41. Hsieh CY, Wang SL, Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Kuo CC. Urinary concentration correction methods for arsenic, cadmium, and mercury: A systematic review of practice-based evidence. *Current Environmental Health Reports*. 2019;6(3):188–199. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40572-019-00242-8>.
42. Kuiper JR, O'Brien KM, Ferguson KK, Buckley JP. Urinary specific gravity measures in the U.S. population: Implications for the adjustment of non-persistent chemical urinary biomarker data. *Environment International*. 2021;156:106656. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106656>.
43. Middleton DR, Watts MJ, Lark RM, Milne CJ, Polya DA. Assessing urinary flow rate, creatinine, osmolality and other hydration adjustment methods for urinary biomonitoring using NHANES arsenic, iodine, lead and cadmium data. *Environmental Health*. 2016;15(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0152-x>.
44. Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Archives of Oral Biology*. 2004;49(2):149–154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2003.08.001>.

Информация об авторах

Максим Александрович Копенкин — аспирант, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Елена Анатольевна Семенцова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vanevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-8723>

Юлия Владимировна Мандра — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: jmandra@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272>

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Information about the authors

Maksim A. Kopenkin — Postgraduate Student, Junior Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Elena A. Sementsova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics Dental Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vanevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-8723>

Yulia V. Mandra — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics Dental Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: jmandra@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272>

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Рукопись получена: 16 января 2024. Одобрена после рецензирования: 29 февраля 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 16 January 2024. Revised: 29 February 2024. Accepted: 27 May 2024.

УДК [617.7+616.12-008.331.1]+618.3

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.59><https://elibrary.ru/UFIQND>

Офтальмологические нарушения и лабораторно-клинические показатели у женщин с гипертензивными осложнениями беременности

Сергей Владимирович Баринов¹, Татьяна Юрьевна Матненко¹✉,
Юрий Игоревич Чуловский¹, Юлия Анатольевна Ковалёва²,
Мария Анатольевна Воронкова²

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Областная клиническая больница, Омск, Россия

✉ tm501@mail.ru

Аннотация

Введение. Гипертензивные расстройства в период беременности, несмотря на множество эпидемиологических исследований, научных разработок, совершенствование лабораторно-инструментальных методик для поиска предикторов преэклампсии, являются серьезной проблемой перинатального акушерства. Одним из таких направлений может стать углубленное офтальмологическое исследование.

Цель работы — изучить связи офтальмологических нарушений и лабораторно-клинических показателей у женщин с гипертензивными осложнениями беременности.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 573 случаев гипертензивных осложнений беременности. Возраст пациенток варьировал от 15 до 50 лет. Все женщины прошли стандартное общеклиническое и акушерское обследования, необходимый комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, обследованы терапевтом и офтальмологом. Проведен корреляционный анализ некоторых лабораторно-клинических признаков артериальной гипертензии (АГ) и преэклампсии (ПЭ), в т. ч. офтальмологических признаков ПЭ.

Результаты. Установлено, что признаки ангиопатии, отека макулы и перипапиллярного отека находятся в корреляции с лабораторно-клиническими признаками гипертензивных осложнений беременности. ПЭ сопровождалась явлениями ангиопатии сетчатки в 67 % случаев, определен тренд на уменьшение диаметра артерий с увеличением степени тяжести ПЭ. В 9 случаях (1,86 %) при ПЭ выявлен перипапиллярный отек. При его наличии наблюдались более ранние сроки родов и низкая оценка по Апгар у новорожденного, чем при отсутствии отека. Отек макулы зарегистрирован в 3 случаях (0,62 %) на фоне гестационного сахарного диабета.

Заключение. Сравнительный анализ показал наличие корреляционных связей между признаками гипертензивных осложнений беременности и изменениями органа зрения. Расширение офтальмологических исследований может дать новые маркеры-индикаторы для дифференциальной диагностики гипертензивных осложнений беременности, оценки тяжести состояния, динамического наблюдения и выбора тактики ведения пациенток с гипертензивными осложнениями беременности.

Ключевые слова: гипертензивные осложнения беременности, преэклампсия, артериальная гипертензия, ангиопатия сетчатки, отек макулы, перипапиллярный отек

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Методы проведения исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета Омского государственного медицинского университета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г., и правилами клинической практики, утвержденными приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н.

Для цитирования: Офтальмологические нарушения и лабораторно-клинические показатели у женщин с гипертензивными осложнениями беременности / С.В. Баринов, Т.Ю. Матненко, Ю.И. Чуловский [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 59–70. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.59>. EDN: <https://elibrary.ru/UFIQND>.

Ophthalmological Disorders and Laboratory and Clinical Indicators in Women with Hypertensive Pregnancy Complications

Sergey V. Barinov¹, Tatyana Yu. Matnenko¹✉, Yuri I. Chulovsky¹, Yulia A. Kovaleva², Maria A. Voronkova²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

✉ tm501@mail.ru

Abstract

Introduction. Hypertensive disorders during pregnancy, despite many epidemiological studies, scientific developments, and the improvement of laboratory and instrumental techniques for searching for predictors of preeclampsia, are a serious problem of perinatal obstetrics. One of these areas may be an in-depth ophthalmological examination.

The aim of the work is to perform an analysis of ophthalmological disorders and laboratory, clinical parameters in women with hypertensive complications of pregnancy.

Materials and methods. A retrospective analysis of 573 cases of hypertensive pregnancy complications was performed. The age of the patients ranged from 15 to 50 years. All patients received a standard general clinical and obstetric examination, examined by an ophthalmologist. A correlation analysis of some laboratory and clinical signs of arterial hypertension (AH) and preeclampsia (PE), including ophthalmological signs of PE, was carried out. Results: PE was accompanied by retinal angiopathy in 67 % of cases. In 9 cases (1.86 %), peripapillary edema was detected in PE. In the presence of peripapillary edema, earlier delivery dates and a lower Apgar score were observed in the newborn. Macular edema was registered in 3 cases (0.62 %) against the background of gestational diabetes mellitus.

Conclusion. Comparative analysis has shown the presence of correlations between signs of hypertensive complications of pregnancy and changes in the organ of vision. The expansion of ophthalmological research may provide new markers-indicators for the differential diagnosis of hypertensive complications of pregnancy, assessment of the severity of the condition, dynamic monitoring and choice of management tactics for patients with hypertensive complications of pregnancy.

Keywords: hypertensive complications of pregnancy, preeclampsia, arterial hypertension, retinal angiopathy, macular edema, peripapillary edema

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The research methods corresponded to the ethical standards of the Bioethical Committee of Omsk State Medical University, developed in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association as amended in 2013, and the rules of clinical practice approved by Order No. 200n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 1 April 2016.

For citation: Barinov SV, Matnenko TYu, Chulovsky YuI, Kovaleva YuA, Voronkova MA. Ophthalmological disorders and laboratory and clinical indicators in women with hypertensive pregnancy complications. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):59–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.59>. EDN: <https://elibrary.ru/UFIQND>.

Список сокращений

- M** — среднее значение (*англ.* Mean)
N — количество наблюдений
 $p(r)$ — p -значение r -коэффициента корреляции Спирмена
 $p(t)$ — p -значение t -критерия Стьюдента
 $p(U)$ — p -значение U -критерия Манна — Уитни
 $p(\chi^2)$ — p -значение χ^2 -теста таблицы сопряженности
SD — стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation)
АГ — артериальная гипертензия
ГСД — гестационный сахарный диабет
ДАД — диастолическое артериальное давление
МНО — международное нормализованное отношение
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОКТА — ангио-оптическая когерентная томография
ПЭ — преэклампсия
САД — систолическое артериальное давление
ССС — сердечно-сосудистая система

Введение

В современной медицине достигнуты большие успехи по сохранению жизни и здоровья матери и ребенка, однако и сегодня основной задачей перинатального акушерства является снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Гипертензивные расстройства в период беременности встречаются в среднем с частотой около 10 %, в России их частота составляет 5–30 % [1]. Каждый год свыше 50 000 беременных женщин погибает в результате осложнений, связанных с артериальной гипертензией. За рубежом, в странах с высоким уровнем медицинской помощи, такие осложнения составляют 12–18 % случаев, являются второй причиной антенатальной и постнатальной патологии, при этом перинатальная смертность на фоне гипертензивных осложнений регистрируется в 20–25 % [2].

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное патологическое состояние, на которое приходится до 70 % случаев всех гипертензивных осложнений, — по-прежнему остается внезапно развивающимся, сложно прогнозируемым осложнением, несмотря на множество эпидемиологических исследований, научных разработок, совершенствование лабораторно-инструментальных методик для поиска его предикторов.

Гипертензивные расстройства приводят к изменениям стенок сосудов. Непосредственно наблюдать изменения диаметра, хода сосудов дает возможность исследование глазного дна — офтальмоскопия. Метод впервые описан Г. Гельмгольцем в 1851 г. В 1855 г. А. Грефе впервые описан альбуминурический ретинит как проявление гипертензивных осложнений у беременной. Офтальмологические данные при обследовании пациентки с гипертензивными осложнениями беременности могут послужить предупреждению развития грозных осложнений. Консультация офтальмолога является обязательной даже при физиологической беременности и, в соответствии с указаниями Минздрава России¹, должна быть выполнена не позднее 14 дней с момента постановки на учет. В отечественной акушерской

¹ Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ М-ва здравоохранения РФ от 20 окт. 2020 г. № 1130н. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант». URL: <https://clck.ru/3B8hhy> (дата обращения: 19.01.2024).

практике при гипертензивных осложнениях консультация офтальмолога также обязательна. Такой подход вполне оправдан: с одной стороны, он позволяет вовремя выявить возможные офтальмологические осложнения гипертензивных расстройств беременности, например кровоизлияние в сетчатку и (или) ее отек, с другой — наблюдение сосудов глазного дна, сетчатки, зрительного нерва в динамике может дать дополнительную информацию для верной тактики ведения пациенток.

Цель работы — изучить связи офтальмологических нарушений и лабораторно-клинических показателей у женщин с гипертензивными осложнениями беременности.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование в перинатальном центре Областной клинической больницы (Омск) за период с 2017 по 2022 г., в ходе которого проанализировано 573 случая.

Критерий включения пациенток — наличие одной из представленных ниже патологий (по Международной классификация болезней 10-го пересмотра):

- O11 — Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией;
- O12 — Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии;
- O13 — Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии;
- O14 — Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией.

Методы проведения исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета Омского государственного медицинского университета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, с поправками 2013 г. и правилами надлежащей клинической практики в России¹.

Акушерский диагноз выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России 2021 г.² Все пациентки прошли стандартное общеклиническое и акушерское обследования, необходимый комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, обследованы терапевтом и офтальмологом. Для проведения сравнительного анализа все пациентки с гипертензивными осложнениями разделены на 3 группы:

- беременные с гипертензивными осложнениями без признаков ПЭ — 376 пациенток;
- беременные с умеренной ПЭ — 125 пациенток;
- беременные с тяжелой ПЭ — 55 пациенток.

Проанализированы стандартные лабораторно-клинические показатели, включая систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), международное нормализованное отношение (МНО), исследуемые у рассматриваемой категории пациенток, а также офтальмологические признаки (состояние сетчатки, диска зрительного нерва, относительного калибра артерий). В представленных результатах для разных показателей указано разное количество наблюдений (*N*), т. к. не во всех медицинских картах отмечались все показатели. В процедуры сравнения включены только пациенты, имеющие непустые значения показателей.

¹ Об утверждении правил надлежащей клинической практики : приказ М-ва здравоохранения РФ от 1 апр. 2016 г. № 200н // Контур.Норматив. URL: <https://clck.ru/3BF24J> (дата обращения: 19.01.2024).

² Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Ассоц. анестезиологов-реаниматологов ; Ассоц. акушер. анестезиологов-реаниматологов. URL: <https://clck.ru/3BBNHD> (дата обращения: 19.01.2024).

Данные, подготовленные для анализа в формате *xlsx* загружались в среду R¹. Обработка данных и анализ выполнялись с помощью скриптов в среде R. Для непрерывных нормально распределенных переменных вычислялись среднее значение (*англ.* Mean, *M*), стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation, *SD*), при сравнении двух групп определялось *p*-значение *t*-критерия Стьюдента ($p(t)$). Для непрерывных ненормально распределенных переменных вычислялись медиана (*англ.* Median, *Me*), 1 и 3 квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 , Q_3), при сравнении групп использовался *U*-критерий Манна — Уитни и его *p*-значение ($p(U)$). Если сравниваемые переменные являлись порядковыми или числовыми, для каждой пары таких переменных вычислялся *r*-коэффициент корреляции Спирмена и его *p*-значение ($p(r)$). Для выявления связей между категориальными переменными использовался χ^2 -тест соответствующей таблицы сопряженности и его *p*-значение ($p(\chi^2)$). Если для некоторых ячеек таблицы ожидаемая частота <5, то использовалась поправка Йейтса на непрерывность. Для демонстрации связи бинарных показателей с другими бинарными показателями использовался метод анализа соответствий (*англ.* Correspondence Analysis).

Результаты

Возраст пациенток варьировал от 15 до 50 лет. Структура возрастных характеристик представлена в табл. 1.

Таблица 1

Возраст пациенток в группах исследования		
Группа	N	M (SD), лет
Все	553	31,81 (6,56)
ПЭ отсутствует	373	32,70 (6,27)
Умеренная ПЭ	125	30,35 (6,81)
Тяжелая ПЭ	55	29,09 (6,68)

Проанализирована корреляционная связь между возрастом и степенью тяжести ПЭ. Получена отрицательная корреляция ($r(p) = -0,19$ ($<0,001$)), пациентки с диагнозом «тяжелая ПЭ» оказались моложе. Выполнен анализ состояния сосудов глазного дна по результатам офтальмоскопии в зависимости от гипертензивных осложнений беременности (табл. 2).

Таблица 2

Относительный диаметр артерий при офтальмоскопии в группах исследования		
Группа	N	Me (Q_1 ; Q_3)
Все	419	1,7 (1,7; 2,0)
ПЭ отсутствует	276	1,7 (1,7; 2,0)
Умеренная ПЭ	96	1,6 (1,7; 2,0)
Тяжелая ПЭ	47	1,6 (1,6; 1,7)

Выполнен анализ корреляции между степенью ПЭ и относительным диаметром артерий глазного дна. Установлена обратная корреляционная связь между относительным диаметром артерий и степенью тяжести ПЭ ($r(p) = -0,21$ ($<0,001$)). Изменения сосудов описываются как ангиопатия сосудов сетчатки, следовательно, гипертензивные состояния

¹ The R Project for Statistical Computing. URL: <https://www.r-project.org> (date of access: 19.01.2024).

сопровождаются ангиопатией сетчатки, при усугублении состояния артерии суживаются. Чем выше степень ПЭ, тем меньший относительный диаметр артерии выявляется. Помимо ангиопатии сетчатки, которая у некоторых авторов описывается как 100 % явление при ПЭ [3, 4], гипертензивные осложнения беременности могут сопровождать кровоизлияния в сетчатку, непроходимость сосудов сетчатки, ватообразные отложения, отеки сетчатки (макулы и перипапиллярно) и диска зрительного нерва¹. В исследуемой когорте пациенток перипапиллярный отек выявлен в 9 случаях.

Выполнено сравнение значений САД, ДАД, МНО (офтальмологические осложнения ПЭ могут носить геморрагический характер, развитие перипапиллярного отека сопряжено с венозным стазом), оценки новорожденного по шкале Апгар и срока родов в группах с наличием и без перипапиллярного отека (табл. 3).

Таблица 3

Результаты сравнения групп исследования пациенток по наличию перипапиллярного отека

Показатель	Перипапиллярный отек				$p(U)$
	отсутствует		присутствует		
	N	$Me(Q_1; Q_3)$	N	$Me(Q_1; Q_3)$	
САД, мм рт. ст.	389	130 (120; 140)	8	163,5 (145; 177,75)	0,003
ДАД, мм рт. ст.	377	80 (80; 90)	7	100 (85; 115,5)	0,010
МНО, ед.	331	0,96 (0,91; 1,06)	7	1,1 (0,97; 1,11)	0,033
Сроки родов, дни	460	266 (252; 276)	8	250,25 (232,75; 252,00)	0,004
Апгар, баллы	294	7 (7; 8)	5	6 (5; 6)	0,002

В результате проведенного анализа установлено, что при наличии перипапиллярного отека САД и ДАД, а также МНО имеют достоверно более высокие значения, чем у пациенток с ПЭ при отсутствии отека сетчатки вокруг диска зрительного нерва. При наличии перипапиллярного отека наблюдались более ранние сроки родов, средняя оценка новорожденного по Апгар была ниже, чем при отсутствии отека. Выполнены сравнения изменений глазного дна и ряда характеристик ПЭ, в т. ч. патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) (табл. 4).

Таблица 4

Результаты сравнений изменений глазного дна и некоторых общих клинических характеристик в группах исследования, n (%)

Признак	ПЭ		p(χ ²)
	отсутствует (N = 376)	присутствует (N = 180)	
Глазное дно — ангиопатия	181 (48,1)	119 (66,1)	<0,001
Отек макулы	3 (0,8)	7 (3,9)	0,026
Способ родоразрешения — кесарево сечение	126 (33,5)	131 (72,8)	<0,001
Гестационная пиелокаликоэктазия	22 (5,9)	23 (12,8)	0,005
Протеинурия, вызванная беременностью	142 (37,8)	104 (57,8)	<0,001
Отеки	102 (27,1)	8 (4,4)	<0,001
ССС — АГ	182 (48,4)	57 (31,7)	<0,001
Энцефалопатия	7 (1,9)	17 (9,4)	<0,001

¹ Preeclampsia/eclampsia associated retinopathy / F. Y. Chau, M. C. Pimentel, N. Bhagat, J. I. Lim // EyeWiki. URL: <https://clck.ru/3BBb5o> (date of access: 19.01.2024).

Имеются статистически значимые положительная связь между степенью ПЭ и наличием перипапиллярного отека, ангиопатии глазного дна, гестационной пиелокаликоэктазии, протеинурии, вызванной беременностью, отеков, отека макулы, энцефалопатии; отрицательная связь между степенью преэклампсии и наличием отеков, заболеваний ССС, АГ. Кесарево сечение чаще является выбором способа родоразрешения при ПЭ, из всех случаев кесарева сечения 51 % составили случаи ПЭ. Проанализировано состояние сосудов глазного дна у пациенток с наличием перипапиллярного отека (табл. 5).

Таблица 5

**Состояние сосудов у беременных с гипертензивными осложнениями
на фоне перипапиллярного отека, n (%)**

Сосуды глазного дна	Перипапиллярный отек		p (χ^2)
	отсутствует (N = 474)	присутствует (N = 9)	
Ангиопатия	291 (61,4)	9 (100)	0,044
Нормального калибра	183 (38,6)	0 (0)	

Имеется статистически значимая положительная связь между наличием перипапиллярного отека и ангиопатии глазного дна, развитие отека вокруг диска зрительного нерва сопровождается явлениями ангиопатии.

В представленном исследовании макулярный отек зарегистрирован в 3 случаях (0,62 %), он сочетался с гестационным сахарным диабетом (ГСД), хронической артериальной гипертензией (I стадии — в одном случае, II — в двух), ПЭ установлена в одном случае. Выполнен сравнительный анализ офтальмологических нарушений и некоторых клинических признаков у жительниц села и города (табл. 6).

Таблица 6

**Сравнительный анализ офтальмологических нарушений
и некоторых клинических признаков у городских и сельских жительниц, n (%)**

Наличие заболевания	Город (N = 168)	Село (N = 390)	p (χ^2)
Ангиопатия	81 (48,2)	225 (57,7)	0,039
Паритет $\geq$ третьи роды	31 (18,5)	130 (33,3)	<0,001
ГСД	61 (36,3)	88 (22,8)	0,001
Гестационная пиелокаликоэктазия	5 (2,98)	40 (10,8)	0,004

Из таблицы 6 следует, что для проживающих в городе показатели ангиопатии, гестационной пиелокаликоэктазии, паритет были ниже, а ГСД встречался чаще. Связь бинарных (принимающих только два значения) офтальмологических показателей с другими бинарными показателями можно проиллюстрировать на биплот-графике (рис.), для которого имеется положительная связь, если угол, исходящий из центра координат и соединяющий офтальмологический и другой показатели, острый.

Двумерный график охватывает всего 87 % разброса всех исследуемых данных. Нарушение предметного зрения в большей степени связано с наличием гестационных АГ и пиелокаликоэктазии, проживанием в сельской местности, в большей степени для работающих, наличием ГСД, способ родоразрешения — кесарево сечение. Нарушения, затрагивающие глаз, веки, глазное дно и макулу, в большей степени связаны с болезнями органов дыхания

и наличием отеков. Нарушения в виде изменения глазного дна чаще связаны с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, в частности наличием АГ.

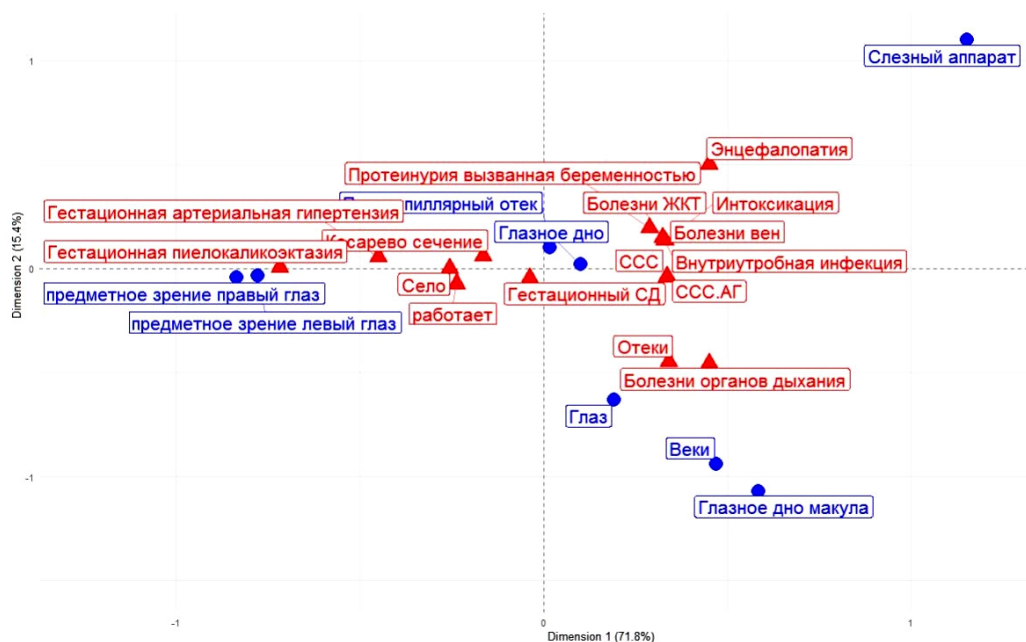


Рис. Анализ соответствия офтальмологических нарушений с другими клиническими признаками

Обсуждение

Существует утверждение, что риски ПЭ увеличиваются вместе с возрастом беременной женщины [5, 6]. При анализе группы гипертензивных осложнений установлено, что пациентки с ПЭ были моложе, чем пациентки с АГ без признаков ПЭ, в группе ПЭ с увеличением возраста степень ПЭ чаще была умеренной. К настоящему моменту выполнено большое количество эпидемиологических исследований по выделению факторов развития ПЭ, где одним из факторов риска указывается возраст пациентки старше 35 лет (в российских исследованиях [7–10]) и >40 лет (по данным Американского колледжа акушеров-гинекологов (*англ.* American College of Obstetricians and Gynecologists) [11, 12]).

В представленном исследовании средний возраст пациенток с гипертензивными осложнениями беременности в целом составил 31,8 года, при умеренной ПЭ — 30,3 года, тяжелой ПЭ — 29 лет. Полученные результаты соотносятся с возрастными характеристиками, представленными в исследовании Л. Йе и др. (*англ.* Ye L et al.) в 2020 г. в Китае [13]. Пациентки с тяжелой ПЭ были моложе. Данные свидетельствуют о том, что молодой возраст пациентки не может быть поводом к ослаблению внимания, настороженности по ПЭ. В рассматриваемом исследовании в 67 % случаев выявлена ангиопатия сосудов сетчатки в виде сужения артерий, выявлена корреляционная связь между диаметром артерий и тяжестью ПЭ, при усугублении состояния артерии суживаются.

Ряд исследователей указывает на 100 % поражение органа зрения различной степени выраженности при гипертензивных осложнениях беременности [14–16]. Небольшое количество осложнений на глазном дне объясняется, с одной стороны, высокой квалификацией акушерской службы, своевременно оказывающей помощь представленной группе пациен-

ток, в литературе описаны изменения глаз в виде кровоизлияний в сетчатку, ватообразных очагов, отслойки сетчатки, отека диска зрительного нерва [3, 4], также могут определяться периферическая неоваскуляризация сетчатки, неоваскуляризация сосудистой оболочки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, двусторонняя ретинопатия, подобная ретинопатии Пурчера, артериальная и венозная окклюзия сетчатки, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, с другой — ограниченными возможностями офтальмолога, кабинет которого оснащен оборудованием, согласно приказу Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 902 н (прил. 6)¹, сводящим деятельность врача к выполнению офтальмоскопии.

В современной офтальмологии существуют высокотехнологичные методики (например, оптическая когерентная томография (ОКТ), ангио-оптическая когерентная томография (ОКТА)), позволяющие выявлять ранние признаки гипертензивных осложнений органа зрения, такие как разрывы, отслойка пигментного эпителия, нарушения кровообращения в сосудистой оболочке, неоваскуляризация [17, 18]. Отек диска зрительного нерва является неврологическим симптомом, представляющим опасность; вместе с головной болью, нарушением зрения указан в клинических рекомендациях Минздрава России по ПЭ, упомянутых выше. В настоящем исследовании не выявлено отека зрительного нерва, однако в 9 случаях определялся перипапиллярный отек, в 3 случаях — отек макулы. Последний выступил в этой работе в роли признака тяжелой сопутствующей патологии — ГСД, — т. к. зарегистрирован не всегда на фоне ПЭ.

Перипапиллярный отек — симптом, характеризующийся наличием отека сетчатки вокруг диска зрительного нерва. В офтальмологии перипапиллярный отек сопровождает ряд заболеваний, таких как тромбоз центральной вены сетчатки, непроходимость центральной артерии сетчатки, отслойка сетчатки, диабетическая ретинопатия [20, 21].

Общим патогенетическим механизмом для развития перипапиллярного отека является сосудистая дисфункция, ишемия, венозный стаз.

В доступной литературе представлено недостаточно указаний на изолированный перипапиллярный отек, мало уделено внимания патогенетическим механизмам его развития. В 2020 г. выполнено исследование микрососудистых нарушений у пациентов с сахарным диабетом без общепринятых клинических признаков диабетической ретинопатии — в результате установлено, что ОКТА выявила микрососудистые нарушения в 40 % глаз пациентов с сахарным диабетом без офтальмоскопически обнаруживаемых изменений диабетического характера на глазном дне [20], что объясняет развитие отека макулы при гипертензивных осложнениях беременности у части пациенток без проявления других офтальмологических признаков диабетических изменений.

С. Н. Даниличевым и др. в 2013 г. описан перипапиллярный отек у всех космонавтов, выполнявших космические полеты, в первые сутки после полета и исчезающий к 3–4 суткам без дополнительной терапии, до 7 суток сохранялось расширение слепого пятна по данным кампиметрии при отсутствии жалоб на снижение зрения, отмечено расширение вен сетчатки, что объясняется перераспределением крови преимущественно в краниальной части организма в условиях невесомости². В представленной работе перипапиллярный отек

¹ Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты : приказ М-ва здравоохранения РФ от 12 нояб. 2012 г. № 902н // Контур.Норматив. URL: <https://clck.ru/3BBXs7> (дата обращения: 19.01.2024).

² Войтулевич Л. В., Даниличев С. Н. К вопросу о перспективе исследования изменений зрительного нерва у человека после длительных космических полетов // Научные чтения памяти К. Э. Циолковского. 2013. URL: <https://clck.ru/3BBdcT> (дата обращения: 19.01.2024).

сопровождался ангиопатией в 100 % случаев. Этот симптом сочетался с наличием отеков, гестационной пиелокаликоэктазией, ГСД, что подтверждает тезис о развитии ПЭ на фоне сопутствующей соматической патологии.

За последние годы зарубежными авторами выполнено несколько работ по оценке толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки во время и после беременности у пациенток с ПЭ или эклампсией с использованием HD-ОКТ (высокого разрешения), ОКТА [22–25].

Это первые исследования, которые продемонстрировали изменения в микрососудистой структуре сетчатки даже без признаков ретинопатии при офтальмоскопическом исследовании. В рамках нашей работы выявлено, что ангиопатия сетчатки, перипапиллярный и макулярный отеки находятся в корреляционной зависимости от тяжести гипертензивных осложнений беременности. Возможные механизмы этих изменений включают в себя гормональные изменения, повреждение эндотелия, гипоперфузионную ишемию или отек и сопутствующие системные сосудистые заболевания [3], которые требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, расширение диагностического поиска с использованием всех достижений современной офтальмологии может дать дополнительные сведения о патогенетических механизмах развития ПЭ, новые маркеры-индикаторы для дифференциальной диагностики гипертензивных осложнений беременности, оценки тяжести состояния, динамического наблюдения и выбора тактики ведения пациенток. Проведенный сравнительный анализ показал наличие корреляционных связей между признаками гипертензивных осложнений беременности и изменениями органа зрения. Несмотря на обязательные консультации офтальмолога в отечественной акушерской практике, результаты исследований не оказывают существенного влияния на тактику ведения исследованной группы пациенток, что требует модернизации подходов к офтальмологическому объему обследований и делает перспективными научные исследования в этом направлении.

Список источников | References

1. Balushkina AA, Tyutyunnik VL, Kan NE, Kharchenko DK, Boris DA. Prognosis and laboratory diagnostics of hypertensive disorders during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):89–94. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ivtrvm>.
2. Rudakova IS, Shifman EM, Tikhova GP, Pylaeva NYu. Hypertensive disorders during pregnancy as a risk factor for premature placental abruption. Meta-analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;2(2):6–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20230216>.
3. Nagy ZZ. Review of the ophthalmic symptoms of preeclampsia. *Developments in Health Sciences*. 2020;3(1):21–23. DOI: <https://doi.org/10.1556/2066.2020.00005>.
4. Xinyi He, Yimei Ji, Meiting Yu, Yuhua T. Choriorretinal alterations induced by preeclampsia. *Journal of Ophthalmology*. 2021;2021:8847001. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8847001>.
5. Muminova KT, Hodzhaeva ZS, Shmakov RG. Specifics of pregnancy in patients with hypertensive disorders. *Doctor.Ru*. 2019;11(166):14–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21>.
6. Ankudinov NO, Martirosyan SV, Salimova IV, Sitnikov AE, Sitnikov FA. Hypertensive disorders during pregnancy. Technologies of remote monitoring of patients' health. *Clinical Analysis in Obstetrics, Gynecology and Reproductology*. 2022;1(2):11–16. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/cadezu>.
7. Belotserkovtseva LD, Ivannikov SE, Borisova TD. The influence of the mother's age on the course and outcomes of pregnancy at the first birth (single-center study). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(4):48–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104148>.

8. Ivanov II, Lyashenko EN, Romyantseva ZS, Asanova LD, Kumelsky ED. Clinical features of pregnancy, the childbirth, the post-natal period and the state of newborn in different age groups of women. *Tauride Medical-Biological Bulletin*. 2017;20(2–2):41–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zfiycp>.
9. Chulkov VS, Martynov AI, Kokorin VA. Arterial hypertension in pregnant women: Debatable issues of national and international recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):46–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4181>.
10. Shelukhin AP, Baev OR, Krasny AM. Comparison of the course and outcomes of pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;1:41–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.248>.
11. Chulkov VS, Syundyukova EG, Chulkov VS, Tarasova OA, Romanyugo GD. Hypertensive disorders during pregnancy and the risk of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(12):97–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212412197>.
12. Chappell LC, Tucker KL, Galal U, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, et al. Effect of self-monitoring of blood pressure on blood pressure control in pregnant individuals with chronic or gestational hypertension: The BUMP 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(17):1666–1678. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4726>.
13. Ye L, Shi MD, Zhang YP, Zhang JS, Zhu CR, Zhou R. Risk factors and pregnancy outcomes associated with retinopathy in patients presenting with severe preeclampsia: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2020;99(11):e19349. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019349>.
14. Lee CS, Choi EY, Lee M, Kim H, Chung H. Serous retinal detachment in preeclampsia and malignant hypertension. *Eye*. 2019;33(11):1707–1714. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0461-8>.
15. Soma-Pillay P, Pillay R, Wong TY, Makin JD, Pattinson RC. The effect of pre-eclampsia on retinal microvascular caliber at delivery and post-partum. *Obstetric Medicine*. 2018;11(3):116–120. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753495X17745727>.
16. Brussé IA, van den Berg CB, Duvekot JJ, Cipolla MJ, Steegers EAP, Visser GH. Visual evoked potentials in women with and without preeclampsia during pregnancy and postpartum. *Journal of Hypertension*. 2018;36(2):319–325. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001521>.
17. Poon LC, Magee LA, Verlohren S, Shennan A, von Dadelszen P, Sheiner E, et al. A literature review and the best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;154(S1):3–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13763>.
18. Sibony PA, Kupersmith MJ, Kardon RH. Optical coherence tomography neuro-toolbox for the diagnosis and management of papilledema, optic disc edema, and pseudopapilledema. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2021;41(1):77–92. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001078>.
19. Yang JY, Wang Q, Yan YN, Zhou WJ, Wang YX, Wu SL, et al. Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020;258(3):513–520. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04590-x>.
20. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R, Al-Sheikh M, Keane PA, Egan CA, et al. Peripapillary pachychoroid syndrome. *Retina*. 2018;38(9):1652–1667. DOI: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001907>.
21. Kabardina EV, Shurygina IP. Modern ideas about retinal vein thrombosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(1):187–195. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-187-195>.
22. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: Long-term consequences for mother and child. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2020;318(6):F1315–F1326. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>.
23. Tok A, Beyoğlu A. Antenatal and postpartum comparison of HD-OCT findings of macula, retinal nerve fiber layer, ganglion cell density between severe preeclampsia patients and healthy pregnant woman. *Hypertension in Pregnancy*. 2020;39(3):252–259. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1758938>.
24. Ciloglu E, Okcu NT, Dogan NÇ. Optical coherence tomography angiography findings in preeclampsia. *Eye*. 2019;33(12):1946–1951. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0531-y>.
25. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A review. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(1):e1–e15. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14851>.

Информация об авторах

Сергей Владимирович Баринов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Татьяна Юрьевна Матненко  — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: tm501@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0859-5435>

Юрий Игоревич Чуловский — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-6880>

Юлия Анатольевна Ковалёва — заведующий акушерским отделением патологии беременности перинатального центра, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: kovalevajulia71@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3689-1357>

Мария Анатольевна Воронкова — офтальмолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей перинатального центра, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: ustyuzhanina_mar@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6286-262X>

Information about the authors

Sergey V. Barinov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Tatyana Yu. Matnenko  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: tm501@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0859-5435>

Yuri I. Chulovsky — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-6880>

Yulia A. Kovaleva — Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: kovalevajulia71@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3689-1357>

Maria A. Voronkova — Ophthalmologist of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: ustyuzhanina_mar@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6286-262X>

Рукопись получена: 17 января 2024. Одобрена после рецензирования: 14 марта 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 17 January 2024. Revised: 14 March 2024. Accepted: 27 May 2024.

УДК 616-089.5-083.94::617-089.844

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.71><https://elibrary.ru/USRQCT>

Comparison of General Anesthesia and Spinal Anesthesia on Hemodynamic Stability in Patients Undergoing Hernia Repair

Adnan Abdul Adheem Kadhim, Haider Ahmed Jalab Salem Al-Khikani✉, Qasim Muhammad Hamza, Yass Khudair Habib, Muhammad Mohsen Hussein, Hassan Taqi Muhammad

Al-Taff University College, Karbala, Iraq

✉ hider.ahmed.j@gmail.com

Abstract

Introduction. The issue of choosing the optimal anesthesia that is least dangerous to the patient's life is still the main concern of the workers in the anesthesia and intensive care department, including techniques, medications, plans, and instructions followed in order to choose the best anesthesia. It can also be said that spinal anesthesia is the best and most standard anesthesia for those who repair hernia.

The aim of the study — learn about obtaining and verifying hemodynamic stability in patients undergoing hernia repair under anesthesia.

Materials and methods. An accurate and recent study of patients attending Al-Hussein Medical City and Al-Hasan Hospital in the city of Karbala. We included 100 patients who underwent a herniotomy, were divided into two groups on the types of general and spinal anesthesia. Fifty patients received general anesthesia and 50 patients received spinal anesthesia. Data related to the patient's age, weight, change in blood pressure and pulse rate were analyzed. The study analyzed patients aged 20–90, dividing them into two groups: general anesthesia (GA) and spinal anesthesia (SA), for careful follow-up before, during, and after operations.

Results. We show that it is also more stable in SA which is about 56 % in comparison to GA which is about 40 % but increased blood pressure is more in GA which was 32 % and 24 % in SA, but decreased blood pressure is also more in GA which was 28 % and in SA was 20 %. In this study, as shown, there is more stability in heart rate, which is 56 % in SA but in GA it is 32 % and the increase in heart rate was 34 % in SA but was 60 % in GA. The decreased heart rate was 10 % in SA and about 8 % in GA and the effect of SA is more stable.

Conclusions. We found spinal anesthesia was more than general anesthesia in stability of blood pressure and heart rate and minimum or normal.

Keywords: general anesthesia, spinal anesthesia, hemodynamic stability, hernia repair

Conflicts of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The authors received official permission to conduct the study in all the hospitals mentioned in the work. Patients have agreed to participate in the study.

For citation: Kadhim AAA, Al-Khikani HAJ, Hamza QM, Habib YK, Hussein MM, Muhammad HT. Comparison of general anesthesia and spinal anesthesia on hemodynamic stability in patients undergoing hernia repair. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):71–78. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.71>. EDN: <https://elibrary.ru/USRQCT>.

Сравнение влияния общей и спинальной анестезии на гемодинамическую стабильность у пациентов, перенесших герниопластику

Аднан Абдул Адим Кадим, Хайдер Ахмед Джалаб Салем Аль-Хикани✉, Касим Мухаммед Хамза, Ясс Кудейр Хабиб, Мухаммед Мосен Хуссейн, Хасан Таки Мухаммед

Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак

✉ hider.ahmed.j@gmail.com

Аннотация

Введение. Выбор наименее опасной для жизни пациента анестезиологической тактики, включая методику, препараты, планы и инструкции, по-прежнему остается главным аспектом в работе анестезиологов-реаниматологов. Вопрос использования общей или спинальной анестезии является важным при лечении грыжи.

Цель исследования — сравнить влияние общей и спинальной анестезии (ОА и СА) на гемодинамическую стабильность у пациентов, перенесших герниопластику.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование (до, во время и после операции) включено 100 пациентов 20–90 лет, посещавших медицинский городок Аль-Хусейн и больницу Аль-Хасан в Кербеле (Ирак) и перенесших герниопластику. Пациенты разделены на две группы: 50 — ОА; 50 — СА. Анализировались следующие данные: возраст, вес, изменения артериального давления и частоты пульса.

Результаты. Выявлено, что при СА гемодинамическая стабильность составляет около 56 %, при ОА — около 40 %; повышенное и пониженное артериального давления чаще встречается при ОА (32 % и 28 %), чем при СА (24 % и 20 %). Более стабильная частота сердечных сокращений наблюдается при СА (56 %), нежели при ОА (32 %): увеличение этого показателя при ОА и СА наблюдалось в 60 % и 34 % случаев соответственно; снижение — при СА и ОА встречалось в 10 % и около 8 % случаев. При этом определено, что эффект при СА более стабилен.

Выводы. СА превосходила ОА по стабильности артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также минимальному или нормальному уровню.

Ключевые слова: общая анестезия, спинальная анестезия, гемодинамическая стабильность, герниопластика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Авторы получили официальное разрешение на проведение исследования во всех упомянутых в работе больницах. От пациентов получено согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Сравнение влияния общей и спинальной анестезии на гемодинамическую стабильность у пациентов, перенесших герниопластику / А. А. А. Кадим, Х. А. Д. С. Аль-Хикани, К. М. Хамза [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 71–78. [На англ.]. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.71>. EDN: <https://elibrary.ru/USRQCT>.

© Kadhim A. A., Al-Khikani H. A. J. S., Hamza Q. M., Habib Y. K., Hussein M. M., Muhammad H. T., 2024

© Кадим А. А., Аль-Хикани Х. А. Дж. С., Хамза К. М., Хабиб Я. К., Хуссейн М. М., Мухаммед Х. Т., 2024

Introduction

Hernia treatment plans come with a number of difficulties, including postoperative analgesic medication and anesthesia for the process. Open inguinal hernia repair involves the use of both spinal and general anesthetic procedures [1]. Although there is little information on the long-term

effects of persistent hypertension in children, it is known that children with hypertension have end-organ damage and are at risk of hypertension into adulthood [2]. Hypertension is a major risk factor for stroke, coronary artery disease, and kidney damage in adults. Monitoring for the American Society of Anesthesiologists standard involves keeping an eye on the patient's temperature, circulation, breathing, and oxygenation. It is necessary to use a second pulse oximeter to measure pre- and post-ductal oxygen saturation in addition to routine monitoring. The onset of a gradient between the pre- and post-ductal oxygen saturations may signal pulmonary hypertension exacerbation [3]. Propofol lowers systemic vascular resistance, myocardial contractility, and preload to lower arterial blood pressure. Extremes in age, heart dysfunction, and higher dosages all increase the severity of these consequences. Injection pain and infrequent thrombophlebitis About 58 % of injectable users of propofol report experiencing pain (4). While most patients' blood pressure should return to normal several months prior to surgery, modest to severe diastolic or systolic hypertension does not raise the risk of anesthesia. Acute management of mild to moderate elevations shouldn't be done in the days leading up to surgery. Increased operating risk is associated with higher blood pressure increases, which need to be carefully managed prior to surgery [5]. Many hernia repair techniques, including Shouldice, Darning, Modified Bassini, Lichtenstein mesh repair, and the more recent laparoscopic repair, have been published since Bassini published his original description of inguinal hernia repair in 1887. Laparoscopic and Lichtenstein mesh repair are becoming more and more popular in recent times because they are linked to a quick return to normal activities and low recurrence rates [6]. The two main factors contributing to maternal morbidity and death from general anesthesia are pulmonary aspiration of stomach contents and unsuccessful endotracheal intubation. Patients with additional risk factors that make them more susceptible to aspiration should also receive intravenous ranitidine 50 mg or metoclopramide 10 mg, or both, 1 to 2 hours prior to the induction of general anesthesia. These risk factors include morbid obesity, symptoms of gastroesophageal reflux, a potentially difficult airway, or emergency surgical delivery without an elective fasting period. All patients should receive antacid prophylaxis against aspiration pneumonia with sodium citrate 30 mL, 30 to 45 minutes prior to induction. Omeprazole 40 mg used orally as a premedication [7]. Propofol primary cardiovascular action is a reduction in arterial blood pressure brought on by a decrease in cardiac contractility, preload, and systemic vascular resistance (the inhibition of sympathetic vasoconstrictor activity). Following induction, hypotension is typically reversed by the stimulation that comes with intubation and laryngoscopy. Propofol-induced hypotension is linked to several factors, such as large dosages, fast injections, and advanced age. The typical arterial baroreflexes response to hypotension is significantly impaired by propofol [8]. Comparing sevoflurane with isoflurane was shown to be inappropriate for single vital-capacity breath inhalational induction in 67 adults when it came to either sevoflurane or isoflurane mixed with 67 % nitrous oxide [9]. In 68 unplanned children ages 1–3 undergoing adenoidectomy, the hemodynamic responses to halothane induction and maintenance of anesthesia were compared with those of sevoflurane [10]. Not all surgeries are given the same three options for anesthetic as the open groin hernia treatment. The ideal anesthetic technique must satisfy a number of requirements. It must be straightforward, low postoperative morbidity, and as safe as feasible. It needs to be affordable, ensure a speedy recovery without adverse effects following surgery, and provide the patient with a painless procedure [11].

The aim of the study. The failure to achieve circulatory stability for patients suffering from hernia repair under general and spinal anesthesia is what prompted us to provide clear solutions to avoid this problem and prevent all complications that reduce morbidity and mortality.

Materials and methods

In this study, we take 100 patients make herniectomy operation which divided into two groups of 50 subjects each (50 general anesthesia and 50 spinal anesthesia), A data analysis was done regarding the age of patient, weight, change in blood pressers and pulse rate. In this study the patients were selected from 20-years-old to 90-years-old, then divided into two groups. After obtaining all approvals, we went to the hospitals where samples were collected and worked. We took official approvals within the health institutions and hospitals from 1 October 2023 to 31 March 2024. The patients was divided two groups the general anesthesia group GA and the second group spinal anesthesia group SA. We also took the age and weight determined by the anesthesia staff, which can be calculated and calculated to formulate the ideal weight for which the medications are estimated. After that, we listed the things that can be monitored well in the operating room and divided them into three periods before and during the operation. The operation, after the operation, and the nature of the patient, as the information that we collected was blood pressure and the variables that accompany it, such as high or low pressure, the heart rate as well, and the accompanying highs and lows, and MAP, which is that the patient went into one of the shocks from lack of fluids or cardiac shocks, etc. Similar to that, as well as the ECG, and here we very carefully monitor the work of the heart throughout the operation and the performance of its function, and whether there are tests before the operation or electronic monitoring on the Montring device during the operation or a routine examination after the operation. Inhaled anesthetics the Minimum alveolar concentration inhaled anesthetic amount that in 50 % of individuals stops movement in response to a standardized stimulus (such as surgical area). Because it replicates brain partial pressure, enables potency comparisons among drugs, and offers a benchmark for experimental assessments. Spinal anesthesia provides an alternative to general anesthesia. Although a spinal anesthetic prevents pain during surgery by numbing the lower body, those who have received one might remain conscious during the procedure. Most surgeries performed below the waist can be performed under a spinal anesthetic. An anesthetist administers a spinal anesthetic. Propofol has the greatest effect on systemic blood pressure when compared to other induction medicines; this is due to substantial vasodilation in both arterial and venous circulations, which leads to decreases in preload and afterload. This effect on systemic blood pressure is particularly significant with age, in individuals with low intravascular fluid capacity, and after a fast injection. Because the hypotensive effects are amplified by the suppression of the usual baroreflexes response, vasodilation causes only a little rise in heart rate.

Results

In this study as show in Table 1 in Distribution of patients to the change in Blood Pressure. A blood pressure we show the is also more stable in SA which about 56 % in compare to GA which is about 40 % but increase blood pressure is more in GA which was (32 %) and (24 %) in SA, but decrease blood pressure is also more in GA which was (28 %) and in SA was (20 %).

Table 1

Distribution of patients according to the change in Blood Pressure, *n* (%)

Group	Increase in HR	Remain	Decrease in HR
GA, <i>n</i> = 50	30 (60)	16 (32)	4 (8)
SA, <i>n</i> = 50	17 (34)	28 (56)	5 (10)
Total, <i>n</i> = 100	47 (47)	44 (44)	9 (9)

In this study as show in Table 2 Distribution of patients to the change in Heart rate, is more stability in heart rate which is 56 % in SA but in GA is 32 % and increase heart rate was 34 % in SA

but was 60 % in GA, and the percentage of decrease heart rate was 10 % in SA and about 8 % in GA and the effect of SA is more stable.

Table 2

Distribution of patients according to the change in Heart rate

Group	Increase in Blood Pressure	Remain	Decrease in Blood Pressure
GA, $n = 50$	16 (32)	20 (40)	14 (28)
SA, $n = 50$	12 (24)	28 (56)	10 (20)
Total, $n = 100$	28 (28)	48 (48)	24 (24)

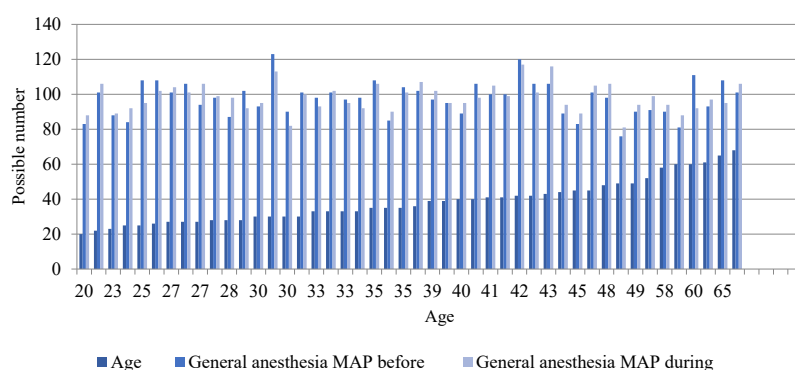


Fig. 1. The relationship between age GA and Mean Arterial Pressure GA

We show the is also more stable in SA which is about 56 % in comparison to GA which is about 40 %. Without treatment, but increase blood pressure is more in GA which was (32 %) and (24 %) in SA, but decrease blood pressure is also more in GA which was (28 %) and in SA was (20 %).

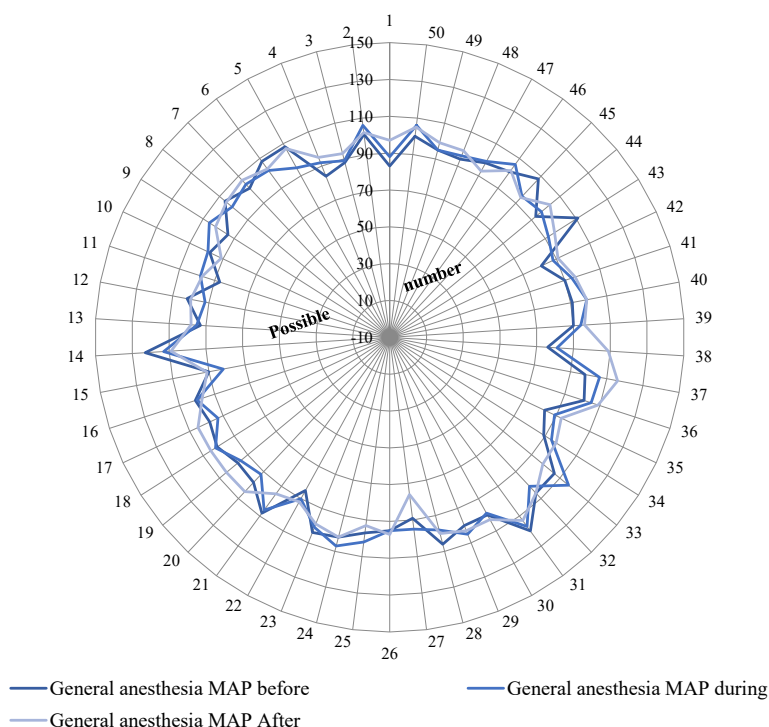


Fig. 2. The Relationship Mean Arterial Pressure GA

Blood pressure is also more stable in SA which about 56 % in compare to GA which is about 40 % but increase blood pressure is more in GA which was (32 %), but decrease blood pressure is also more in GA which was (28 %).

Discussion

Courtney J. Balentine et al. Inguinal hernia repair is the most common general surgery procedure in the United States 15–20 % of these procedures are performed under general anesthesia, whereas the remaining 80 % are performed under local anesthesia. Based on a study titled Using Local Anesthesia for Inguinal Hernia Repair Reduces Complications in Older Patients, we hypothesized that the advantages of local anesthesia over general anesthesia for inguinal hernia repair would increase with age [15]. Bay-Nielsen and H. Kehlet Anesthesia and post-operative morbidity after elective groin hernia repair is a nationwide study that was conducted. Randomized studies indicate that after groin hernia repair, regional anesthesia has the highest morbidity and local infiltration anesthesia has the lowest morbidity. The mortality rate within 30 days of the elective groin hernia repair procedure was 0.12 %, and patients who died within a week of the procedure were disproportionately more likely to have received regional anesthesia [16]. Anthony Rodgers et al. study entitled Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia results from overview of randomized trials, Neuraxial blocking lowers major problems such as postoperative mortality. Further investigation is necessary to ascertain the extent of some of these benefits, as well as whether they are exclusively attributable to the avoidance of general anesthesia, all-cause mortality, DVT, pulmonary embolism, myocardial infarction, transfusion needs, pneumonia, other infections, respiratory depression, and renal failure [17]. David L. Reich et al. study entitled Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia found that severe hypotension after induction of anesthesia is quite typical, and it's more common in the 5–10 minute late post induction interval than it is in other times. In conclusion, it is prudent to consider alternatives to using propofol to induce anesthesia in patients older than 50 years of age with ASA physical status $\geq$ III, 9 % of patients experienced clinically significant hypotension in the period 0–10 minutes after anesthetic induction in common clinical practice [18]. Al-Khikani et al. Owners of this research study a comparison between general and spinal anesthesia in the effect on hemodynamic stability in patients Undergoing hernia repair, Due to research showing that spinal anesthesia is more stable than general anesthetic, potential issues may arise but the cardiovascular system is unaffected, and the advantage must be increased by accurate and exact work rather than reliance. It's critical to track and fix blood circulation deviations from its intended course.

Conclusions

We found a very noticeable increase in heart rate in general anesthesia, while spinal anesthesia was more stable, Mean arterial pressure (MAP). We found a very noticeable increase in arterial pressure in general anesthesia, while spinal anesthesia was more stable, Blood pressure (PB). We found a very noticeable increase in pressure in general anesthesia, while spinal anesthesia was more stable. Achieving hemodynamic stability is crucial for balancing the supply and demand of oxygen in the heart. To achieve an identical objective, many agents and methods may be employed, Includes fentanyl plus isoflurane, sevoflurane, or propofol, Through a variety of mechanisms, volatile anesthetics exert cardio-protective effects [12]. The science and training are in line with the American Heart Association Guidelines Update for CPR and Emergency Cardiovascular Care, The American Heart Association's BLS course is recommended for healthcare professionals and other

staff members who need to learn how to perform CPR and other basic cardiovascular life support procedures in a variety of scenarios [13]. A significant portion of individuals receiving general anesthesia are susceptible to the common occurrence of intraoperative hypotension (IH). Significant postoperative sequelae, including as renal failure, cardiac damage, and even higher mortality, are associated with the incidence of IH [14].

References

1. Callesen T. Inguinal hernia repair: Anaesthesia, pain and convalescence. *Danish Medical Bulletin*. 2003;50(3):203–218. PMID: <https://pubmed.gov/13677240>.
2. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh R. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(2):CD008117. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008117.pub2>.
3. Aglio LS, Urman RD (eds.). *Anesthesiology: Clinical case reviews*. Cham: Springer; 2017. XV, 493 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50141-3>.
4. Forkin KT, Nemergut EC. Miller's Anesthesia, 8th Edition. *Anesthesiology*. 2016;124(4):977–978. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001020>.
5. Wolfsthal SD. Is blood pressure control necessary before surgery? *Medical Clinics of North America*. 1993;77(2):349–363. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30256-5](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30256-5).
6. Mabula JB, Chalya PL. Surgical management of inguinal hernias at Bugando Medical Centre in northwestern Tanzania: Our experiences in a resource-limited setting. *BMC Research Notes*. 2012;5:585. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-585>.
7. Aitkenhead AR, Moppett I, Thompson J (eds.). *Smith and Aitkenhead's textbook of anaesthesia*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2013. 928 p.
8. Mackey DC, Wasnick JD, Butterworth JF. *Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology*. 6th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 1408 p.
9. Ti LK, Pua HL, Lee TL. Single vital capacity inhalational anaesthetic induction in adults — isoflurane vs sevoflurane. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1998;45(10):949–953. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03012302>.
10. Aronson JK (ed.). *Meyler's side effects of drugs used in anesthesia*. Amsterdam: Elsevier Science; 2009. 320 p.
11. LeBlanc KA, Kingsnorth A, Sanders DL. *Management of abdominal hernias*. Cham: Springer; 2018. XXV, 541 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-63251-3>.
12. Kaplan JA, Augoustides JGT, Manecke GR, Maus T, Reich DL (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: In cardiac and noncardiac surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 1280 p.
13. Pardo M (ed.). *Miller's basics of anesthesia*. Elsevier Health Sciences; 2022. 944 p.
14. Benes J, Simanova A, Tovarnicka T, Sevcikova S, Kletecka J, Zatloukal J, et al. Continuous non-invasive monitoring improves blood pressure stability in upright position: Randomized controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2015;29(1):11–17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-014-9586-2>.
15. Balentine CJ, Meier J, Berger M, Reisch J, Cullum M, Lee SC, et al. Using local anesthesia for inguinal hernia repair reduces complications in older patients. *Journal of Surgical Research: Clinical and Laboratory Investigation*. 2021;258:64–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.08.054>.
16. Bay-Nielsen M, Kehlet H. Anaesthesia and post-operative morbidity after elective groin hernia repair: A nation-wide study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):169–174. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01514.x>.
17. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7275.1493>.
18. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(3):622–628. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000175214.38450.91>.

Information about the authors

Adnan Abdul Adheem Kadhim — General Surgery Specialty, Academic Professor of the Department of Anesthesia and Intensive Care Technologies, Al-Taff University College, Karbala, Iraq.

E-mail: Adnan.AI-HusseiniQ111@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2271-3675>

Haider Ahmed Jalab Salem Al-Khikani✉ — Bachelor of Anesthesia and Intensive Care Technology, Al-Taff University College, Karbala, Iraq.

E-mail: hider.ahmed.j@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5416-1498>

Qasim Muhammad Hamza — Bachelor of Anesthesia and Intensive Care Technology, Al-Taff University College, Karbala, Iraq.

E-mail: alabrahmyq9@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6948-4305>

Yass Khudair Habib — Bachelor of Anesthesia and Intensive Care Technology, Al-Taff University College, Karbala, Iraq.

E-mail: yaskhdyr862@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5622-5338>

Muhammad Mohsen Hussein — Bachelor of Anesthesia and Intensive Care Technology, Al-Taff University College, Karbala, Iraq.

E-mail: hfg8037@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1286-8431>

Hassan Taqi Muhammad — Bachelor of Anesthesia and Intensive Care Technology, Al-Taff University College, Karbala, Iraq.

E-mail: hasangghh54321@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5768-3805>

Информация об авторах

Аднан Абдул Адим Кадим — специалист по общей хирургии, академический профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак.

E-mail: Adnan.Al-HusseiniQ111@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2271-3675>

Хайдер Ахмед Джалаб Салем Аль-Хикани✉ — бакалавр анестезиологии и реаниматологии, Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак.

E-mail: hider.ahmed.j@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5416-1498>

Касим Мухаммед Хамза — бакалавр анестезиологии и реаниматологии, Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак.

E-mail: alabrahmyq9@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6948-4305>

Ясс Кудейр Хабиб — бакалавр анестезиологии и реаниматологии, Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак.

E-mail: yaskhdyr862@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5622-5338>

Мухаммед Мосен Хуссейн — бакалавр анестезиологии и реаниматологии, Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак.

E-mail: hfg8037@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1286-8431>

Хасан Таки Мухаммед — бакалавр анестезиологии и реаниматологии, Университетский колледж Аль-Тафф, Кербела, Ирак.

E-mail: hasangghh54321@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5768-3805>

Received: 3 May 2024. Revised: 23 May 2024. Accepted: 27 May 2024.

Рукопись получена: 3 мая 2024. Одобрена после рецензирования: 23 мая 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

УДК 616.33-002.44:616.33-006.6]-079.4

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.79><https://elibrary.ru/VULGFW>

Трудности дифференциальной диагностики язвенной болезни и злокачественных новообразований желудка

Екатерина Александровна Степина[✉], Наталья Викторовна Овчинникова,
Анастасия Александровна Четина, Ольга Витальевна Хлынова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

✉ kati.aleksa@yandex.ru

Аннотация

Введение. Рак желудка представляет собой серьезную проблему современной медицины и является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний в мире, находясь на четвертом месте среди причин смертности от онкологических заболеваний. Большинство пациентов обращается за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, как следствие, летальность в течение первого года после установления диагноза составляет около 50 %.

Описание. Представлен случай клинического наблюдения пациента с диагностированной перстневидноклеточной карциномой желудка. В ходе описания выделены ключевые аспекты, требующие внимания при определении факторов риска, тактики обследования и ведения пациента с подозрением на злокачественное заболевание желудка.

Обсуждение. Клиницисту важно помнить, что инфильтративно-язвенные формы рака характеризуются стертой клинической картиной и нередко замаскированы под сопутствующей патологией. Дополнительную сложность представляет проведение дифференциальной диагностики инфильтративной формы рака желудка и язвенной болезни. Только комплексное обследование, включающее в себя клинические, лабораторные, инструментальные исследования, в т. ч. проведение морфологической оценки биоптатов из краев язвы, имеет решающее значение в своевременном установлении диагноза злокачественного заболевания желудка.

Выводы. Обнаружение заболевания на начальных стадиях позволяет не только значительно повысить шансы пациента на полное излечение, но и проводить терапию с помощью максимально щадящих методов. Проведение дифференциальной диагностики между язвенной болезнью и инфильтративным раком желудка представляет особую сложность. Только комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов способствует раннему установлению верного диагноза и, как следствие, своевременному проведенному хирургическому лечению.

Ключевые слова: язвенная болезнь, перстневидноклеточная карцинома, факторы риска, дифференциальная диагностика, тактика ведения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Пациентом заполнено информированное добровольное согласие на публикацию.

Для цитирования: Трудности дифференциальной диагностики язвенной болезни и злокачественных новообразований желудка / Е. А. Степина, Н. В. Овчинникова, А. А. Четина, О. В. Хлынова // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.79>. EDN: <https://elibrary.ru/VULGFW>.

Difficulties of Differential Diagnosis of Peptic Ulcer and Stomach Cancer

Ekaterina A. Stepina✉, Natalja V. Ovchinnikova, Anastasia A. Chetina, Olga V. Khlynova

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

✉ kati.aleksa@yandex.ru

Abstract

Introduction. Stomach cancer is a serious problem of modern medicine and is one of the most common malignant diseases in the world, being in fourth place among the causes of death from cancer. Most patients seek medical help in the late stages of the disease and, as a result, mortality during the first year after diagnosis is about 50 %.

Description. A case of clinical observation of a patient with diagnosed ring-cell carcinoma of the stomach is presented. In the course of the description, key aspects that require attention in determining risk factors, examination tactics and management of a patient with suspected malignant gastric disease are highlighted.

Conclusions. Detection of the disease in the early stages allows not only to significantly increase the patient's chances of a complete cure, but also to carry out therapy using the most gentle methods. The differential diagnosis of peptic ulcer disease and infiltrative gastric cancer is particularly difficult. Comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination of patients contributes to the early establishment of a correct diagnosis and, as a result, timely surgical treatment.

Keywords: peptic ulcer disease, ring-cell carcinoma, risk factors, differential diagnosis, management tactics

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Informed voluntary consent for publication was completed by the patient.

For citation: Stepina EA, Ovchinnikova NV, Chetina AA, Khlynova OV. Difficulties of differential diagnosis of peptic ulcer and stomach cancer. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):79–87. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.79>. EDN: <https://elibrary.ru/VULGFW>.

© Степина Е. А., Овчинникова Н. В., Четина А. А., Хлынова О. В., 2024

© Stepina E. A., Ovchinnikova N. V., Chetina A. A., Khlynova O. V., 2024

Введение

Рак желудка (РЖ) представляет собой серьезную проблему современной медицины и является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний в мире, находясь на четвертом месте среди причин смертности от онкологических заболеваний [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, в России ежегодно регистрируется 37 тыс. новых случаев этого заболевания [3]. Очевидно, что эффективность успешного лечения злокачественных образований желудка зависит от их ранней диагностики. Однако большинство пациентов обращается за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, как следствие, летальность в течение первого года после установления диагноза составляет около 50 %, а пятилетняя выживаемость, несмотря на проведение радикальных оперативных вмешательств, не превышает 15–30 % [1]. Длительный латентный период со стертой клинической симптоматикой объясняет позднюю обращаемость пациентов за медицинской помощью.

Считается, что фоном для развития РЖ является длительно текущий воспалительный процесс слизистой желудка (хронический гастрит), ассоциированный с инфекцией

Helicobacter pylori (*H. pylori*). Согласно каскаду Correa, развитие РЖ осуществляется путем прогрессирования предраковых изменений слизистой оболочки, таких как атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия, основным этиологическим фактором развития которой считают *H. pylori* [4]. Механизмы канцерогенеза, ассоциированного с *H. pylori*, хорошо изучены и связаны со способностью бактерии вызывать выраженный инфильтративный гастрит с пролиферацией интерстициальных клеток. Экстрацеллюлярная уреазы, продуцируемая микроорганизмом, расщепляет мочевины с образованием аммиака, повышает концентрацию свободных радикалов, активизирует процессы перекисного окисления липидов и увеличивает индивидуальный пожизненный риск возникновения РЖ на 2 %. Результаты исследований, проведенных в Японии и Великобритании, свидетельствуют о том, что до 90 % всех случаев болезни среди пациентов моложе 40 лет обусловлены *H. pylori* инфекцией [5, 6]. В России распространенность инфекции составляет 78,5 %. В недавнем исследовании Р.И. Хлыновой и др. установлено, что распространенность инфекции *H. pylori* в Уральском федеральном округе среди первично обследуемых пациентов составляет 46,9 %, при этом в 24,9 % случаев диагностирован хронический атрофический гастрит [7].

Кроме того, доказано, что дополнительными факторами риска развития заболевания являются мужской пол, возраст старше 45 лет, курение и употребление алкоголя [8]. Особенности питания, а именно нерегулярные приемы пищи, диета с высоким содержанием животных жиров, соли, пряностей, а также употребление пережаренной и маринованной пищи, играют немаловажную роль в развитии и прогнозировании РЖ [9, 10]. Раздражающий эффект на слизистую оболочку желудка слишком горячей или острой пищи, консервированных продуктов запускает хронические воспалительные процессы с элементами пролиферации, метаплазии и дисплазии, а затем и РЖ [8, 11]. Во многих исследованиях доказана роль семейного анамнеза карциномы желудка, особенно при наличии заболевания среди родственников первой линии. При этом установлено, что наличие злокачественных заболеваний желудка у близких родственников повышает риск и предраковых заболеваний, включая атрофию желудка [10, 12].

Малигнизация рецидивирующих язв желудка, согласно литературным данным, невелика и встречается у 5–10 % пациентов. Одновременное выявление язвы и рака наблюдается еще реже — в 2–3 % случаев [13]. Особую трудность для диагностики и дифференциальной диагностики представляют первично-язвенные и инфильтративно-язвенные формы рака. Нередко в клинической практике случаи своевременно нераспознанного инфильтративно-язвенного РЖ ошибочно принимают за малигнизацию язвы. Длительное существование язв, особенно при их продолжительном рубцевании, сопряжено с возникновением серьезных ошибок в трактовке результатов морфологического исследования ввиду сложности в дифференцировке регенераторных пролифераций и раковых изменений. Число диагностических ошибок может достигать 15–25 % при эндоскопическом исследовании с биопсией зло- и доброкачественных язв желудка, особенно когда число биоптатов не превышает двух, — в подобном случае отсутствие в них опухолевых клеток не исключает диагноз РЖ [14].

Описание клинического случая

Пациент Ш., 54 года, поступил в гастроэнтерологическое отделение Орден «Знак Почета» Пермской краевой клинической больницы (ПМКБ) с жалобами на чувство тяжести в эпигастриальной области, возникающее сразу после приема пищи, отрыжку воздухом, «тухлым», похудение на 10 кг за 6 месяцев.

Пациент длительное время курит по 10 сигарет в день, умеренно употребляет алкоголь, имеет отягощенную наследственность по язвенной болезни.

Из анамнеза известно, что в августе 2023 г. впервые отметил боли в эпигастриальной области ноющего характера, усиливающиеся после приема пищи, изжогу. Для купирования болевого синдрома неоднократно принимал препарат «Найз» с непродолжительным положительным эффектом. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) по месту жительства от 26 августа 2023 г. — в желудке большое количество жидкости с остатками пищи (осмотр слизистой затруднен, выполнена частичная санация), на доступных осмотру участках слизистая в своде и теле желудка отечна, гиперемирована, в антральном отделе с цепочками язв и эрозий разных размеров до 2,5 см в диаметре с фибрином и вкраплениями гематина. Привратник и луковица двенадцатиперстной кишки (ЛДПК) сильно отечны, деформированы из-за наличия язвенных и эрозивных дефектов, ЛДПК не проходима для эндоскопа. Ввиду наличия выраженной дуоденальной непроходимости и наличия большого количества пищевых масс в желудке от выполнения биопсии слизистой оболочки желудка в амбулаторных условиях было решено отказаться. Серологическое исследование на инфекцию *H. pylori*: иммуноглобулин G (англ. Immunoglobulin G, IgG) — 3,1 Ед/мл.

Пациент амбулаторно осмотрен гастроэнтерологом. На основании жалоб и данных обследования выставлен диагноз — язвенная болезнь желудка с локализацией в области антрального отдела, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*, впервые выявленная; язвенная болезнь ЛДПК, впервые выявленная. Проведена эрадикационная терапия первой линии (тройная стандартная терапия с висмута трикалия дицитратом) курсом 14 дней: эзомепразол («Нексиум») 20 мг — утром за 30 мин. до еды и 20 мг на ночь; амоксициллин 1 000 мг — 2 раза в день; кларитромицин 500 мг — 2 раза в день; висмута трикалия дицитрат 120 мг — 2 таблетки 2 раза в день. Далее рекомендовано продолжить прием препарата «Нексиум» и висмута трикалия дицитрата в течение 1 мес. На фоне проводимого лечения состояние пациента с отрицательной динамикой, появляется отрыжка «тухлым», тяжесть в эпигастрии после приема пищи, снижение аппетита. В общеклиническом анализе крови наблюдается гипохромная анемия легкой степени (эритроциты — $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин (англ. Hemoglobin, Hb) — 118 г/л, цветовой показатель — 24,7 пг). При рентгеноскопии желудка и ДПК с барием: желудок в синусе сужен, складки слизистой грубо перестроены, отечны, перистальтика ослаблена, первоначальной эвакуации в ДПК нет. Через 10 мин.: 1/3 объема бария в ДПК и тонкой кишке, грубая деформация и сужение антрального отдела желудка и ЛДПК, определяется наличие язвенной ниши по большой кривизне. При повторном ФГДС от 15 сентября 2023 г.: в желудке большое количество жидкости с остатками пищи (последний прием пищи за 10 ч. до исследования), эндоскопическая картина без динамики от 26 августа 2023 г.

В связи с отсутствием положительной динамики на фоне эрадикационной терапии первой линии рекомендовано лечение в условиях гастроэнтерологического отделения ПМКБ. 18 сентября 2023 г. пациент самостоятельно обращается в приемное отделение хирургии ПМКБ с жалобами на тяжесть, периодически возникающие боли в эпигастрии (визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) — 2 балла), тошноту, отсутствие аппетита. Осмотрен хирургом, данных за острую хирургическую патологию на момент осмотра не выявлено, рекомендовано плановое лечение в гастроэнтерологическом отделении. 3 октября 2023 г. госпитализирован в отделение гастроэнтерологии ПМКБ для дообследования и уточнения диагноза.

На момент поступления в стационар обращает на себя внимание легкая железодефицитная анемия: Нb — 122 г/л, ферритин — 5 мкг/л, железо сывороточное — 6 мкмоль/л. Онкомаркеры РЭА и СА 72-4, СА 19-9, АФП находились в пределах референтных значений¹. Серологическое исследование на инфекцию *H. pylori*: IgG — 2,1 Ед/мл.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием от 4 октября 2023 г.: определяется значительное циркулярное утолщение стенок желудка (до 23 мм) на протяжении 8 см с распространением на привратник и ЛДПК, неровными бугристыми контурами (изъязвлениями) и активным накоплением контрастного вещества, утолщенная стенка желудка интимно прилежит к головке поджелудочной железы, в окружающей парагастральной клетчатке и малом сальнике обнаружены увеличенные лимфатические узлы до 3–6 мм. Таким образом, на основании данных КТ, картина наиболее характерна для опухоли выходного отдела желудка.

Для морфологической оценки опухоли принято решение повторить ФГДС. Ввиду выраженного нарушения эвакуаторной функции желудка и застоя пищи более 10 ч. пациенту предложено воздержаться от приема пищи в течение суток до исследования. 10 октября 2023 г. при повторном ФГДС обнаружено циркулярное сужение антрального отдела желудка за счет инфильтративно-язвенного процесса с обширными плоскими язвами, выполнена биопсия. Результаты патологоанатомического исследования биопсийного материала подтвердили злокачественную опухоль желудка — перстневидноклеточная (дискогезивная) карцинома.

Таким образом, через 2 мес. после дебюта первых клинических проявлений пациенту установлен диагноз — перстневидно-клеточный рак выходного отдела желудка T3NxMx; субкомпенсированный стеноз выходного отдела желудка.

Пациент переведен в хирургическое отделение ПККБ, где на врачебном консилиуме принято решение выполнить хирургический этап лечения в следующем объеме: лапаротомия, ревизия брюшной полости, субтотальная резекция желудка с большим и малым сальником, лимфодиссекцией в объеме D2. 17 октября 2023 г. произведены верхняя срединная лапаротомия, субтотальная резекция желудка с большим и малым сальником, наложен впередиободочный гастроэнтероанастомоз на длинной петле с брауновским соустьем. Ближайший послеоперационный период на фоне антибактериальной и симптоматической терапии протекал гладко. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением без признаков воспаления, швы сняты на 10 день. По данным гистологического исследования операционного материала подтвержден диагноз — перстневидно-клеточная карцинома выходного отдела желудка T3N0Mx, стадия II B. 25 октября 2023 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение хирургом и онкологом по месту жительства.

Обсуждение

Инфильтративно-язвенные формы рака составляют 60–80 % всех опухолей желудка и являются наиболее сложными для диагностики и дифференциальной диагностики [15]. Клинические симптомы, наблюдаемые при заболевании, неспецифичны и нередко замаскированы под сопутствующей патологией. В большинстве случаев пациенты отмечают симптомы диспепсии или боль в эпигастрии [16]. Отсутствие типичной клинической картины язвенной болезни у пациента при первичном обращении за медицинской помощью, нали-

¹ РЭА — раково-эмбриональный антиген. АФП — альфа-фетопроtein.

чие множественных язвенных дефектов антрального отдела желудка и ЛДПК с нарушением гастральной эвакуации, а также неэффективность проводимой консервативной терапии, включающей ингибиторы протонной помпы и препараты висмута, ставят диагноз «язвенная болезнь» под сомнение. Однако следует учитывать, что способность язвы рубцеваться на фоне антисекреторной терапии не только не исключает злокачественный процесс, а нередко способствует его поздней диагностике из-за распространения нормальной слизистой желудка на опухолевую ткань при заживлении.

В представленном клиническом случае у пациента имелись факторы риска развития заболевания, такие как мужской пол, возраст старше 45 лет, курение и употребление алкоголя в анамнезе, а также инфицирование *H. pylori*. Первичная и вторичная профилактики включают в себя основные мероприятия по предупреждению развития РЖ. Первичная профилактика заболевания заключается в выявлении и устранении модифицируемых факторов риска, воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Именно врачу первичного амбулаторного звена отводится основная роль в проведении первичной профилактики и эффективного скрининга факторов риска онкологических заболеваний. Вторичная профилактика направлена на раннее выявление предраковых состояний или злокачественного новообразования [17], при этом важно помнить о «симптомах тревоги». У пациента имелись снижение массы тела, развитие анемии, что позволило заподозрить наличие РЖ, провести полноценное обследование и своевременное хирургическое лечение.

Стандарт обследования пациентов с подозрением на РЖ, согласно современным клиническим рекомендациям, включает в себя исследование общего (клинического) и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, а также инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование, КТ, магнитно-резонансная томография брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, для выявления метастазов опухоли [18]. Морфологическое исследование биоптатов из краев язвы имеет решающее значение в подтверждении диагноза злокачественного заболевания желудка. Забор не менее шести кусочков из разных участков язвенного дефекта рекомендуется для повышения качества дифференциальной диагностики. Однако лишь в 68–96 % исследований, даже при множественной биопсии, удается выявить очаги малигнизированных язв и интраэпителиальных неоплазий [19].

На прогноз больных РЖ влияют многие факторы, прежде всего размер опухоли, стадия заболевания, наличие метастатических процессов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазов, а также общее соматическое состояние пациента [20]. Согласно рекомендациям Японской ассоциации по РЖ, субтотальная резекция является стандартной операцией при лечении заболевания на ранней стадии — соответствующее оперативное вмешательство было выполнено пациенту [21]. В настоящее время в качестве альтернативы традиционным оперативным вмешательствам при ранних формах заболевания рассматривается эндоскопическая подслизистая диссекция. Такая методика позволяет проводить удаление достаточного объема пораженной слизистой оболочки желудка с низкой частотой развития осложнений в виде кровотечений и перфораций. При этом пятилетняя выживаемость пациентов достигает 99 %, а частота рецидивов не превышает 1 % [22].

При ранних стадиях РЖ пятилетняя выживаемость после оперативного лечения достигает 85–95 %. На более поздних стадиях пятилетняя выживаемость значительно снижается и составляет не более 20–35 %. Наиболее благоприятные результаты оперативного лечения могут быть получены только при ранних формах заболевания (поражении слизи-

стой оболочки и подслизистого слоя) и проведении своевременного оперативного вмешательства с расширенной лимфаденэктомией [19, 23]. Исходя из вышеизложенного, прогноз у пациента расценен как относительно благоприятный с учетом выявления заболевания на ранней стадии и отсутствия отдаленных метастазов.

Таким образом, своевременное выявление РЖ является актуальной и до сих пор не до конца решенной проблемой современной медицины, от своевременности разрешения которой зависит не только выбор метода лечения, в т. ч. хирургического, но и судьба пациента.

Выводы

Описанный клинический случай затрагивает актуальную проблему — диагностику инфильтративно-язвенного РЖ, протекающего «под маской» язвенной болезни. Обнаружение заболевания на ранних стадиях позволяет не только значительно повысить шансы пациента на полное излечение, но и проводить терапию с помощью максимально щадящих методов. Особую сложность представляет проведение дифференциальной диагностики язвенной болезни и инфильтративного РЖ. Только комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов способствует раннему установлению верного диагноза и, как следствие, своевременному проведению хирургического лечения.

Список источников | References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(1):7–33. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21654>. Erratum in: *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(4):359. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21669>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(4):313. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21609>.
3. Axel EM. Gastrointestinal cancer statistics. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(3):5–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>.
4. Xi J, Li Y, Zhang H, Bai Z. Dynamic variations of the gastric microbiota: Key therapeutic points in the reversal of Correa's cascade. *International Journal of Cancer*. 2023;152(6):1069–1084. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34264>.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
6. Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, Ogibenina ES. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for gastrointestinal cancer. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(11):105–111. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/Profmed202124111105>.
7. Khlynova RI, Khromtsova OM, Khlinov IB, Berdnikov RB, Petrov VM, Moroz GA, et al. Results of a study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-associated diseases in the Ural Federal District. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):14–22. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22>.
8. Baranovskiy AY, Tsvetkova TL. Risk factors of gastric cancer as a basis for the development of a prognostic questionnaire for the register of patients with precancerous gastroduodenal diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):29–38. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-29-38>.
9. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>.
10. Cai Q, Zhu C, Yuan Y, Feng Q, Feng Y, Hao Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: A nationwide multicentre study. *Gut*. 2019;68(9):1576–1587. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317556>.
11. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Katai H, Kodera Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2013;16:1–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-012-0163-4>.

12. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al. Family history of gastric cancer: A correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*. 2006;9:9–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-005-0350-7>.
13. Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, Korolev MP, Andreev DN, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
14. Thomopoulos KC, Melachrinou MP, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Margaritis VG, Vagianos CE, et al. Gastric ulcers and risk for cancer. Is follow-up necessary for all gastric ulcers? *International Journal of Clinical Practice*. 2004;58(7):675–677. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2004.00021.x>.
15. Zogot SR, Akberov RF, Tukhbatullin MG, Aliyeva IM. Integrated use of radiological investigation techniques in the differential diagnostics of gastric ulceration. *Practical Medicine*. 2014;(3):130–134. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/skaxcl>.
16. Dekhnich NN, Lazebnik LB, Tryapishko AA, Elistratov ND, Rzhvetsseva ED, Evstaf'eva NV, et al. Early clinical and pathophysiological manifestations of gastric cancer at the outpatient clinic stage (The "RADIUS" study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7):62–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-62-68>.
17. Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Topical issues of prevention of stomach cancer: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):358–364. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201922>.
18. Besova NS, Kalinin AE, Nered SN, Triakin AA, Gamaiunov SV, Kozlov NA, et al. Gastric cancer: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):541–571. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201239>.
19. Kononov AV. Interpretation of the concept of dysplasia/intra-epithelial neoplasia in international classifications of tumors of the digestive tract. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2005;67(6):44–48. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gytzhx>.
20. Orman S, Cayci HM. Gastric cancer: Factors affecting survival. *Acta Chirurgica Belgica*. 2019;119(1):24–30. DOI: <https://doi.org/10.1080/00015458.2018.1453437>.
21. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1–19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0622-4>.
22. Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Omata M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with special reference to validation for curability criteria. *Endoscopy*. 2009;41(2):118–122. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119452>.
23. Plaksin SA, Shchyotkina IN, Artmeladze RA. Long-term results of surgical treatment of cancer of the esophagus and cardiac stomach. *Perm Medical Journal*. 2011;28(4):39–42. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ohkfld>.

Информация об авторах

Екатерина Александровна Степина  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: kati.aleksa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-4026>

Наталья Викторовна Овчинникова — студент лечебного факультета, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: natashaovchinnikova01@gmail.com

Анастасия Александровна Четина — студент лечебного факультета, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: levushkach@mail.ru

Ольга Витальевна Хлынова — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Information about the authors

Ekaterina A. Stepina ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

E-mail: kati.aleksa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-4026>

Natalja V. Ovchinnikova — Specialist's Degree Student of the Faculty of General Medicine, Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

E-mail: natashaovchinnikova01@gmail.com

Anastasia A. Chetina — Specialist's Degree Student of the Faculty of General Medicine, Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

E-mail: levushkach@mail.ru

Olga V. Khlynova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Рукопись получена: 28 декабря 2023. Одобрена после рецензирования: 6 февраля 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 28 December 2023. Revised: 6 February 2024. Accepted: 27 May 2024.

УДК 616.127-002

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.88>

<https://elibrary.ru/WXCGFF>



Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентки с септическим миокардитом в послеродовом периоде

Илья Алексеевич Беляев✉, Олег Валерьевич Коркин,
Ольга Геннадьевна Малкова, Александр Львович Левит

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

✉ bel-ja@mail.ru

Аннотация

Введение. Септический миокардит — редко встречаемое заболевание (от 10 до 22 случаев на 100 000 человек), еще ниже частота его встречаемости у пациенток в период беременности и послеродовом периоде. Причиной смерти, как правило, являются острая сердечная недостаточность, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма или тромбоэмболии. Пациентки, переносящие инфекционный миокардит в послеродовом периоде, требуют массивной кардиотонической поддержки для сохранения необходимого сердечного выброса при сниженной сократительной функции миокарда, что ведет к увеличению потребности кардиомиоцитов в кислороде. Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) как метод механической поддержки левого желудочка позволяет частично или полностью заместить функцию сердца и, следовательно, беспрепятственно снизить дозы инотропных препаратов, улучшить доставку кислорода и способствовать тем самым скорейшему восстановлению функции сердца.

Цель работы — на примере клинического случая продемонстрировать эффективность ЭКМО в лечении пациентки с септическим миокардитом в раннем послеродовом периоде.

Материалы и методы. Пациентка 28 лет, данные выписки из медицинской карты на предыдущих этапах лечения и Свердловской областной клинической больницы № 1.

Результаты. После полного лабораторно-инструментального обследования у пациентки выявлен септический миокардит в сочетании с внегоспитальной полисегментарной пневмонией. На 3 сутки проводимого лечения состояние ухудшилось за счет прогрессирования сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностей. Инициирована процедура вено-артериальной ЭКМО.

Обсуждение. В течение шести суток проведения ЭКМО наблюдалась положительная динамика в состоянии пациентки: нормализация показателей эхокардиографии, плазменного уровня ферментов повреждения миокарда и натрийуретического пептида.

Заключение. ЭКМО как временный метод механической поддержки левого желудочка может успешно использоваться в послеродовом периоде у пациенток в критическом состоянии с септическим миокардитом.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, механическая поддержка левого желудочка, инфекционный миокардит, полисегментарная пневмония, острая сердечная недостаточность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Клинический случай соответствует нормам, изложенным в Хельсинкской декларации актуальной на момент написания работы версии (2013). Все описанные методики проведены в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Миокардиты» (2020). Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство не было получено в связи с тяжестью состояния пациентки; решение о начале проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации принято консилиумом трех врачей Свердловской областной клинической больницы № 1.

Для цитирования: Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентки с септическим миокардитом в послеродовом периоде / И. А. Беляев, О. В. Коркин, О. Г. Малкова, А. Л. Левит // Уральский

медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 88–97. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.88>. EDN: <https://elibrary.ru/WXCGFF>.

The Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient with Septic Myocarditis in the Postpartum Period

Ilya A. Belyaev[✉], Oleg V. Korkin, Olga G. Malkova, Alexander L. Levit

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

✉ bel-ja@mail.ru

Abstract

Introduction. Septic myocarditis is a rare disease (from 10 to 22 cases per 100 000 people). The cause of death is usually acute heart failure, hemodynamically significant cardiac arrhythmias, or thromboembolism. Patients in critical condition suffering from infectious myocarditis require massive cardiotoxic support to maintain the necessary cardiac output with reduced myocardial contractile function, which leads to an increase in the need for cardiomyocytes for oxygen and aggravates their damage. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) allows partial or complete replacement of cardiac function and reduces the dose of inotropic drugs, improve oxygen delivery and thereby contribute to the rapid restoration of cardiac function.

The purpose of this publication is to demonstrate in a clinical case the successful experience of ECMO in the treatment of a patient with septic myocarditis in the early postpartum period.

Materials and methods. A 28-year-old patient, data from medical records at the previous stages of treatment and at the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.

Results. On the third day of treatment, the patient's condition worsened due to the progression of cardiovascular and respiratory failure. A veno-arterial ECMO procedure was initiated, which lasted 6 days.

Discussion. Positive dynamics in the patient's condition were observed during six days of ECMO (normalization of echocardiography parameters, levels of cardiac enzymes and natriuretic peptide).

Conclusion. Veno-arterial ECMO as a temporary method of mechanical support of the left ventricle and prosthetic pulmonary function can be successfully used until their recovery in patients with septic myocarditis in the postpartum period.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation, mechanical left ventricular support, infectious myocarditis, polysegmental pneumonia, acute heart failure

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The clinical case complies with the standards set out in the Declaration of Helsinki (version dated 2013). All the described methods were carried out in accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Myocarditis" (2020). Informed voluntary consent to medical intervention was not obtained due to the severity of the patient's condition; the decision to initiate extracorporeal membrane oxygenation was made by a consultation of three doctors of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.

For citation: Belyaev IA, Korkin OV, Malkova OG, Levit AL. The use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with septic myocarditis in the postpartum period. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):88–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.88>. EDN: <https://elibrary.ru/WXCGFF>.

© Беляев И. А., Коркин О. В., Малкова О. Г., Левит А. Л., 2024

© Belyaev I. A., Korkin O. V., Malkova O. G., Levit A. L., 2024

Введение

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) как метод замещения функции легких и (или) сердца в настоящее время широко используется в интенсивной терапии

дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностей, когда искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и фармакотерапия неэффективны ввиду массивного объема поражения этих органов. В настоящее время существует масса модификаций и вариантов подключения экстракорпоральной поддержки, но ключевым является разделение этой методики на вено-венозную и вено-артериальную, потому как два этих варианта совершенно по-разному разрывают цепи патофизиологических процессов [1]. Впервые продленная ЭКМО (72 ч.) использована в 1971 г. Дж. Д. Хиллом и др. (англ. J. D. Hill et al.) у взрослого пациента с острым респираторным дистресс-синдромом вследствие политравмы [2]. Несмотря на то, что это был успешный случай применения, широкому распространению методики препятствовали определенные сложности ее использования, размеры оксигенатора и высокая частота осложнений, таких как гемолиз и тромбоз головки насоса [3]. В дальнейшем такая технология развивалась вместе с появлением новых биосовместимых материалов для полупроницаемых мембран оксигенаторов, глобальной компьютеризацией и совершенствованием технологий, направленных на защиту пациента от осложнений [4]. Интенсивное развитие ЭКМО получила в периоды пандемий гриппа H1N1 2009 г. [5] и коронавирусной инфекции 2019 г. [6] благодаря огромному количеству пациентов с дисфункцией легких, переживающих декомпенсированную гипоксемическую или гиперкарбическую дыхательную недостаточность, рефрактерную к традиционным методам лечения.

Наряду с временным замещением легких ЭКМО широко используется у пациентов с кардиальной патологией в качестве механической поддержки левого и (или) правого желудочков сердца. Одной из причин повреждения миокарда у этой группы пациентов может служить септический миокардит вирусной этиологии, сопровождающийся неишемическим некрозом и дегенерацией миоцитов, как следствие, систолической дисфункцией. Это заболевание наиболее часто встречается у людей среднего возраста, а его частота варьирует от 10 до 22 на 100 000 человек без гендерного преимущества [7]. Особую опасность септический миокардит представляет для пациенток в период беременности либо вскоре после родоразрешения, поскольку может выступать под маской перипартальной кардиомиопатии. Описаны случаи фульминантного течения миокардита у пациенток в перипартальном периоде, приводящего к летальному исходу в течение нескольких дней [8]. Вено-артериальная ЭКМО как метод механической поддержки миокарда — один из способов добиться восстановления функций сердца и легких при сочетании септического миокардита и вирусной пневмонии [9].

Цель работы — на примере клинического случая продемонстрировать эффективность ЭКМО в лечении пациентки с септическим миокардитом в раннем послеродовом периоде.

Материалы и методы

Использованы данные выписки районной больницы, а также медицинской карты из Свердловской областной клинической больницы № 1 с результатами инструментальных и лабораторных методов исследования, проводимых пациентке с вирусным миокардитом в период госпитализации (январь 2024 г.).

Результаты

Пациентка 1996 г.р. поступила в районную больницу с диагнозом — острая респираторная вирусная инфекция, ларинготрахеит, беременность 38–39 недель, головное предлежание, анемия легкой степени тяжести, недостаточность мышц тазового дна, зрелая шейка матки.

Основаниями для госпитализации послужили срок гестации, выраженные симптомы основного острого респираторного заболевания, проявляющиеся фебрильной лихорадкой, ринореей, осиплостью голоса. В течение нескольких часов пребывания в стационаре появились клинические признаки отслойки нормально расположенной плаценты. Принято решение о проведении экстренного родоразрешения путем кесарева сечения в условиях спинальной анестезии. В момент извлечения плода зафиксированы депрессия гемодинамики, нарушение сознания, остановка дыхания — начат комплекс сердечно-легочной реанимации. Через 2 мин. удалось восстановить эффективную гемодинамику, пациентка переведена на ИВЛ. Послеродовый период осложнился клиникой альвеолярного отека легких, сопровождавшегося выделением обильной розовой пенистой мокроты из эндотрахеальной трубки, гипоксемией, несмотря на ИВЛ с «жесткими» параметрами, нестабильной гемодинамикой, потребовавшей поддержки норадреналином в дозе 0,1–0,5 мкг/кг/мин. По данным рентгенографии органов грудной клетки у пациентки диагностирована внебольничная правосторонняя сегментарная пневмония. После относительной стабилизации состояния (АД — 110/70 мм рт. ст., ЧСС — 110 в мин., SpO_2 — 91 %¹) для дальнейшей диагностики и лечения реанимационной бригадой Территориального центра медицины катастроф (Екатеринбург) пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации Свердловской областной клинической больницы № 1. Транспортировка проведена без ухудшения состояния. При поступлении состояние пациентки тяжелое, что обусловлено сердечно-сосудистой и легочной недостаточностями, параметры гемодинамики прежние, пациентка седатирована, проводится ИВЛ.

Проведен диагностический поиск, ниже представлены наиболее значимые клинические данные.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Заключение — КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии в сочетании с отеком легких; двусторонний небольшой гидроторакс (рис. 1).

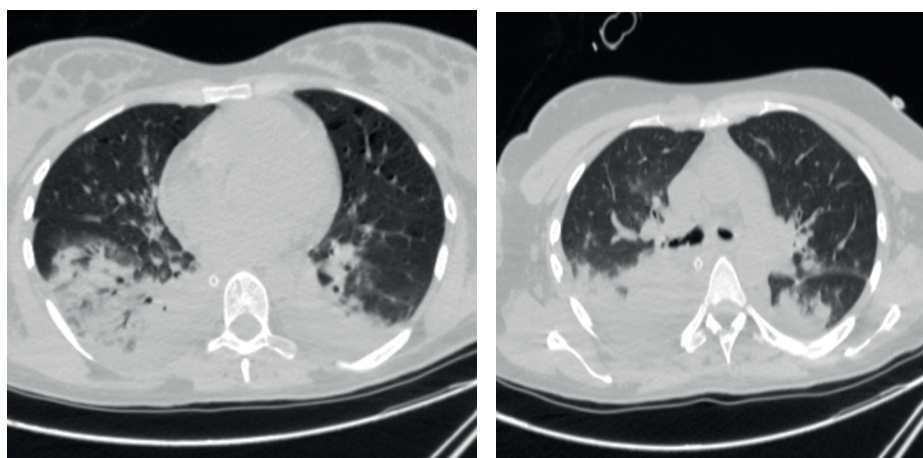


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки на двух уровнях

Фиброоптическая бронхоскопия. Заключение — диффузный геморрагический эндобронхит (вирусного генеза?).

¹ АД — артериальное давление. ЧСС — частота сердечных сокращений. SpO_2 — наочная сатурация.

Эхокардиография (ЭХО КГ). Заключение — снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка — 28 %, конечный диастолический объем левого желудочка — 165,0 мл); кинетика диффузно резко снижена; активна только задне-базальная стенка левого желудочка на базальном уровне; признаки систолической дисфункции правого желудочка.

Электрокардиография. Заключение — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 122 в мин.; диффузные изменения в миокарде.

УЗИ брюшной полости. Заключение — ультразвуковые признаки мелкого конкремента и взвеси в полости желчного пузыря; ультразвуковых признаков гемодинамически значимого нарушения кровотока и внутрипросветных образований по портальной вене на момент осмотра не выявлено.

Лабораторные данные:

- общий анализ крови при поступлении выявил лейкоцитоз ($14,4 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным нейтрофильным сдвигом (гранулоциты — $12,6 \times 10^9/\text{л}$), анемию средней степени тяжести (эритроциты — $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 85 г/л), гематокрит — 26,1 %;
- кислотно-щелочное состояние соответствовало респираторному алкалозу (рН — 7,5 усл. ед., pCO_2 — 34,0 мм рт. ст., pO_2 — 139,0 мм рт. ст.¹), при этом индекс оксигенации составил 198;
- в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение трансаминаз крови (АЛТ — 1390 Ед/л, АСТ 1707 Ед/л²), лактатдегидрогеназы (1469 Ед/л), уровня лактата артериальной крови (2,9 ммоль/л), С-реактивного белка (139,9 мг/мл);
- ферменты повреждения миокарда также были повышены: креатинфосфокиназа — 970 Ед/л (при норме 50–165 Ед/л); СК МВ — 60 Ед/л (при норме 0–25 Ед/л); ТнТ — 143,7 нг/л (при норме 0–14 нг/л)³.

В 1 сутки поступления в стационар взят экспресс-тест иммунохроматографическим методом и методом полимеразной цепной реакции на вирусы SARS-CoV-2 и гриппа, которые дали отрицательный результат. На 3 сутки пребывания проведен повторный анализ — в крови пациентки обнаружена рибонуклеиновая кислота вируса гриппа А (субтип H3N2). При исследовании бронхоальвеолярного лаважа и крови на аэробные и факультативно-аэробные микроорганизмы обнаружены *Streptococcus spp.* Согласно полученным данным о чувствительности микроорганизмов назначена антибактериальная и противовирусная терапия (эртапенем, ванкомицин, осельтамивир).

На основании клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования сделано заключение, что тяжесть состояния пациентки обусловлена полиорганной недостаточностью с преимущественным поражением дыхательной и сердечно-сосудистой систем на фоне вирусно-бактериального миокардита, тяжелой двусторонней внебольничной вирусно-бактериальной полисегментарной пневмонии, ишемическим гепатитом, сепсисом, септическим шоком. Оценка по шкале SOFA⁴ — 7 баллов [10].

После установки диагноза пациентке проводились этиотропная, инфузионная терапия с коррекцией электролитных нарушений, вазопрессорная и инотропная поддержка (нора-

¹ рН — водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii). pCO_2 — парциальное давление углекислого газа. pO_2 — парциальное давление кислорода.

² АЛТ — аланинаминотрансфераза. АСТ — аспартатаминотрансфераза.

³ СК МВ — (сердечная) фракция креатинфосфокиназы (англ. Creatinekinase MB). ТнТ — тропонин Т (англ. Troponin T).

⁴ SOFA Score — шкала для оценки степени органной недостаточности (англ. Sequential Organ Failure Assessment Score).

дреналин — 0,3–0,5 мкг/кг/мин., добутамин — 3 мкг/кг/мин.), профилактика тромбообразования низкомолекулярными гепаринами, энтеральное кормление, аналгоседация и миоплегия в связи с сохраняющейся гипоксемией на фоне принудительной ИВЛ с «жесткими» параметрами (пиковое давление на вдохе — 26 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха — 10 см вод. ст., фракция O_2 — 0,7).

На 2 сутки госпитализации, в соответствии с рекомендациями Национального медицинского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, проведена процедура гемосорбции в сочетании с гемодиализацией. Однако, несмотря на проводимую терапию, на 3 сутки состояние пациентки ухудшилось за счет прогрессирования сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностей: индекс оксигенации снизился до 103, дозировка норадреналина выросла до 0,6 мкг/кг/мин. После остановки седации выполнена оценка неврологического статуса: пациентка в ясном сознании, доступна продуктивному контакту. Мультидисциплинарным консилиумом принято решение об инициации процедуры вено-артериальной ЭКМО.

Пункционно под контролем ультразвуковой навигации и чреспищеводной ЭХО КГ в бедренную вену слева установлена дренажная канюля размером 25 Fr, проведена в правое предсердие. Возвратная канюля размером 17 Fr установлена в общую бедренную артерию справа. Иницирована процедура ЭКМО с производительностью 3,6 л/мин., потоком кислородно-воздушной смеси 3,0 л/мин. с фракцией кислорода 0,7. Канюля размером 8 Fr для дистальной перфузии правой нижней конечности установлена открытым способом. Параметры производительности и показатели гемодинамики изображены на рис. 2.



Рис. 2. Параметры производительности и показатели гемодинамики у пациентки

Системная гепаринизация проводилась путем непрерывной инфузии нефракционированного гепарина в дозе 7,5–15,0 Ед/кг/ч. под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (50–70 с.) дважды в сутки, а также времени активации свертывания (180–220 с.) через каждые 3 ч. в 1 сутки на ЭКМО, далее — через каждые 4 ч.

В целях седации использовался дексмедетомедин (0,2–0,4 мкг/кг/ч.) для достижения уровня седации от 0 до –1 балла по шкале возбуждения-седации Ричмонда [11].

Параметры ИВЛ изменены в соответствии с концепцией протективной вентиляции (дыхательный объем — 6 мл/кг, положительное давление в конце выдоха — 5 см вод. ст., фракция кислорода во вдыхаемом воздухе — 0,3).

Для исключения синдрома дифференциальной гипоксемии и ишемии правой нижней конечности измерение накожной сатурации проводилось в трех точках: правой верхней, правой и левой нижних конечностях. Забор крови для анализа газового состава осуществлялся из правой лучевой артерии до и после оксигенатора; согласно Л. Фолку и др. (англ. L. Falk et al.) [12], это может предотвратить такое осложнение.

Проведение экстракорпоральной поддержки в течение 6 суток у пациентки сопровождалось развитием положительной динамики показателей ЭХО КГ, снижением уровня ферментов повреждения миокарда: TnT и мозгового натрийуретического пептида (англ. N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide, NTproBNP). Производительность ЭКМО снижалась ступенчато, дозы инотропной и вазопрессорной поддержки за этот период были снижены до минимальных (таблица).

Таблица

Динамика производительности ЭКМО, ЭХО КГ и лабораторных показателей, кардиотонической поддержки пациентки на фоне проводимой ЭКМО

Показатель	ЭКМО, сутки					
	1	2	3	4	5	6
Производительность ЭКМО, л/мин.	3,6	2,7	2,2	2	1,5	1,5–1,0
Норадреналин, мкг/кг/мин.	0,5	0,3	0,2	0,3	0,2	0,1
Добутамин, мкг/кг/мин.	5	3	3	3	3	3
NTproBNP, пг/мл	1881	—	—	928	—	428
TnT, нг/л	143	166	180	109	76	73
LVEF, % (по Тейхольцу)	23	28	28	—	37	45
TAPSE, мм	11	12	10	—	21	20

Примечание: LVEF — фракция выброса левого желудочка (англ. Left Ventricular Ejection Fraction); TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (англ. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).

На 6 сутки проведена контрольная томография органов грудной клетки, по результатам которой отмечена положительная динамика по сегментарной пневмонии и отеку легких (рис. 3).

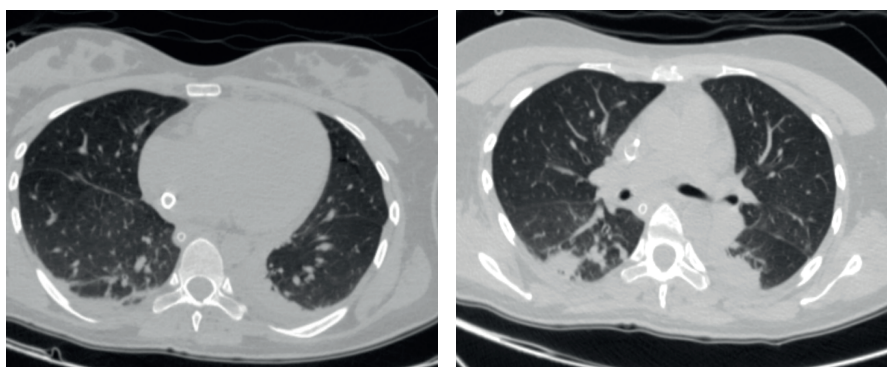


Рис. 3. Контрольная томография пациентки на 6 сутки проводимой терапии

Пациентка деканюлирована в операционной с последующим ушиванием дефекта бедренной артерии. В этот же день она экстубирована, на 11 сутки в стабильном состоянии переведена в отделение кардиологии, на 21 сутки выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Установление септического миокардита у любого пациента, находящегося в тяжелом состоянии, затруднительно и сопряжено с риском развития осложнений. «Золотым стандартом» диагностики миокардита является эндомиокардиальная биопсия — чрезвычайно инвазивная методика, которая в условиях приема низкомолекулярных гепаринов в 1–2 % случаев приводит к геморрагическим осложнениям, в т. ч. тампонаде сердца в 0,08 % [13]. Другим не менее ценным методом диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [14], которая в представленном клиническом случае не была выполнена в связи с тяжестью состояния пациентки и высоким риском осложнений, в т. ч. связанных с транспортировкой пациентки в критическом состоянии в кабинет МРТ.

Диагноз поставлен на основании клинико-лабораторной картины, а также анамнеза заболевания. Наиболее значимые критерии при проведении дифференциального диагноза, прежде всего с перипартальной кардиомиопатией: молниеносное начало заболевания с развитием выраженной острой левожелудочковой недостаточности и положительные микробиологические тесты на вирус гриппа А и *Streptococcus spp.* Несомненно, беременность и послеродовой период, характеризующийся иммуносупрессивным состоянием вследствие произошедших белково-энергетических потерь, стали одними из факторов, способствовавших тяжелому течению инфекционного процесса — миокардита и пневмонии.

Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению миокардитов у взрослых, разработанными Российским кардиологическим обществом (2020) [15].

Летальность при молниеносном течении миокардита, по разным данным, может достигать 50 % при отсутствии механической поддержки и, напротив, снижаться до 5 % при применении ЭКМО в схеме лечения [16]. Инициация процедуры ЭКМО потребовалась на 4 сутки госпитализации при прогрессировании сердечной и дыхательной недостаточности, что, без сомнения, улучшило доставку кислорода, а также позволило снизить дозу инотропной и вазопрессорной поддержки.

В течение шести суток наблюдалась отчетливая динамика восстановления сократительной функции миокарда как по данным ЭХО КГ, так и по динамике плазменного уровня NTproBNP, ферментов повреждения миокарда. В настоящее время NTproBNP является одним из важнейших лабораторных маркеров острой сердечной недостаточности, который с успехом может использоваться и для оценки динамики лечения. По данным Европейского общества кардиологов, при лечении острой и хронической сердечной недостаточности снижение уровня NTproBNP не менее чем на 30 % с момента поступления и начала терапии связано с улучшением исходов, в то время как увеличение этого показателя ассоциировано с наибольшим риском смерти [17].

Проведение динамической оценки лабораторных и инструментальных данных позволило ступенчато снизить производительность ЭКМО и выполнить протокол отлучения от экстракорпоральной поддержки.

Представленный клинический пример показывает сложность диагностики и лечения фульминантного миокардита у пациенток в послеродовом периоде, что требует изучения

этой патологии в рандомизированных группах для дальнейшей интеграции механической поддержки миокарда (ЭКМО) в протоколы лечения рассматриваемого заболевания.

Заключение

Вено-артериальная ЭКМО как временный метод механической поддержки левого желудочка и протезирования функции легких может успешно использоваться до восстановления сократительной функции миокарда в послеродовом периоде у пациенток в крайне тяжелом состоянии, в т. ч. с септическим миокардитом и полисегментарной пневмонией.

Список источников | References

1. Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, et al. The ELSO Maas-tricht Treaty for ECLS Nomenclature: Abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support — a position paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Critical Care*. 2019;23(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2334-8>.
2. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *The New England Journal of Medicine*. 1972;286(12):629–634. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197203232861204>.
3. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation — hemostatic complications. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015;29(2):90–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.12.001>.
4. Bartlett RH. Extracorporeal life support: History and new directions. *ASAIO Journal* 2005;51(5):487–489. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000179141.08834.cb>.
5. Pham T, Combes A, Roze H, Chevret S, Merkat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: A cohort study and propensity-matched analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(3):276–285. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0815OC>.
6. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TD, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet*. 2020;396(10257):1071–1078. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0).
7. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry T. Viral myocarditis — incidence, diagnosis and management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;34(6):1591–1601. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.12.052>.
8. Ciccone MM, Dentamaro I, Carbonara S, Ricci G, Vestito D, Marzullo A, et al. Fulminant peripartum myocarditis associated with sudden cardiac death: A case report. *Cardiovascular Pathology*. 2016;25(2):87–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.10.005>.
9. Olson TL, O'Neil ER, Ramanathan K, Lorusso R, MacLaren G, Anders MM. Extracorporeal membrane oxygenation in peripartum cardiomyopathy: A review of the ELSO Registry. *International Journal of Cardiology*. 2020;311:71–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.006>.
10. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–1758. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>.
11. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(10):1338–1344. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>.
12. Falk L, Sallissalmi M, Lindholm JA. Differential hypoxemia during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2019;34(1 Suppl):22–29. DOI: <https://doi.org/10.1177/0267659119830513>.
13. Mitrofanova LB. The role of myocardial biopsy in diagnostics of inflammatory myocardium diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(1):73–79. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-73-79>.
14. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttmann O. Acute myocarditis: Aetiology, diagnosis and management. *Clinical Medicine*. 2021;21(5):e505–e510. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>.
15. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov AG, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4790>.

16. Hang W, Chen C, Seubert JM, Wang DW. Fulminant myocarditis: A comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):287. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00360-y>.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–3726. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

Информация об авторах

Илья Алексеевич Беляев  — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: bel-ja@mail.ru

Олег Валерьевич Коркин — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: korkinoleg@mail.ru

Ольга Геннадьевна Малкова — доктор медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: olga.malkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5305-5449>

Александр Львович Левит — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: al_levit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Information about the authors

Ilya A. Belyaev  — Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: bel-ja@mail.ru

Oleg V. Korkin — Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: korkinoleg@mail.ru

Olga G. Malkova — Doctor of Sciences (Medicine), Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: olga.malkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5305-5449>

Alexander L. Levit — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: al_levit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Рукопись получена: 18 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 30 мая 2024. Принята к публикации: 30 мая 2024.

Received: 18 April 2024. Revised: 30 May 2024. Accepted: 30 May 2024.

УДК 616-006.441

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.98>

<https://elibrary.ru/QSFNEE>



Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»: клинический случай

Георгий Эдуардович Зимников[✉], Аркадий Владимирович Аксененко, Александр Александрович Завьялов

Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

✉ zimnikov.egor@yandex.ru

Аннотация

Введение. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей», — редкий вариант лимфомы кожи, который характеризуется агрессивным течением, высоким риском внекожных проявлений и требует проведения высокодозной химиотерапии, а также появлением опухолевых узлов, в подавляющем большинстве случаев локализующихся на коже нижних конечностей.

Цель работы — ознакомить широкий круг специалистов с особенностями клинических проявлений редкого заболевания, первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы. Представлен клинический случай, проанализирована история заболевания пациента с индолентным течением и кожными проявлениями В-крупноклеточной лимфомы.

Результаты. Проведена дифференциальная диагностика заболевания. Установлен заключительный клинический диагноз на основании данных патоморфологического и иммуногистохимического исследования материала, определена тактика дальнейшего лечения.

Обсуждение. У пациента единственным начальным клиническим симптомом являлось наличие пятен и бляшек, без дополнительных проявлений заболевания. Самопроизвольный регресс поражений кожи (исчезновение пятен и бляшек) предполагает благоприятный прогноз и указывает нам на индолентный характер процесса. Очевидно, что выбор тактики диагностических мероприятий в подобных случаях определяется не только сбором анамнеза, оценкой локального статуса, но и проведением эксцизионной биопсии на первом этапе обследования больного для правильной и своевременной постановки диагноза.

Заключение. В связи с редкостью указанного подтипа лимфомы, а также малым количеством российских публикаций по представленной тематике более глубокое изучение и описание каждого клинического случая приводит к расширению наших представлений об особенностях симптоматики и течения заболевания, процессах патологических изменений в клетках, тканях и органах. Это, возможно, приведет к разработке более эффективных методов ранней диагностики и своевременного лечения рассматриваемого заболевания.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, особенности первичной диагностики, химиотерапия, поражения кожи

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Пациентом заполнено информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного научного центра — Федерального медицинского биофизического центра имени А. И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 114/23 от 17 ноября 2023 г.).

Для цитирования: Зимников Г.Э., Аксененко А.В., Завьялов А.А. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»: клинический случай // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 98–107. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.98>. EDN: <https://elibrary.ru/QSFNEE>.

Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type: A Clinical Case

Georgij E. Zimnikov✉, Arkadij V. Aksenenko, Aleksandr A. Zavialov

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

✉ zimnikov.egor@yandex.ru

Abstract

Introduction. Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type it is a rare variant of skin lymphoma that has an aggressive course and a high risk of extracutaneous manifestations.

The purpose of this work is to familiarize a wide range of specialists with the clinical manifestations of a rare disease — primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. An interesting clinical case is presented and the medical history of a patient with B-cell lymphoma from the skin is analyzed.

Results. A differential diagnosis of the disease was made. Based on the study of histological material, the final clinical diagnosis was established and further treatment tactics were determined.

Discussion. The patient had spots and plaques on the lower extremities, the sole visible signs of the disease. These symptoms may suggest a positive prognosis and a gradual progression. Diagnostic measures should include gathering medical history, assessing the local condition, and carrying out an excision biopsy early in the examination process for an accurate and prompt diagnosis

Conclusion. Due to the rarity of this subtype of lymphoma and the limited number of domestic publications on the topic, a more detailed study and description of individual clinical cases can lead to a better understanding of the characteristics of the symptoms and the processes of pathological changes in cells, tissues, and organs. This could potentially lead to the development of more efficient methods for early diagnosis and timely treatment of the condition.

Keywords: DLBCL, chemotherapy, features of primary diagnosis, skin lesions

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The patient has completed an informed voluntary consent for medical intervention and publication. This study was approved by the relevant Ethical Committee of the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (protocol No. 114/23 dated 17 November 2023).

For citation: Zimnikov GE, Aksenenko AV, Zavialov AA. Primary cutaneous diffuse large b-cell lymphoma, leg type: A clinical case. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):98–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.98>. EDN: <https://elibrary.ru/QSFNEE>.

© Зимников Г. Э., Аксененко А. В., Завьялов А. А., 2024

© Zimnikov G. E., Aksenenko A. V., Zavialov A. A., 2024

Введение

В настоящее время сохраняется на высоком уровне заболеваемость злокачественными новообразованиями различных локализаций. Среди них особое место занимают опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной тканей. Первичные кожные В-клеточные лимфомы представляют собой группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся моноклональной пролиферацией В-клеток, поражающих преимущественно кожу. Классификация лимфом кожи Всемирной организации здравоохранения и Европейской организации по исследованию и лечению рака (англ. World Health Organization and European Organization for Research and Treatment of Cancer, WHO-EORTC Classification) в 2018 г. обновлена, чтобы в том числе наилучшим образом определить эту гетерогенную группу первичных кожных лимфом. В настоящее время в классификации WHO-EORTC обозначены три заболевания [1, 2]:

- 1) первичная лимфома маргинальной зоны кожи;

- 2) первичная лимфома кожного фолликулярного центра;
- 3) первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип «нижних конечностей».

Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей» (В-ККЛ-НК), является редким видом лимфомы [3], относится к группе первичных экстра-нодальных лимфом, которые на момент постановки диагноза присутствуют только в коже, без признаков внекожного заболевания. Этот вид лимфомы представляет собой гетерогенную группу опухолей, происходящих из различного типа клеток лимфоидной ткани и различающихся по ряду клинических, цитоморфологических, иммунологических и молекулярно-генетических признаков [4].

Заболевание составляет 10–20 % от всех первичных В-клеточных лимфом. Заболеваемость не превышает 1 случая на 10 млн человек в год. Чаще болеют женщины (2 : 1). Средний возраст пациентов — от 60 до 70 лет [5]. Основные симптомы В-ККЛ-НК включают в себя появление выступающих опухолей на коже нижних конечностей, которые могут быть болезненными или безболезненными. Некоторые пациенты могут отмечать зуд, покраснение или отечность в области поражения [6]. Поражение характеризуется наличием различных проявлений, таких как солитарные, мультифокальные эритематозные, багровые папулы, узелки на одной или обеих ногах, которые могут быстро прогрессировать до отдаленного участка [7]. Для этой патологии характерны быстрое увеличение размеров очагов и кожная диссеминация процесса. В 50 % случаев в течение 18 месяцев с момента манифестации болезни развивается поражение лимфатических узлов, центральной нервной системы (ЦНС), костей и других внутренних органов [8].

Диагностика заболевания требует эксцизионной или пункционной биопсии для тщательного морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) анализа [9]. При микроскопическом исследовании В-ККЛ-НК характерно наличие диффузных крупных монотонных В-клеток в виде сливающихся пластинок иммунобластов с большими круглыми ядрами и выступающими ядрышками в более глубоких слоях дермы и подкожных тканях с многочисленными митотическими фигурами. Эпидермис может быть интактен, или могут присутствовать поверхностные изъязвления [10]. Крупные неопластические В-клетки обычно экспрессируют белки CD20, CD79a, PAX5, MUM1/IRF4, Bcl2 и FOXP1, тогда как BCL6 может не обнаруживаться [11]. Лечение первичных кожных диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом зависит от типа опухоли и стадии онкологического процесса [12].

Стандартом противоопухолевой системной лекарственной терапии являются такие режимы, как R-CHOP и CHOP¹. Схемы терапии включают в себя локальную радиотерапию, кортикостероиды, в т. ч. их внутриаочаговое введение, моноклональные антитела (ритуксимаб), иммуномодуляторы (интерферон альфа-2а, внутриаочаговое введение), монокхимиотерапию (доксорубицин), полихимиотерапию (циклофосфамид, доксорубицин и винкристин), в т. ч. в сочетании с моноклональными антителами [13].

Приводим пример клинических симптомов, первичной диагностики и лечения первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы на коже, основываясь на собственном клиническом наблюдении.

Материалы и методы

Представлен клинический случай первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, тип «нижних конечностей», у мужчины 70 лет. В качестве материала для исследования использована медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, результаты проведенных объективных, лабораторных и инструменталь-

¹ R-CHOP и CHOP — акронимы режимов химиотерапии, основанные на названии их компонентов: R — ритуксимаб (англ. Rituximab); C — циклофосфамид (англ. Cyclophosphamide); H — гидроксидоанурубицин (англ. Hydroxydaunorubicin); O — онковин (англ. Oncovin); P — преднизон (англ. Prednisone).

ных методов обследования: эксцизионная биопсия образований кожи, патоморфологическое и ИГХ- исследование материала.

Клинический случай

Пациент А., 70 лет, госпитализирован в онкологическое отделение хирургических методов лечения Государственного научного центра — Федерального медицинского биофизического центра имени А. И. Бурназяна ФМБА России с жалобами на наличие объемных образований латеральной и медиальной поверхностей нижней трети правого бедра, кожный зуд.

Анамнез

Рос и развивался соответственно возрасту, наследственных заболеваний нет. Вредных привычек не имеет. Хронических заболеваний, клинически проявляющихся изменением кожных покровов, ранее диагностировано не было. Аллергических реакций и непереносимости лекарственных препаратов нет. Пациент часто путешествует по Средней Азии и Ближнему Востоку.

Появление изменений со стороны кожи впервые отметил около 5–6 лет назад. Начальными проявлениями болезни являлись покраснение кожи бедра, зуд, плохо заживающие поверхностные повреждения кожи, появление и самопроизвольное исчезновение образований на коже с формированием остаточного пигментного пятна. За последние 4–6 месяцев имеющиеся образования значительно увеличились в размерах. Консультирован дерматологом по месту жительства, взят соскоб с образований. При цитологическом исследовании клеток опухоли выявлено не было.

При поступлении

Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы: нормальной окраски и влажности, теплые. Видимые слизистые чистые, физиологической окраски и влажности. Данные лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) в пределах референтных значений.

Status localis

На коже медиальной и латеральной поверхностей правого бедра визуализируются объемные округлые образования.

На латеральной поверхности правого бедра (рис. 1): бляшковидное образование розового цвета с шелушением на поверхности, размеры — $3,8 \times 3,5 \times 0,8$ см, в центре бляшки участок грязно-бурого цвета размерами $2,5 \times 2,0 \times 2,0$ см.



Рис. 1. Образование на латеральной поверхности правого бедра пациента А

На медиальной поверхности правого бедра (рис. 2): бляшковидные сливающиеся образования розового цвета с шелушением на поверхности, общий размер — $3,0 \times 2,8 \times 2,2$ см.

Образования несимметричного характера единично располагаются на правой нижней конечности, хронического невоспалительного происхождения, приподнятые над здоровой кожей, резко ограничены от окружающей кожи с выраженным контуром, плотноэластической консистенции, плохо смещаемые относительно подлежащих тканей, безболезненные. Образования склонны к слиянию.

Регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Также на всей поверхности правой нижней конечности выявлены небольшие образования неправильной формы, розоватого цвета (рис. 3).



Рис. 2. Образование на медиальной поверхности правого бедра пациента А.



Рис. 3. Общий вид правой нижней конечности пациента А.

Предварительный дифференциальный диагноз — рак кожи (?), саркома кожи (?), лимфома (?).

Пациенту проведена эксцизионная биопсия двух образований правого бедра по общепринятой методике, материал направлен на прижизненное гистологическое исследование.

Результаты гистологического исследования

Микроскопическое описание. В обеих порциях материала лоскуты кожи, в дерме которых обнаружен очагово-диффузный клеточный инфильтрат, имеющий схожий состав в обоих лоскутах кожи (рис. 4), в котором среди клеток типа малых лимфоцитов обнаружены клетки, превышающие размер малого лимфоцита в 3–4 раза, их ядра в основном округлые, встречаются единичные клетки с угловатыми ядрами (рис. 5). Ядра просветленные с грубо дисперсным хроматином с 1–3 ядрышками. Инфильтрат захватывает всю толщу дермы и распространяется на подкожно-жировую клетчатку. В первой порции материала, маркированной как «образование наружной поверхности бедра», эпидермис над инфильтратом изъязвлен, зона изъязвления покрыта корочкой из фибриноидно-некротических масс, инфильтрированных лейкоцитами.

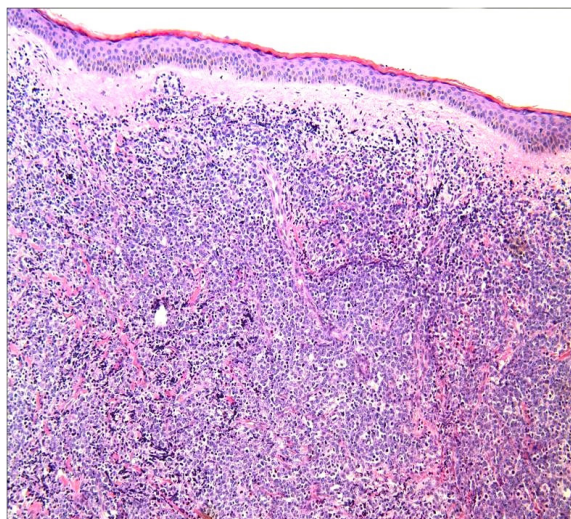


Рис. 4. Микрофото гистологического препарата биопсионного материала пациента А. (×10)

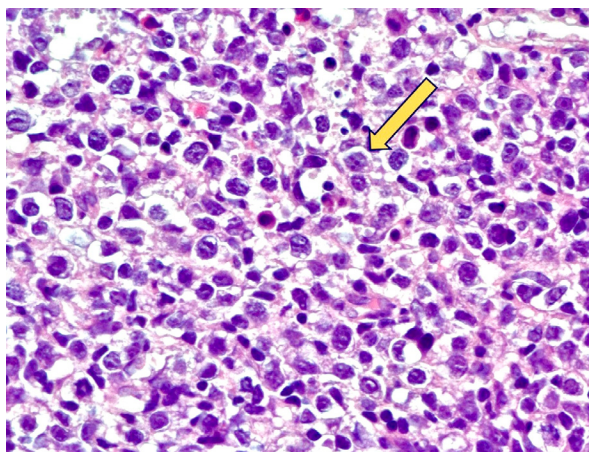


Рис. 5. Микрофото гистологического препарата биопсионного материала пациента А (×40). Среди клеток типа малых лимфоцитов обнаружены клетки, превышающие размер малого лимфоцита в 3–4 раза (отмечены стрелкой), их ядра в основном округлые, встречаются единичные клетки с угловатыми ядрами

При проведении ИГХ-исследования отмечена отрицательная реакция с СК Cocktail¹, наблюдается очаговое позитивное мембранное окрашивание клеток инфильтрата с CD20, CD79a, CD10, Bcl-2, отсутствие окрашивания с Bcl-6.

Заключение. Гистологическая и иммуноморфологическая картины образований в коже на наружной и внутренней поверхности бедра соответствуют первичной кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме.

Заключительный клинический диагноз — первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей».

Лечение

После консультации онкогематолога пациенту назначена схема противоопухолевого системного лечения — R-CHOP:

- 1) ритуксимаб — 375 мг/м², внутривенно (в/в), капельно, 1 цикл;
- 2) далее ритуксимаб — 1 400 мг/м², подкожно, доксорубин — 50 мг/м², в/в, капли, первый день;
- 3) циклофосфамид — 750 мг/м², в/в, капли, первый день;
- 4) винкристин — 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг), в/в, день первый;
- 5) преднизолон — 100 мг внутрь, 1–5 дней.

Первый курс химиотерапии пациент перенес удовлетворительно. Лечение возобновится через 3 недели. Этапная оценка эффективности терапии будет проведена по завершении двух курсов лечения.

Обсуждение

Представлен случай первичной диффузной кожной лимфомы типа НК с индолентным течением заболевания.

Среди всех В-ККЛ проявление в нижних конечностях имеет наихудший прогноз. Заболевание считается агрессивной лимфомой с 5-летней выживаемостью менее 60 %. У значительной части пациентов с В-ККЛ-НК развивается внекожное поражение нижних конечностей. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы и ЦНС. Локализация поражения на нижних конечностях, наличие множественных кожных проявлений, по-видимому, являются негативными прогностическими факторами. Рассматриваемый тип лимфомы характеризуется редкой встречаемостью и отсутствием рандомизированных контролируемых исследований относительно исходов заболевания. [14]

Представленный нами клинический случай интересен еще и тем, что пациент впервые заметил наличие образований на нижней конечности более 5 лет назад. На протяжении длительного периода заболевание не прогрессировало.

Различные авторы отмечали необычные клинические характеристики протекания заболевания у пациентов, при котором пятна и бляшки в начальные годы болезни имели тенденцию к саморегрессии.

И. Э. Белоусова писала, что из 119 больных с первичными В-клеточными лимфомами кожи лишь у 12,5 % больных отмечалась тенденция к спонтанной регрессии образований. Ни в одном из 63 случаев первичной кожной В-ККЛ-НК не отмечалось подобного течения заболевания. Ей же отмечено наличие у пациентов пятнистых и бляшечных элементов, но лишь в сочетании с определяемыми узловыми образованиями².

¹ Антицитокератиновый коктейль (англ. Creatine Kinase (CK) Cocktail) представляет собой коктейль кератиновых антител широкого спектра действия. Он состоит из мышинового моноклонального антитела AE1, распознающего кислые кератины I типа (10, 14, 15, 16, 19), и AE3, который реагирует с основными кератинами II типа (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Эти антитела полезны для идентификации клеток эпителиального происхождения и обнаруживают большинство карцином различных первичных локализаций.

² Белоусова И. Э. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика первичных лимфом кожи, псевдолимфом кожи и парапсориазов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. С. 28–29. EDN: <https://elibrary.ru/nlgvzn>.

Ц. Массон и др. (англ. С. Massone et al.) опубликовали 3 наблюдения с пятно-бляшечными поражениями при отсутствии опухолевых образований. Бляшки и пятна оставались единственным клиническим проявлением у этих больных в течение 6–18 месяцев наблюдения [15].

У пациента в представленном случае единственным начальным клиническим симптомом являлось наличие пятен и бляшек без дополнительных проявлений заболевания. Самопроизвольный регресс поражений кожи (исчезновение пятен и бляшек) предполагает благоприятный прогноз и указывает нам на индолентный характер процесса.

Среди неблагоприятных прогностических признаков, связанных с агрессивным характером заболевания, следует выделить наличие множественных очагов, а также локализацию поражения на коже голеней.

Лимфома кожи — отличный имитатор различных заболеваний кожи. Это заболевание недостаточно диагностируется, особенно в развивающихся странах, из-за схожести клинических проявлений с различными заболеваниями кожи [16]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как инфекционное поражение кожи, узловатая и возвышающаяся эритема, базалиома, плоскоклеточный рак кожи и лимфома [17].

Отсутствие типичных проявлений заболевания часто приводит к тому, что диагноз «первичная диффузная В-ККЛ-НК» устанавливается поздно.

Очевидно, что выбор тактики диагностических мероприятий в подобных случаях определяется не только сбором анамнеза, оценкой локального статуса, но и проведением эксцизионной биопсии на первом этапе обследования больного для правильной и своевременной постановки диагноза.

Заключение

Своевременная диагностика любого онкологического заболевания является залогом его успешного лечения. Применительно к лимфопролиферативным заболеваниям этот постулат оправдывается в полной мере.

Первичная кожная диффузная В-ККЛ-НК — это редкое, сложное, требующее специализированного подхода к диагностике и лечению заболевание. Учитывая возможность очень агрессивного течения болезни, необходимо максимально обстоятельно и быстро проводить дифференциальную диагностику обнаруженного патологического процесса, при этом принимая во внимание возможность поражения лимфатических узлов, ЦНС, костей скелета и внутренних органов.

В связи с редкостью указанного подтипа лимфомы более глубокое изучение и описание каждого клинического случая приводит к расширению наших представлений об особенностях симптоматики и течения заболевания, процессах патологических изменений в клетках, тканях и органах. Комплексный подход к изучению этой патологии, возможно, приведет к разработке более эффективных методов ранней диагностики и своевременного лечения рассматриваемого заболевания.

Список литературы | References

1. Grandi V, Alberti Violetti S, La Selva R, Cicchelli S, Delfino C, Fava P, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: Narrative review of the literature. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2019; 154(4):466–479. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05670-X>.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–1714. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>. Erratum in: *Blood*. 2019;134(13):1112. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002852>.
3. Karakulov RK, Kaydarova DR, Dushimova ZD, Gabbasova ST, Sagindykov GA, Nasipov BA, et al. Differentiated approach in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma according to c-MYC and BCL2 status. *Oncohematology*. 2022;17(1):37–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-1-37-42>.

4. Tadiotto Cicogna G, Ferranti M, Lazzarotto A, Alaibac M. Biological approaches to aggressive cutaneous B-cell lymphomas. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1238. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01238>.
5. Kelly J, Mirkin G, Yim J, Hao X. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type on the dorsal foot in a senior woman: A case report. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2022;112(6):21–143. DOI: <https://doi.org/10.7547/21-143>.
6. Penskaya EA, Babaeva FE, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Gorenkova LG, Smirnova SYu, et al. Primary cutaneous diffuse B-large cell lymphoma, a type of lower extremity with an atypical clinical picture and indolent course. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2015;60(4):44–47 (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/uyhgjx>.
7. Marasca C, Fabbrocini G, Cinelli E, Fontanella G, Marasca D, Zagaria O. A case of a primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *International Wound Journal*. 2020;17(2):514–515. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.13298>.
8. Behera B, Palit A, Nayak AK, Panigrahi A, Mishra P, Sethy M. Clinico-dermoscopic-pathological features of a rare case of locally invasive multifocal primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma-leg type over the face and scalp. *Indian Journal of Dermatology*. 2022;67(3):283–286. DOI: https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_783_20.
9. Al-Obaidi A, Parker NA, Choucair K, Lalich D, Truong P. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: A case report. *Cureus*. 2020;12(6): e8651. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.8651>.
10. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2016;91(10):1052–1055. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.24462>.
11. Papoudou-Bai A, Marinos L, Vassou A, Kapsali E, Kanavaros P. CD5-positive primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 2019;2019:3730915. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3730915>.
12. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2018;93(11):1427–1430. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25224>.
13. Ryabukhina YE, Abbasbeyli FM, Timofeeva OL, Zeynalova PA, Zhukov AG. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in an 80-year-old female patient. Clinical case. *MD-Onco*. 2022;2(4):34–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40>.
14. Wang CS, Chu X, Yang D, Ren L, Meng NL, Lv XX, et al. Diffuse large B-cell lymphoma arising from follicular lymphoma with warthin's tumor of the parotid gland — immunophenotypic and genetic features: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7(22):3895–3903. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i22.3895>.
15. Massone C, Fink-Puches R, Wolf I, Zalaudek I, Cerroni L. Atypical clinicopathologic presentation of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):1016–1020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1134>.
16. Gupta P, Shruti S, Siraj F, Bhargava A, Khullar G. Primary cutaneous large B cell lymphoma masquerading as lupus vulgaris. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2023;19(5):1477–1479. DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_54_21.
17. Kozlov SV, Zaharov VP, Kaganov OI, Moryatov AA, Orlov AE, Bratchenko IA, et al. New technologies for differential non-invasive diagnosis of skin tumors. *Malignant Tumors*. 2017;(3 Suppl 1):156–157. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ymsxxl>.

Информация об авторах

Георгий Эдуардович Зимников  — ординатор кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

E-mail: zimnikov.egor@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2902-0432>

Аркадий Владимирович Аксененко — кандидат медицинских наук, врач-онколог Онкологического центра, Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

E-mail: micsurg@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5391-6843>

Александр Александрович Завьялов — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Онкологического центра, Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

E-mail: azav06@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Information about the authors

Georgij E. Zimnikov  — Resident of the Department of Oncology and Radiation Medicine with a Course of Medical Physics of the Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

E-mail: zimnikov.egor@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2902-0432>

Arkadij V. Aksenenko — Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist of the Oncology Center, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

E-mail: micsurg@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5391-6843>

Aleksandr A. Zavialov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Oncology Center, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

E-mail: azav06@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Рукопись получена: 16 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 24 июня 2024. Принята к публикации: 28 июня 2024.

Received: 16 April 2024. Revised: 24 June 2024. Accepted: 28 June 2024.

УДК 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.108>

<https://elibrary.ru/JFLWGD>



Последовательное применение методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких: клинический случай

Татьяна Васильевна Сираева¹✉, Марина Владимировна Буракова^{1,2},
Оксана Геннадьевна Комиссарова^{1,3}, Владимир Викторович Романов¹,
Анжела Сергеевна Полякова¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

✉ tatjana.siraeva1972@gmail.com

Аннотация

Введение. Одной из проблем отечественной фтизиатрии является низкая эффективность лечения, для повышения которой, наряду с противотуберкулезной химиотерапией, используются методы патогенетического воздействия, в т. ч. физиотерапевтические процедуры. Применение нескольких физических факторов в лечении туберкулеза легких показывает большую терапевтическую эффективность по сравнению с монофакторным воздействием. Однако работ, освещающих комбинированное воздействие физических факторов при туберкулезе органов дыхания, применяющихся последовательными курсами с учетом фазы специфического процесса и механизмов лечебного воздействия физических методов, недостаточно.

Цель работы — продемонстрировать эффективность последовательного применения методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Материалами исследования послужили медицинские карты стационарного больного и результаты комплексного обследования.

Результаты и обсуждение. Представленный клинический пример демонстрирует эффективность последовательного применения физиотерапевтических процедур в комплексном лечении больной с инфильтративным туберкулезом легких. Уже через 1 мес. с начала лечения отмечена ускоренная положительная клиническая динамика, прекращение бактериовыделения, частичное рассасывание инфильтративных изменений в легких, ко 2 мес. — закрытие полостей распада, через 4 мес. пациентка выписана с минимальными рентгенологическими изменениями для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Заключение. Последовательное применение физических факторов может явиться одним из действенных методов повышения эффективности лечения туберкулеза легких. Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования эффективности предложенной методики.

Ключевые слова: туберкулез легких, патогенетическое лечение, физические факторы, физиотерапия, крайне высокочастотная терапия, низкоинтенсивная лазерная терапия, ультразвуковая терапия

Финансирование. Статья подготовлена в ходе выполнения работы по теме НИР Центрального научно-исследовательского института туберкулеза № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных или потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. От пациента получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации. Исследование проводится в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации, одобрено комитетом по этике Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (протокол № 12/1 от 16 ноября 2021 г.).

Для цитирования: Последовательное применение методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких: клинические наблюдения / Т. В. Сираева, М. В. Буракова, О. Г. Комиссарова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 108–119. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.108>. EDN: <https://elibrary.ru/JFLWGD>.

Consistent Application of Physiotherapy Methods in the Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Clinical Case

Tatjana V. Siraeva¹✉, Marina V. Burakova^{1,2}, Oksana G. Komissarova^{1,3},
Vladimir V. Romanov¹, Angela S. Polyakova¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ tatjana.siraeva1972@gmail.com

Abstract

Introduction. One of the problems of domestic phthisiology is the low effectiveness of treatment, which, along with anti-tuberculosis chemotherapy, uses pathogenetic methods, including physiotherapy procedures. The use of several physical factors in the treatment of pulmonary tuberculosis shows great therapeutic effectiveness. However, there are not enough works highlighting the combined effects of physical factors in tuberculosis of the respiratory system, applied in successive courses, taking into account the phase of a specific process and the mechanisms of therapeutic effects of physical methods.

The purpose of the study — is to demonstrate the effectiveness of consistent application of physiotherapy methods in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The materials of the study were the medical records of the inpatient and the results of a comprehensive examination.

Results and discussion. The presented clinical example demonstrates the effectiveness of consistent application of physiotherapy procedures in the complex treatment of a patient with infiltrative pulmonary tuberculosis. After 1 month from the start of treatment, accelerated positive clinical dynamics was noted, cessation of bacterial excretion, partial resorption of infiltrative changes in the lungs, by 2 months — closure of the decay cavities, after 4 months the patient was discharged with minimal radiological changes to continue treatment on an outpatient basis.

Conclusion. Consistent application of physical factors can be one of the effective methods of improving the effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis, as demonstrated by the presented clinical examples. Further research is needed to substantiate the effectiveness of the proposed methodology.

Keywords: pulmonary tuberculosis, pathogenetic treatment, physical factors, physiotherapy, extremely high-frequency therapy, low-intensity laser therapy, ultrasound therapy

Funding. The article was prepared in the course of work on the research topic of the Central Tuberculosis Research Institute of No. 122041100206-7 “Innovative Approaches to the Diagnosis and Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis of the Respiratory System, Including with Concomitant Pathology”.

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Informed consent has been received from the patient for diagnostic and therapeutic measures, as well as for the possibility of clinical demonstration and publication. The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Helsinki Declaration, was approved by the Ethics Committee of the Central Tuberculosis Research Institute (protocol No. 12/1 dated 16 November 2021).

For citation: Siraeva TV, Burakova MV, Komissarova OG, Romanov VV, Polyakova AS. Consistent application of physiotherapy methods in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis: A clinical case. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):108–119. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.108>. EDN: <https://elibrary.ru/JFLWGD>.

Список сокращений

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж

в/в — внутривенно

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

КВЧ-терапия — крайне высокочастотная терапия

КУМ — кислотоустойчивые микобактерии

ЛУ — лекарственная устойчивость

МБТ — микобактерии туберкулеза

ММ-волны — миллиметровые волны

МСКТ ОГК — мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

ОАК — общий анализ крови

ПТП — противотуберкулезные препараты

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

УЗТ — ультразвуковая терапия

ХТ — химиотерапия

ЦНИИТ — Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза

ЭМИ — электромагнитное излучение

SpO₂ — периферическая сатурация кислорода (*англ.* Saturation of Peripheral Oxygen)

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сохраняется тенденция к увеличению уровня заболеваемости туберкулезом во всем мире, в т. ч. с его лекарственноустойчивыми формами, а показатели эффективности лечения сохраняются на низком уровне¹. Лечение больных туберкулезом легких с применением только этиотропной химиотерапии (ХТ) является недостаточным. Российская школа фтизиатрии традиционно использует методы патогенетического воздействия для ускорения процесса выздоровления пациентов с формированием минимальных остаточных изменений в легких².

Физические методы лечения заняли значительное место в комплексной терапии этого заболевания³. Существуют доказательства эффективности воздействия физических факторов в лечении туберкулеза легких, таких как электрическое поле ультравысокой частоты, лекарственный электрофорез, магнитная, лазерная терапии, аэрозольтерапия [1].

Особое значение придается применению комплекса физических факторов в лечении туберкулеза легких, при котором показана большая терапевтическая эффективность по сравнению с монофакторными воздействиями. Комплексное применение физических факторов осуществляется в сочетанной и комбинированной формах. Сочетанное лечение предполагает одновременное воздействие на патологический очаг несколькими физическими факторами⁴. Сведения об эффективном сочетании различных физических факторов встречаются при лечении деструктивного туберкулеза легких [2, 3]. К сожалению, в настоящее время весьма ограничено количество работ, освещающих комбинированное воздействие физических факторов при легочном туберкулезе, применяющихся последовательно,

¹ Global Tuberculosis Report 2023 / World Health Organization. 2023. XIV, 57 p. URL: <https://clck.ru/3Bch9B> (date of access: 17.03.2024).

² Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во фтизиатров ; Ассоц. фтизиатров. URL: <https://clck.ru/3BchUP> (дата обращения: 17.05.2024).

³ Ломаченков В. Д., Стрелис А. К. Физиотерапия при туберкулезе легких. М. : Медицина, 2000. 136 с.

⁴ Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия : учебник. 5-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 42.

сменяющимися друг друга курсами с учетом фазы специфического процесса и механизмов лечебного воздействия физического фактора.

В международных базах данных сведения о применении физических факторов в комплексном лечении больных туберкулезом легких немногочисленны. Наиболее убедительные доказательства эффективности их использования во фтизиатрии получены при проведении экспериментальных и клинических исследований в отношении крайне высокочастотной (КВЧ) терапии, низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), ультразвуковой терапии (УЗТ) [4]. По этой причине при выборе физических факторов для последовательного включения в комплекс лечебных мероприятий больных туберкулезом легких приоритет нами был отдан в пользу именно представленных методов, который определялся механизмом лечебного воздействия каждого из этих физических факторов на этапах течения специфического процесса.

Рациональное применение лечебных физических факторов у конкретного больного предполагает дифференцированный выбор используемой энергии и конкретных методик процедур. Одним из принципов лечебного применения физических факторов является принцип единства синдромно-патогенетического и клинико-функционального подходов. Синдромно-патогенетический подход предполагает назначение физических факторов с учетом особенностей их действия на основные патологические процессы и системы организма. Клинико-функциональный подход составляет целенаправленный выбор факторов, действие которых направлено на регенерацию поврежденных тканей, разрешение патологического процесса, ликвидацию его остаточных проявлений и восстановление нарушенных функций различных органов и систем. В острый период заболевания воздействие на очаг воспаления рекомендуется начинать с низкоинтенсивных методов воздействия, в подострую и хроническую фазу заболевания интенсивность факторов, воздействующих местно, усиливается¹.

В связи с вышеизложенным в начальном периоде заболевания применение методов физиотерапии направлено на ограничение распространения экссудативно-некротического воспаления, повышения концентрации противотуберкулезных препаратов (ПТП) в очаге поражения, активацию защитных тканевых реакций. Этим критериям соответствует метод КВЧ-терапии, механизм лечебного воздействия которого основан на теории Г. Фрелиха, доказавшего продуцирование живыми клетками переменных электромагнитных полей, наличие в биологических системах поляризационных колебаний. При воздействии миллиметровых волн (ММ-волн) на структурные элементы кожи в воде и связанных с ней белковых молекулах аккумулируется энергия электромагнитного излучения (ЭМИ), в результате возникают волны, распространяющиеся в этой среде практически без потерь [5]. Первичными акцепторами выступают кровеносные сосуды и клетки крови, что подтверждается экспериментальными данными по воздействию ЭМИ КВЧ *in vitro* и клиническими исследованиями системы гемостаза [6].

При возникновении патологии в организме амплитуда клеточных колебаний человека снижается, этот недостаток энергии восполняется внешним ММ-излучением, в результате происходит синхронизация угасших колебаний в мембранах клеток и восстановление их до нормального уровня. Слабый сигнал КВЧ-воздействия трансформируется через каналы передачи информации, и ответная реакция проявляется по типу кожно-висцеральных рефлексов и общей реакции, направленной на повышение адаптационно-приспособительных реакций².

¹ Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия. С. 30–32.

² Чуйн Е. Н., Джельдубаева Е. Р. Низкоинтенсивное миллиметровое излучение: нейроиммуноэндокринные механизмы адаптационных реакций. Симферополь : Ариал, 2020. 624 с. EDN: <https://elibrary.ru/sxmeeew>.

В эксперименте на животных доказано положительное влияние ММ-волн на течение воспалительного процесса, в т. ч. при туберкулезе¹. Исследования, проведенные *in vitro* показали благоприятное воздействие ЭМИ КВЧ на функциональный статус фагоцитов [7].

При переходе острого в подострый период течения воспалительного процесса назначаются физические факторы, воздействующие как на этиологический момент, так и на основные звенья патогенеза. Применение НИЛИ на настоящем этапе течения специфического процесса будет способствовать усилению противовоспалительного эффекта за счет улучшения кровообращения и микроциркуляции, активации трофических процессов, формирования нейтрофильного и моноцитарного барьеров, повышения продукции бактерицидных субстанций, увеличения митотической активности клеток и активации реакции соединительной ткани, что способствует разрешению инфильтративно-экссудативных процессов и ускорению пролиферации в очаге воспаления. При этом активизируются энергетические процессы в клетках, стимулируются процессы кроветворения, лимфопоэза, деятельность эндокринных желез, улучшаются реологические свойства крови, происходит активация клеточного и гуморального иммунитета, повышение общих защитно-приспособительных реакций организма² [8–9]. Доказано ингибирующее действие НИЛИ на микобактерии туберкулеза (МБТ) [10, 11].

В завершающую фазу лечения в качестве физического фактора, направленного на ускорение регенеративно-репаративных процессов, минимизацию остаточных посттуберкулезных изменений предложена УЗТ. Распространение УЗ-волн через живые ткани вызывает тепловые, механические и физико-химические эффекты, обуславливающие их терапевтическое применение. При этом повышается проницаемость тканевых мембран, в т. ч. для антибактериальных препаратов, усиливается образование в них биологически активных веществ, что способствует уменьшению и рассасыванию отеков. Повышение активности лизосомальных ферментов клеток под действием УЗ приводит к очищению воспалительного очага от клеточного детрита и патогенной микрофлоры в экссудативную фазу воспаления. Усиление метаболизма клеток стимулирует репаративную регенерацию тканей, усиливает местный кровоток, индуцирует ангиогенез. Дефиброзирующий эффект УЗ связан с усилением экспрессии генов фактора роста в фибробластах и синтеза волокон соединительной ткани, что приводит к формированию пространственно организованных рубцов, обладающих повышенной прочностью и эластичностью по сравнению с незвученной тканью. При продолжительных курсах лечения УЗ вызывает перестройку патологической грануляционной ткани с частичной резорбцией фиброзно-рубцовой ткани с переориентацией в ней коллагеновых волокон [12–14].

Таким образом, последовательное применение физических факторов с учетом в комплексном лечении больных туберкулезом способствует повышению его эффективности, сокращению сроков стационарного лечения, минимизации остаточных посттуберкулезных изменений.

Цель работы — продемонстрировать эффективность последовательного применения методов физиотерапии в лечении больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Назначение физических факторов в комплексном лечении больных туберкулезом осуществлялось после проведения клинко-лабораторного обследования пациента, включа-

¹ Туманянц Е. Н., Туманянц К. Н. Исследования противовоспалительного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ // Наука и инновации — современные концепции : сб. науч. ст. М. : Инфинити, 2020. С. 73–80. EDN: <https://elibrary.ru/zjprzv>.

² Гаврильев С. С., Винокурова М. К., Мордовская Л. И. Полупроводниковые лазеры во фтизиатрии: новые технологии лечения. Новосибирск : Наука, 2004. 150 с. EDN: <https://elibrary.ru/qlgofh>.

ющего в себя физикальный осмотр, микробиологическое исследование мокроты на МБТ с определением спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, проведения мульти-спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), установления клинического диагноза и назначения противотуберкулезной ХТ с учетом данных ЛУ МБТ.

Через 2–3 недели с начала адекватной ХТ пациент консультирован врачом-физиотерапевтом для определения возможности и основных задач проведения физиотерапевтических методик в комплексном лечении заболевания. Назначение физиотерапевтических процедур осуществлялось последовательно: в острую фазу воспаления — КВЧ-терапия; далее — курс НИЛИ; на завершающем этапе — УЗТ на ОГК. Оценка эффективности проводимого комплексного лечения по критериям прекращения бактериовыделения, закрытию полостей распада и рассасыванию очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани проводилась через 2 и 4 мес. с начала лечения.

Примером успешного применения такой методики служит следующее клиническое наблюдение.

Результаты

Пациентка К., 25 лет, находилась на стационарном лечении во фтизиатрическом отделении Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ; Москва) с 30 июня 2023 г.

Анамнез

Ранее туберкулезом не болела, последнее рентгенологическое обследование в феврале 2022 г. — без патологии. С февраля 2022 г. стали беспокоить сухой кашель, одышка при физической нагрузке, слабость. Самостоятельно выполнила МСКТ ОГК в частной клинике, при обследовании реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным — положительная, в мокроте кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) МБТ не обнаружены. Для уточнения диагноза пациентка К. направлена в один из центров фтизиопульмонологии, где изменения на МСКТ были расценены как поствоспалительные, рекомендован МСКТ-контроль в июне 2023 г. Контроль МСКТ ОГК от 15 июня 2023 г. показал выраженную отрицательную динамику в виде нарастания инфильтративных изменений в легких, появления полостей деструкции. Самостоятельно обратилась в ЦНИИТ, госпитализирована в отделение фтизиатрии для уточнения диагноза и дальнейшей тактики лечения.

При поступлении предъявляла жалобы на сухой кашель, чувство дискомфорта в груди.

Объективный статус

Общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, рост — 168 см, вес — 61 кг, индекс массы тела — 21,61. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, без высыпаний. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Температура тела — 36,6 °С. Периферических отеков нет. Грудная клетка симметричная, участвует в акте дыхания. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений — 16 в минуту. SpO₂¹ — 97 %. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 78 в минуту, артериальное давление — 120/75 мм рт. ст. Язык влажный, обложен сероватым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

¹ SpO₂ — периферическая сатурация кислорода (англ. Saturation of Peripheral Oxygen).

При обследовании выявлены изменения в общем анализе крови (ОАК) в виде ускорения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 59 мм/ч. В мокроте методом микроскопии обнаружены КУМ 9 в 100 полях зрения, ДНК МБТ (в недостаточном количестве для постановки теста на ЛУ). Посевы мокроты на жидкие и плотные питательные среды дали рост МБТ, лекарственная чувствительность МБТ к ПТП основного и резервного ряда сохранена. По данным фибробронхоскопии выявлены признаки диффузного двустороннего неспецифического бронхита 1 степени интенсивности воспаления. Проведена процедура бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). При микробиологическом исследовании материала БАЛ обнаружены КУМ, ДНК МБТ, молекулярно-генетическими методами определена чувствительность МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Посев материала БАЛ на жидкие питательные среды дал рост МБТ, подтверждена лекарственная чувствительность к ПТП.

МСКТ ОГК от 15 июня 2023 г.

В верхней доле правого легкого участок инфильтрации с полостью распада. В S6 слева — инфильтративные изменения с полостью распада. В верхней доле правого легкого и S6 обоих легких определяются разнокалиберные очаги и единичные небольшие участки уплотнения (максимальный размер до 2 см) на фоне ретикулярных изменений и расширенных просветов бронхов, стенки которых уплотнены (рис. 1).

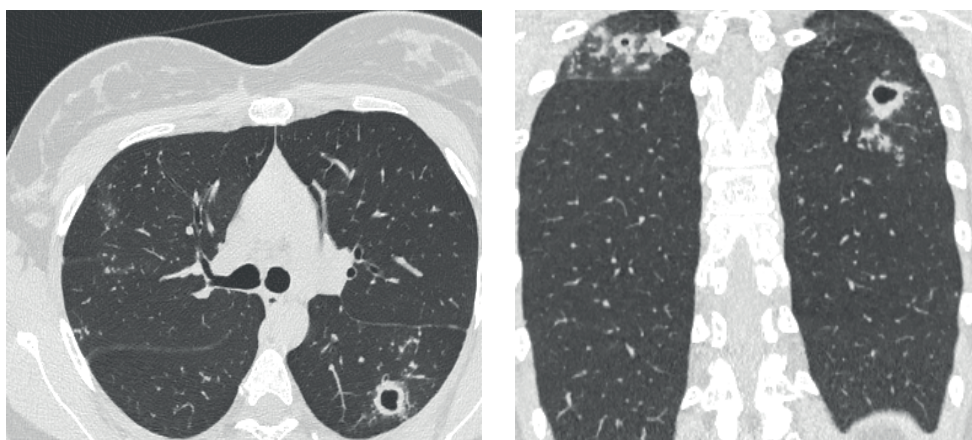


Рис. 1. МСКТ ОГК пациентки К. при поступлении

По результатам проведенного обследования установлен основной диагноз — инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+), лекарственная чувствительность МБТ сохранена.

Развернута ХТ по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза в объеме:

- 1) изониазид — 0,6 г/сутки, внутривенно (в/в), капельно;
- 2) рифампицин — 0,6 г/сутки, в/в, капельно;
- 3) пиразинамид — 1,5 г/сутки, per os;
- 4) этамбутол — 1,2 г/сутки, per os, с удовлетворительной переносимостью.

Консультация врачом-физиотерапевтом от 14 июля 2023 г.

С учетом анамнеза, результатов проведенного обследования определены основные задачи физических методов лечения: потенцирование базисной противомикробной терапии, купирование воспаления, стимуляция репаративно-регенеративных процессов, улучшение микроциркуляции, уменьшение фиброизирования легочной ткани. Для решения постав-

ленных задач по поводу основного заболевания назначен комплекс физиотерапевтических процедур согласно следующему плану:

- 1) через 2 недели после начала адекватной ХТ — курс КВЧ-терапии на ОГК от аппарата КВЧ-НД:
 - длина волн 7,1 мм, режим непрерывный, методика контактная, стабильная, время воздействия — 30 мин.;
 - курс лечения — 15 процедур по режиму 5 дней в неделю, 2 дня перерыв;
- 2) через 1,5 мес. от начала ХТ — курс НИЛИ на ОГК от аппарата лазерной терапии «Мустанг 2000+» излучателями МЛ01 К (60 Вт) и ЛО-2-2000 (7 Вт):
 - частота 80 Гц, по 2 мин. на поле (3 поля), методика контактная стабильная, общая продолжительность 6 мин.;
 - курс лечения — 12 процедур по режиму 5 дней в неделю, 2 дня перерыв;
- 3) через 2,5 мес. от начала ХТ — курс УЗТ на ОГК от аппарата ультразвуковой терапии ВТЛ:
 - частота 1 мГц, методика контактная, лабильная на зоны: паравертебрально (интенсивность 0,2–0,4 Вт/см²) справа и слева по 2–3 мин., на зону проекции патологического очага (интенсивность 0,7–1,0 Вт/см²) в течение 5–7 мин.;
 - курс лечения — 15 процедур по режиму 5 дней в неделю, 2 дня перерыв.

Реализация физиотерапевтических методов лечения осуществлялась в течение 3 мес. с высокой приверженностью пациентки к лечению и хорошей переносимостью процедур. На фоне комплексного лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, купирование кашля, дискомфорта в груди. По данным результатов лабораторных и инструментальных методов обследования в динамике в ОАК от 30 августа 2023 г. — снижение СОЭ до 32 мм/ч; в ОАК от 30 октября 2023 г. — дальнейшее снижение СОЭ до 15 мм/ч. Микробиологическое исследование мокроты от 26 июля, 17 августа, 12 сентября 2023 г. — КУМ и ДНК МБТ не обнаружено. Посевы мокроты на жидкие питательные среды роста МБТ не дали.

МСКТ ОГК от 28 августа 2023 г. (через 2 мес. с начала лечения)

В сравнении с исследованием от 15 июня 2023 г. отмечена положительная динамика за счет частичного рассасывания участков инфильтрации, закрытия полостей распада, уменьшения в размерах части очагов и участков уплотнения в обоих легких (рис. 2).

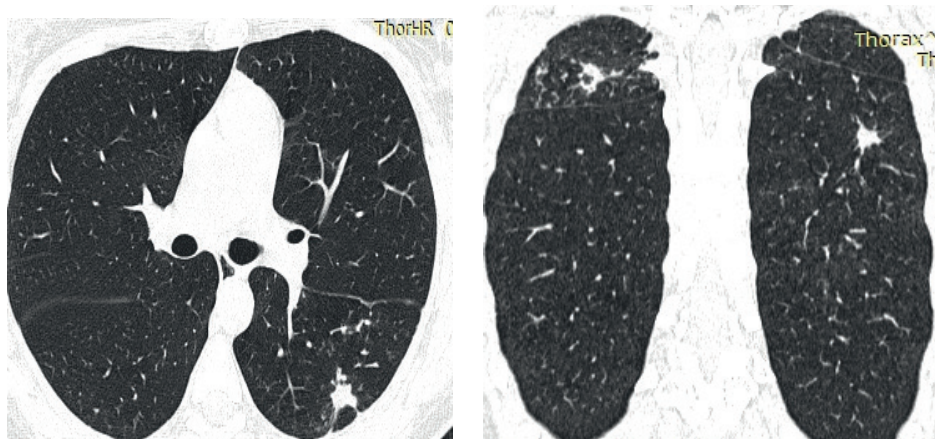


Рис. 2. МСКТ ОГК пациентки К. через 2 мес. с начала лечения

МСКТ ОГК от 27 октября 2023 г. (через 4 мес. с начала лечения)

В сравнении с исследованием от 28 августа 2023 г. отмечена дальнейшая положительная динамика за счет частичного рассасывания участков инфильтрации, уменьшения в размерах части очагов и участков уплотнения в обоих легких. В верхней доле правого легкого и S6 обоих легких сохраняются разнокалиберные очаги и единичные небольшие участки уплотнения (максимальный размер до 2 см) на фоне ретикулярных изменений и расширенных просветов бронхов, стенки которых уплотнены (рис. 3).



Рис. 3. МСКТ ОГК пациентки К. через 4 мес. с начала лечения

В результате комплексного лечения с последовательным применением физиотерапевтических процедур отмечена ускоренная положительная клиническая динамика в виде купирования кашля, симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения уже через 1 мес. с начала лечения, частичного рассасывания инфильтративных изменений в легких, закрытия полостей распада через 2 мес. с начала терапии. Через 4 мес. с начала лечения (3 ноября 2023 г.) пациентка К. выписана в удовлетворительном состоянии с минимальными рентгенологическими изменениями под наблюдение противотуберкулезного диспансера по месту жительства для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует целесообразность и безопасность последовательного применения физических факторов в лечении больных туберкулезом легких с учетом фазы специфического процесса и механизмов лечебного воздействия каждого метода физиотерапии для повышения эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких.

Обсуждение

Повышение эффективности лечения туберкулеза легких является одним из важнейших и приоритетных направлений современной фтизиатрии. Трансформированные формы различных видов энергии (электрического тока, магнитных полей, электромагнитных, оптических излучений, считавшихся ранее противопоказанными при активном туберкулезе), в настоящее время занимают значительное место в комплексной противотуберкулезной терапии. Правильное и своевременное применение физических факторов способствует ускоренной регенерации воспалительных изменений, повышению частоты ликвидации деструктивных изменений в легких и прекращению бактериовыделения в более короткие

сроки, что ведет к сокращению сроков стационарного лечения, минимизации остаточных посттуберкулезных изменений, полноценному функциональному восстановлению поврежденной ткани [15–21].

Заключение

Последовательное применение физических факторов может явиться одним из действенных и безопасных методов повышения эффективности лечения туберкулеза легких, что демонстрирует представленный клинический пример. Необходимо проведение дальнейших исследований как для обоснования эффективности предложенной нами методики, так и для изыскания новых дифференцированных подходов к использованию физических факторов с учетом механизмов лечебного воздействия в комплексном лечении туберкулеза.

Список источников | References

1. Komissarova OG, Abdullaev RYu, Siraeva TV. The role of physiotherapy methods in the treatment of pulmonary TB patients. *CTRI Bulletin*. 2023;7(3):18–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-7-3-18-30>.
2. Karpov AV, Danilovskikh MG, Karpov DS, Gudz PA, Vinnik LI. Magnetic-laser speckle-modulated radiation as one of physiotherapeutic methods in complex treatment of pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance*. 2017;(1):54–58. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ytdnfz>.
3. Pilnik GV, Khanin AL, Basheva SA. Short-term and long-term destructive pulmonary tuberculosis treatment results from the use of complex physiotherapy. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(3):38–43. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).38-43](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).38-43).
4. Grigor'ev YuG. Antifibrotic electromagnetism and laser therapy in phthisiology. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(4):68–77. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gvhfof>.
5. Gapeev AB. Investigation of the mechanisms of biological action of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequencies: Successes, problems and prospects. *Biomedical Radioelectronics*. 2014;(6):20–30. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/seaphz>.
6. Kirichuk VF, Malinova LI, Krenitsky AP. Hemorheology and electromagnetic radiation of the EHF band. Saratov: Saratov State Medical University; 2003. 190 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qlppx>.
7. Novikova LN, Kaminskaia GO, Efimova LN. Significance of the functional state of blood phagocytes in the choice of optimal regime of EHF therapy of patients with pulmonary tuberculosis. *Problems of Tuberculosis*. 1995;(6):17–20. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/8524760/>.
8. Moskvina SV, Agasarov LG. Laser acupuncture: 35 years of successful application in Russia (Narrative review). *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2020;11(4):381–389. DOI: <https://doi.org/10.34172/jlms.2020.61>.
9. Dos Santos Malavazzi TC, Fernandes KPS, Lopez TCC, Rodrigues MFSD, Horliana ACRT, Bussadori SK, et al. Effects of the invasive and non-invasive systemic photobiomodulation using low-level laser in experimental models: A systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2023;38(1):137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03799-x>.
10. Bredikhin DA, Nikonov SD, Cherednichenko AG, Petrenko TI, Ivanenko AV, Mirzoev MM. Effect of laser radiation with 662 nm wave on the growth of Mycobacterium tuberculosis in vitro. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(8):63–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66>.
11. Skvortsova VV, Brill GE, Manaenkova EV. Effect of low-intensity of laser radiation in the growth of drug resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015;5(5):648. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tuuyor>.
12. Phenix CP, Togtema M, Pichardo S, Zehbe I, Curiel L. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2014;17(1):136–153. DOI: <https://doi.org/10.18433/j3zp5f>.
13. ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2007;93(1–3):111–129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbmolbio.2006.07.005>.
14. Evstaf'ev IuA, Darakhvelidze GE, Luchshev AI. Effect of ultrasonic therapy on capillary circulation in pulmonary tuberculosis. *Problems of Tuberculosis*. 1982;(2):28–31. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/7063475/>.
15. Khomenko AG, Chukanov VI, Novikova LN. The effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis with chemotherapy drugs in combination with electromagnetic radiation of extremely high frequency. *Problems of Tuberculosis*. 1994;(4):2–4. (In Russ.).

16. Yakovleva LP, Lineva ZE, Mozhokina GN. Very high frequency electromagnetic irradiation in multimodal treatment of patients with disseminated infiltrative pulmonary tuberculosis. *Problems of Tuberculosis*. 2001;(2):11–12. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/11490454/>.
17. Sutyagina DA, Shprykov AS, Pavlunin AV. Complex therapy of infiltrative pulmonary tuberculosis with the use of low-intensity laser radiation: Features of dynamics of cytokines, the treatment effectiveness. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;13(1):193–199. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16229>.
18. Aliyev VK, Ibryaev AS, Tarasov RV, Asoyan GA, Nikitina NM. Surgical treatment of patients with fibrotic cavernous pulmonary tuberculosis with broad and multidrug-resistant pathogen after intravenous laser irradiation of blood in the preoperative period. *CTRI Bulletin*. 2019;(Suppl 1):106–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667819050558>.
19. Rusakova LI, Dobkin VG, Ovsyankina ES, Firsova VA, Bondarev GB, Sidorov VA. Intravenous laser irradiation of blood in the complex treatment for acute and progressive tuberculosis in adolescents. *Proceedings SPIE*. 2001;(4422):102–105. DOI: <https://doi.org/10.1117/12.425523>.
20. Schapochnik A, Alonso PT, de Souza V, Rodrigues V, Quintela K, Cruz MDP, et al. Intravascular laser irradiation of blood (ILIB) used to treat lung diseases: A short critical review. *Lasers in Medical Science*. 2023;38(1):93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03750-0>.
21. Dominichen MN. Ultrasound in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis. *Problems of Tuberculosis*. 1984;(1):65–70. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/6366783/>.

Информация об авторах

Татьяна Васильевна Сираева  — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии, заведующий отделением физиотерапии с кабинетом лечебной физкультуры, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: tatjana.siraeva1972@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8505-5348>

Марина Владимировна Буракова — кандидат медицинских наук, врач-физиотерапевт отделения физиотерапии с кабинетом лечебной физкультуры, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия; ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

E-mail: Marina-burakova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0029-6297>

Оксана Геннадьевна Комиссарова — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Владимир Викторович Романов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Ангела Сергеевна Полякова — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, заведующий отделением фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: angelamidid@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8572-3667>

Information about the authors

Tatyana V. Siraeva  — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Department of Phthisiology, Head of the Department of Physiotherapy with the Office of Physical Therapy, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: tatjana.siraeva1972@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8505-5348>

Marina V. Burakova — Candidate of Sciences (Medicine), Physiotherapist of the Department of Physiotherapy with a Physical Therapy Room, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Phthisiology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia.

E-mail: Marina-burakova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0029-6297>

Oksana G. Komissarova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Vladimir V. Romanov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Angela S. Polyakova — Candidate of Sciences (Medicine), Researcher, Head of the Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: angelamdid@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8572-3667>

Рукопись получена: 7 мая 2024. Одобрена после рецензирования: 29 июня 2024. Принята к публикации: 1 июля 2024.

Received: 7 May 2024. Revised: 29 June 2024. Accepted: 1 July 2024.

УДК 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.120>

<https://elibrary.ru/PORGFD>



Эффективность применения методов коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больной со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: клиническое наблюдение

Никита Владимирович Чумоватов^{1✉}, Оксана Геннадьевна Комиссарова^{1,2},
Наталья Александровна Черных¹, Владимир Викторович Романов¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

✉ Necro5412@mail.ru

Аннотация

Ежегодно более 10 млн человек продолжает заболевать туберкулезом. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, целевые показатели по эффективности лечения больных туберкулезом легких не достигают поставленных задач. В связи с этим актуальным является поиск оптимальных комплексных подходов в лечении больных туберкулезом легких.

Цель работы — продемонстрировать высокую эффективность применения методов коллапсотерапии и КББ в комплексном лечении больной с распространенным туберкулезным процессом и лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации больной, изучены данные анамнеза заболевания, анализ рентгенологического архива, данные клинического, лабораторного и инструментального обследований.

Результаты. Установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерии туберкулеза (МБТ) в 1 сутки госпитализации, что позволило в кратчайшие сроки развернуть адекватный режим химиотерапии. С учетом отсутствия противопоказаний в 1 мес. лечения наложен искусственный пневмоперитонеум, через 2 мес. лечения проведена КББ левого верхнедолевого бронха. Комплексное лечение проводилось в полном объеме: химиотерапия по режиму МЛУ-туберкулеза, пневмоперитонеум в течение 8 мес., КББ в течение 6 мес. На этом фоне стойко прекратилось бактериовыделение по микроскопии и посеву мокроты, рентгенологическая динамика стабильно положительная с рассасыванием инфильтрации и очагов обсеменения и закрытием полостей распада в обоих легких.

Обсуждение. Представленный клинический пример демонстрирует, что на фоне значительного снижения иммунитета, обусловленного тяжелым течением вирусной пневмонии, ранее не выявленный туберкулез легких принял прогрессирующее течение. Благодаря применению комплексного лечения у пациентки с распространенным туберкулезным процессом удалось достигнуть клинического улучшения, отмечалось стойкое прекращение бактериовыделения, рентгенологически достигнуто закрытие массивных полостей распада в легочной ткани и рассасывание очагово-инфильтративных изменений.

Заключение. Клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения методов коллапсотерапии в комплексном лечении распространенного деструктивного МЛУ-туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, комплексный подход, лекарственная устойчивость, пневмоперитонеум, клапанная бронхоблокация, коронавирусная инфекция

Финансирование. Статья подготовлена в ходе выполнения работы по теме НИР Центрального научно-исследовательского института туберкулеза № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике

и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. От пациента получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации.

Для цитирования: Эффективность применения методов коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больной со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: клиническое наблюдение / Н. В. Чумоватов, О. Г. Комиссарова, Н. А. Черных, В. В. Романов // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 120–135. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.120>. EDN: <https://elibrary.ru/PORGFD>.

The Effectiveness of the Use of Collapse Therapy Methods and Bronchoblocation in the Complex Treatment of a Patient with Multidrug Resistance Pathogen: Clinical Observation

Nikita V. Chumovатов ^{1✉}, Oksana G. Komissarova ^{1,2},
Natalya A. Chernyh ¹, Vladimir V. Romanov ¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ Necro5412@mail.ru

Abstract

Currently, according to the World Health Organization, the targets for the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis do not achieve their goals. In this regard, it is urgent to search for optimal integrated approaches in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

The aim of the work is to demonstrate the high effectiveness of the use of methods of collapse therapy and CBB in the complex treatment of a patient with a widespread tuberculosis process.

Materials and methods. The analysis of the patient's medical documentation was carried out, the data of the anamnesis of the disease, the analysis of the X-ray archive, the data of clinical, laboratory and instrumental examinations were studied.

Results. Multidrug resistance (MDR) of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) was established on the 1st day of hospitalization. Comprehensive treatment was carried out in full: chemotherapy according to the MDR-tuberculosis regimen, pneumoperitoneum for 8 months, CBB for 6 months.

Discussion. The presented clinical example demonstrates that against the background of a significant decrease in immunity due to the severe course of viral pneumonia, previously undetected pulmonary tuberculosis has taken a progressive course. Due to the use of complex treatment in a patient with a widespread tuberculosis process, clinical improvement was achieved, the closure of massive decay cavities in lung tissue and resorption of focal infiltrative changes was radiologically achieved.

Conclusion. A clinical example demonstrates the high effectiveness and safety of the use of collapse therapy methods in the complex treatment.

Keywords: tuberculosis, integrated approach, drug resistance, pneumoperitoneum, valvular bronchoblocation, coronavirus infection

Funding. The article was prepared in the course of work on the research topic of the Central Tuberculosis Research Institute of No. 122041100206–7 “Innovative Approaches to the Diagnosis and Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis of the Respiratory System, Including with Concomitant Pathology”.

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Informed consent has been received from the patient for diagnostic and therapeutic measures, as well as for the possibility of clinical demonstration and publication.

For citation: Chumovaton NV, Komissarova OG, Chernyh NA, Romanov VV. The effectiveness of the use of collapse therapy methods and bronchoblocation in the complex treatment of a patient with multidrug resistance pathogen: Clinical observation. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):120–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.120>. EDN: <https://elibrary.ru/PORGFD>.

© Чумоватов Н. В., Комиссарова О. Г., Черных Н. А., Романов В. В., 2024

© Chumovaton N. V., Komissarova O. G., Chernyh N. A., Romanov V. V., 2024

Список сокращений

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ГКБ — городская клиническая больница

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ — компьютерная томография

КУМ — кислотоустойчивые микобактерии

МБТ — микобактерии туберкулеза

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость

МСВ₂₅, **МСВ₅₀**, **МСВ₇₅** — мгновенная скорость воздушного потока 25 %, 50 % и 75 % соответственно

ОГК — органы грудной клетки

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПИД — синдром приобретенного иммунного дефицита

ФВД — функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ЦНИИТ — Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза

ЧСС — частота сердечных сокращений

ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость

ЭКГ — электрокардиография

COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019)

СРБ — С-реактивный белок

HR — изониазид и рифампицин

HREto — изониазид, рифампицин, этамбутол, этионамид

NEWS2 — национальный индекс раннего предупреждения (англ. National Early Warning Score 2)

SpO₂ — периферическая сатурация кислорода (англ. Saturation of Peripheral Oxygen)

Введение

За последние годы во фтизиатрической службе наблюдается стабилизация показателей заболеваемости туберкулезом во всем мире. Однако в 2022 г. туберкулез являлся второй по значимости причиной смертности среди инфекционных заболеваний в мире после коронавирусной инфекции 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019, COVID-19), а также причиной смерти, по численности почти в 2 раза превышающей количество смертей от ВИЧ/СПИД^{1,2}. В литературе имеется большой объем данных, где демонстрируются эпидемиологические по-

¹ ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунного дефицита.

² Global Tuberculosis Report 2023. Geneva : World Health Organization, 2023. XIV, 57 p. URL: <https://clck.ru/3Bfmea> (date of access: 15.03.2024).

казатели, а также особенности течения у больных с коинфекцией туберкулез/COVID-19 [1]. Также имеются данные демонстрирующие, что туберкулез и COVID-19 имеют тесную взаимосвязь и утяжеляют течение друг друга [2–5]. В исследовании Р. Ю. Абдуллаева показано, что при присоединении COVID-19 к туберкулезу имеется усиление системного воспалительного ответа [6]. Ежегодно более 10 млн человек продолжает заболеть туберкулезом. Кроме того, значимой проблемой является рост туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, в т.ч. множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ). В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, целевые показатели по эффективности лечения больных туберкулезом легких не достигают оптимальных результатов. В связи с этим актуальным является поиск оптимальных комплексных подходов в лечении больных туберкулезом легких, что подтверждается исследованиями многих ученых [7, 8]. Одной из эффективных методик является применение методов коллапсотерапии, а именно пневмоперитонеума, и клапанной бронхоблокации (КББ), которые в последние годы не имеют широкого распространения в клинической практике. Существует большое количество исследований, демонстрирующих значительное повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, в т.ч. с лекарственной устойчивостью возбудителя, за счет использования этих методик в комплексном лечении [9–11].

Особое значение метод приобрел в отношении контингента с МЛУ/ШЛУ возбудителя как наиболее тяжелого в клиническом и эпидемиологическом отношении. Применение КББ, являясь альтернативой хирургическому вмешательству, зачастую позволяет избежать значительного, в подавляющем большинстве пожизненного, функционального ущерба, часто приводящего к инвалидизации пациента вследствие травматичного хирургического лечения.

С учетом низких результатов эффективности лечения больных туберкулезом актуальным является более широкое применение методов коллапсотерапии и КББ в клинической практике. По этой причине приводится клиническое наблюдение сочетанного применения таких методов в комплексном лечении больной с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Цель исследования — продемонстрировать высокую эффективность применения методов коллапсотерапии и КББ в комплексном лечении больной с распространенным туберкулезным процессом и лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации больной (история болезни, выписка из предыдущего лечебного учреждения). Изучены данные анамнеза заболевания, анализ рентгенологического архива (мультиспиральной компьютерной томографии), данные клинического, лабораторного (общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы) и инструментального (электрокардиографии (ЭКГ), спирометрии) обследований. Также проанализированы данные бронхологического исследования. Изучены данные микробиологического исследования мокроты на наличие бактериовыделения и спектра лекарственной устойчивости возбудителя с помощью микроскопии и культуральных методов.

Пациент: женщина, 19 лет, образование среднее специальное, социальное положение — не замужем. Госпитализирована в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ) в ноябре 2021 г. в тяжелом клиническом состоянии.

Исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы ЦНИИТ в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*англ.* Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. От пациента получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации.

Результаты

Анамнез заболевания

Рентгенологическое обследование больная проходила не регулярно. Контакт с больным туберкулезом не установлен, ранее туберкулезом пациентка не болела. С 26 сентября 2021 г. она отмечала появление жалоб на плохое самочувствие и кашель с мокротой, 27 сентября — подъем температуры тела до 39,4 °С. Больная обратилась в поликлинику по месту жительства. Установлен диагноз — острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит. Назначен прием амоксициллина по 500 мг 2 раза в день. Состояние ухудшалось, сохранялся фебрилитет до 39,6 °С, усиливался кашель. 8 октября 2021 г. больная госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в ГБУЗ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом. 9 октября 2021 г. больная переведена в инфекционное отделение Городской клинической больницы (ГКБ) имени Ф. И. Иноземцева (Москва) с подозрением на COVID-19. Больная находилась на лечении с 9 по 14 октября 2021 г. С учетом напряженной эпидемиологической ситуации по COVID-19 в России установлен диагноз — коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован; среднетяжелое течение; двусторонняя внебольничная полисегментарная вирусная пневмония; дыхательная недостаточность 0–1; оценка по NEWS2¹ — 1 б. низкий риск; компьютерная томография (КТ) — 2 от 10 октября 2021 г. При проведении КТ органов грудной клетки (ОГК) от 9 октября 2021 г. (рис. 1): определялись выраженные проявления неравномерной сливной инфильтрации в верхней доле правого легкого с незначительным уменьшением ее объема, бронхограмма сохранена. На фоне инфильтрации отмечались две полости распада размерами до 27,0×17,0 и 7,5×4,0 мм. Единичные участки консолидации по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого и нижней доле левого. Крупная зона неоднородной инфильтрации на фоне ретикулярных изменений в нижней доле правого легкого размерами до 94,0×37,0 мм.

После проведения КТ ОГК у больной заподозрен специфический процесс в легочной ткани на фоне вирусной пневмонии. Однако дообследование на выявление активного туберкулезного процесса и консультация фтизиатра проведены не были.

Пациентка получала лечение в следующем объеме:

- бромгексин — 16 мг;
- фавипиравир — 1 600 мг;
- надропарин кальция — 5 700 анти-Ха МЕ;
- железа (III) гидроксид полимальтозат — 100 мг;
- левилимаб — 324 мг;
- глюкокортикостероидные противовоспалительные средства (дексаметазон курс — 20 мг).

Выписана с положительной клинической динамикой на амбулаторное лечение и рекомендациями консультации фтизиатра.

¹ NEWS2 — национальный индекс раннего предупреждения (*англ.* National Early Warning Score 2).

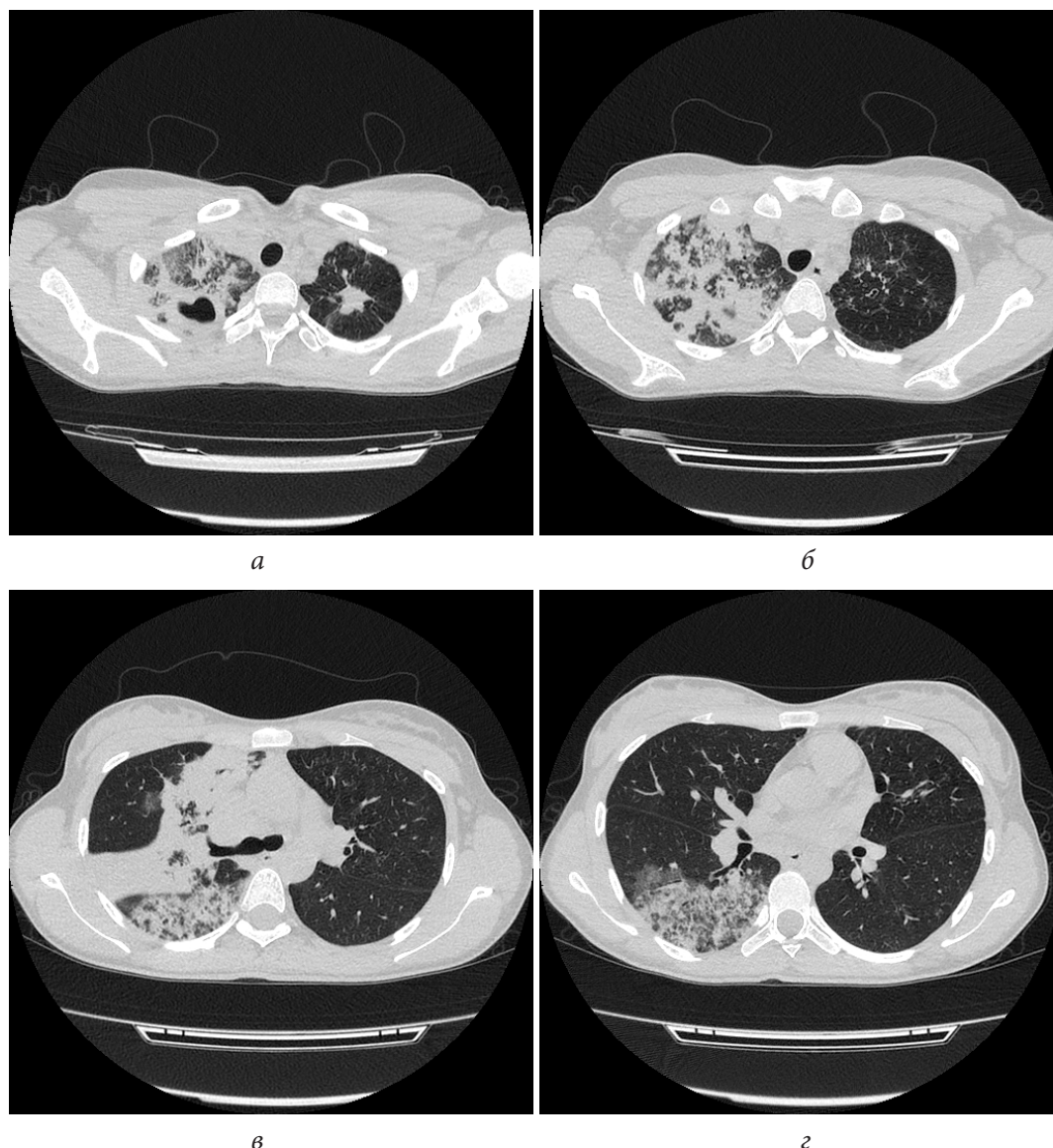


Рис. 1. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки пациентки в легочном режиме:

а, б — крупная полость распада с наличием очагово-инфильтративных изменений;
в, г — участки консолидации по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого

Контрольное рентгенологическое обследование не проводилось. Со слов пациентки, в противотуберкулезном диспансере Люберец 8 октября 2021 г. амбулаторно сдан анализ мокроты — КУМ+ (кислотоустойчивые микобактерии). После выписки из ГКБ имени Ф. И. Иноземцева от госпитализации в стационар противотуберкулезного диспансера отказалась. Самостоятельно обратилась в ЦНИИТ для дообследования и лечения в условиях стационара. 15 ноября 2021 г. после получения отрицательного ПЦР-теста¹ на обнаружение рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 пациентка поступила в 3 терапевтическое отделение для обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

¹ ПЦР — полимеразная цепная реакция.

При поступлении

Состояние больной средней тяжести за счет симптомов туберкулезной интоксикации. Жалобы на утомляемость, повышение температуры тела до 37,6 °С, плохой аппетит, одышку при физической нагрузке, кашель с серозно-гнойной мокротой в небольшом количестве, боль под правой лопаткой во время кашля, слабость, потливость в ночное время.

Объективно. Телосложение нормостеническое. Индекс масс тела — 19,8. Температура тела — 38,1 °С. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые, влажные. Сыпи нет. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка симметрична. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, влажные хрипы справа. Частота дыхательных движений — 17 в мин. Периферическая сатурация кислорода (англ. Saturation of Peripheral Oxygen, SpO₂) — 95 %. Тоны сердца ясные, тахикардия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 103 уд. в мин., пульс — 103 умеренного наполнения, удовлетворительного напряжения, симметричный с двух сторон. Артериальное давление (АД) — 90/60 мм рт. ст. Аппетит снижен. Язык влажный, обложен налетом. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме.

При обследовании

В общем анализе крови:

- эритроциты — $3,84 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 99 г/л, умеренный анизоцитоз (микроциты ++), гипохромия ++;
- лейкоциты — $7,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 10 %, сегментоядерные — 72 %, лимфоциты — 14 %;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 115 мм/ч.

Полученные данные повышения уровня СОЭ и палочкоядерного сдвига свидетельствовали о наличии выраженного воспалительного процесса.

В общем анализе мочи — показатели без патологических отклонений.

В биохимическом анализе крови:

- С-реактивный белок (СРБ) — 61 мг/л;
- остальные показатели без патологических отклонений.

В коагулограмме:

- состояние гиперкоагуляции;
- уровень фибриногена — 5,37 г/л;
- D-димер — 2,36.

В анализе мокроты:

- дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) микобактерии туберкулеза (МБТ) и КУМ обнаружены 3-кратно, получен рост МБТ;
- установлена МЛУ МБТ с помощью молекулярно-генетических методов по системе «Синтол» — ЛУ к изониазиду и рифампицину (HR);
- по данным культуральных методов в системе ВАСТЕС — лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, этионамиду; сохранена чувствительность МБТ к левофлоксацину, моксифлоксацину, амикацину, капреомицину, циклосерину, пара-аминосалициловой кислоте, линезолиду, бедаквину.

На ЭКГ:

- синусовая тахикардия;

- ЧСС — 101 уд. в мин.;
- нормальное положение электрической оси сердца;
- гипертрофия (перегрузка) левого предсердия с нарушением проведения по предсердиям (межпредсердная блокада I степени);
- умеренные изменения миокарда нижней стенки левого желудочка.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД):

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 78,0 %;
- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — 69,5 %;
- мгновенная скорость воздушного потока 25 % (МСВ₂₅) — 68,1 %;
- МСВ₅₀ — 49,5 %;
- МСВ₇₅ — 39,9 %;
- умеренное снижение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу — ФЖЕЛ умеренно снижена;
- снижение протоков форсированного выдоха.

По данным КТ ОГК от 15 ноября 2021 г. (рис. 2).

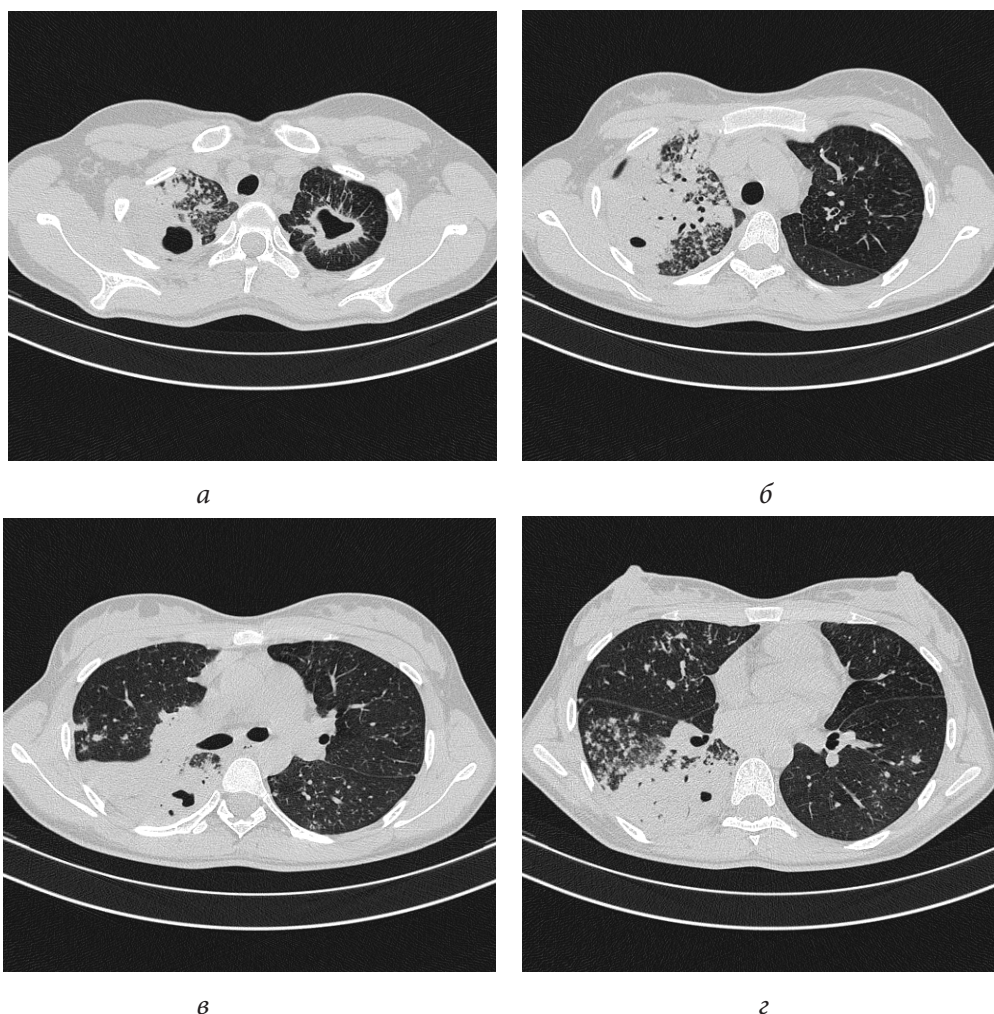


Рис. 2. Аксиальные срезы КТ ОГК пациентки в легочном режиме:

а, б — инфильтрация с полостями распада и очагами отсева в верхних долях обоих легких;
в, г — инфильтрация с полостями распада в нижней доле правого легкого и очагами отсева в обоих легких

При сравнении с КТ ОГК от 9 октября 2021 г. отмечалось выраженное нарастание инфильтративных изменений в обоих легких с появлением полости в верхней доле левого легкого размером до 25 мм и множественных полостей в нижней и верхней долях правого легкого размерами до 15 мм. Увеличение самой крупной полости в S1 справа до 32,0×31,0 мм. Множественные мелкие очаги в обоих легких. Ранее определяемые участки по типу «матового стекла» в настоящий момент не визуализируются. Просвет трахеи и главных бронхов не изменены.

При проведении бронхоскопии — патологических изменений в бронхах не выявлено.

С учетом клинических, рентгенологических и лабораторных данных установлен клинический диагноз — казеозная пневмония легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+); МЛУ МБТ (HREEto); реконвалесцент после перенесенной COVID-19; анемия средней степени тяжести.

С учетом распространенности специфического процесса, установленной МЛУ МБТ, отсутствия сопутствующих заболеваний противотуберкулезная терапия развернута по 5 режиму химиотерапии в следующем объеме:

- линезолид — 0,6 мг/сут.;
- бедаквилин по схеме 0,4 мг в течение 14 дн. ежедневно, затем 0,2 мг 3 раза в нед. (пн., ср., пт.);
- моксифлоксацин — 0,4 мг/сут.;
- циклосерин — 0,75 мг/сут.;
- пиразинамид — 1,5 г/сут.;
- амикацин — 1,0 г/сут.

Переносимость противотуберкулезного лечения была удовлетворительной, нежелательных побочных реакций на прием химиопрепаратов не наблюдалось. Через 14 дн. с начала проведения консервативной химиотерапии для ускорения процессов репарации в легочной ткани и при отсутствии противопоказаний к проведению коллапсотерапии пациентке наложен первичный искусственный пневмоперитонеум, который поддерживался на протяжении всего интенсивного этапа лечения.

Динамика через 2 мес. лечения

Химиотерапия проводилась в полном объеме, явлений непереносимости не отмечено. Поддерживался искусственный пневмоперитонеум (инсуффляции 1 раз в 7–8 дн. объемом по 600,0–800,0 мл). Отмечалось значительное улучшение общего самочувствия пациентки, нормализация температуры тела, улучшение аппетита, прибавка в весе 2 кг, уменьшение одышки, кашля и количества выделяемой мокроты. Проявления интоксикационного синдрома уменьшились.

В общем анализе крови:

- эритроциты — $4,47 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 118 г/л;
- лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 45 %, лимфоциты — 37 %;
- СОЭ — 47 мм/ч.

В биохимическом анализе крови:

- СРБ — 7 мг/л;
- остальные показатели без патологических отклонений.

В коагулограмме:

- сохраняется тенденция к гиперкоагуляции;
- уровень фибриногена — 4,17 г/л.

Полученные результаты демонстрируют снижение признаков воспалительного процесса у больной и высокую эффективность проводимого комплексного лечения.

В анализе мокроты:

- ДНК МБТ обнаружена;
- КУМ не обнаружены;
- получен отрицательный рост МБТ.

На ЭКГ:

- ритм синусовый с ЧСС 68 уд. в мин.;
- нормальное положение ЭОС;
- рисунок ЭКГ в пределах варианта нормы, динамических изменений по сравнению с предыдущим исследованием не наблюдается.

На ФВД:

- ФЖЕЛ — 94,3 %;
- ОФВ₁ — 99,1 %;
- МСВ₇₅ — 108,2 %;
- МСВ₅₀ — 98,6 %;
- МСВ₂₅ — 85,1 %;
- вентиляционная способность легких в норме;
- наблюдается увеличение функциональных показателей легких у больной на фоне проводимого комплексного лечения туберкулезного процесса.

Продолжена комплексная терапия: противотуберкулезная химиотерапия и поддержание искусственного пневмоперитонеума, переносимость удовлетворительная.

По данным контрольной КТ ОГК (рис. 3). Отмечалось почти полное закрытие полостей распада в апикальных отделах правого легкого с сохранением единичной размерами до 9,0×3,0 мм. Значительное рассасывание инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого с сохранением субплеврального участка неоднородной консолидации с включениями системы мелких полостей размерами до 57,0×16,0 мм. Значительное рассасывание очаговых изменений обоих легких и истончение стенок полости в S1+2 слева с увеличением ее размеров до 28,0×23,0 мм. Сохранялись выраженные интерстициальные изменения обоих легких, апикальные наслоения и множественные очаги в верхних долях, некоторые из них обызвествлены.

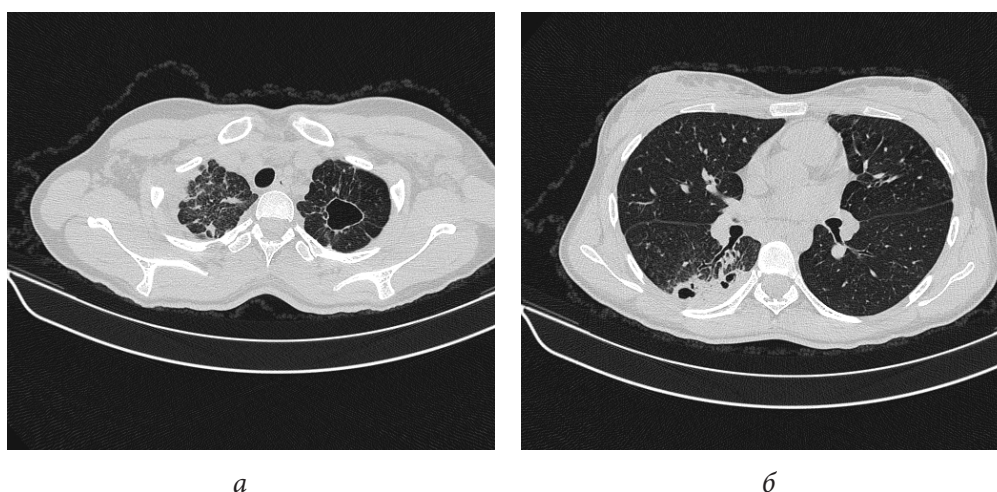


Рис. 3. Аксиальные срезы КТ ОГК пациентки в легочном режиме:

а — рассасывание инфильтрации и закрытие полости распада в верхней доле правого легкого и рассасывание инфильтрации с сохранением тонкостенной полости распада в верхней доле левого легкого; *б* — участок консолидации с полостями распада в нижней доле правого легкого

С учетом сохранения полостей распада в обоих легких на фоне значительного рассасывания инфильтративных изменений, улучшения общего состояния больной и нормализации ФВД для ускорения процессов репарации и закрытия полостей деструкции больной проведена КББ. Установлен эндобронхиальный клапан в устье верхнедолевого бронха слева. Процедуру пациентка перенесла удовлетворительно.

При рентгенологическом контроле (рис. 4) на обзорной рентгенограмме в прямой проекции отмечалось ателектазирование верхней доли левого легкого за счет установленного эндобронхиального клапана; доля представлена зоной однородной консолидации с наличием мелких включений кальцинации. Отмечалось большое количество свободного воздуха в поддиафрагмальном пространстве с обеих сторон — газовый пузырь искусственного пневмоперитонеума.



Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Ателектазирование верхней доли левого легкого после установки КББ, состояние после искусственного пневмоперитонеума

Пациентке продолжено комплексное лечение в стационаре. Противотуберкулезная терапия и поддержание искусственного пневмоперитонеума проводилось в полном объеме с хорошей переносимостью.

Динамика через 4 мес. лечения

Состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Пациентка жалоб не предъявляла.

В общем анализе крови и биохимическом анализе крови — патологические изменения отсутствовали.

В коагулограмме:

- отмечалось состояние динамического равновесия;
- уровень фибриногена нормализовался — 2,84 г/л.

В анализе мокроты:

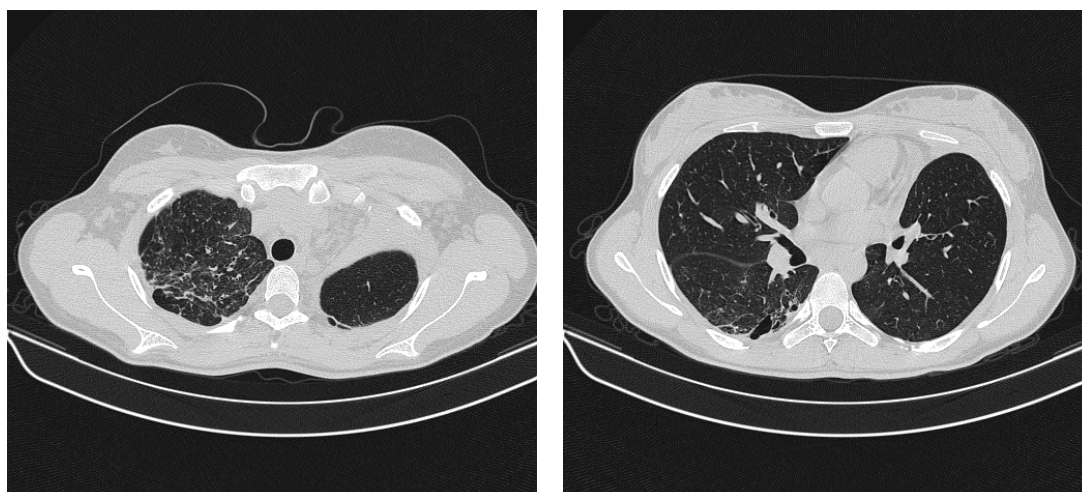
- ДНК МБТ и КУМ не обнаружены;
- посев роста МБТ — результат отрицательный.

На ЭКГ:

- ритм синусовый;

- ЧСС — 77 уд. в мин.;
- нормальное положение ЭОС.

На контрольной КТ ОГК (рис. 5). Отмечалось ателектазирование верхней доли левого легкого за счет установленного эндобронхиального клапана; доля представлена зоной однородной консолидации с наличием мелких включений кальцинации. Также отмечалось полное закрытие полостей распада в апикальных отделах правого легкого. Значительное рассасывание инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого с сохранением субплеврального участка неоднородной консолидации с включениями системы мелких полостей, объединенных циррозом, общими размерами до 57,0×16,0 мм. Сохранились интерстициальные изменения, апикальные наслоения и множественные очаги в верхней доле правого легкого, некоторые из них обызвествлены. Отмечалось большое количество свободного воздуха в поддиафрагмальном пространстве с обеих сторон.



а

б

Рис. 5. Аксиальные срезы КТ ОГК пациентки в легочном режиме:

а — ателектаз верхней доли левого легкого и закрытие полости распада в верхней доле правого легкого; б — субплевральный участок неоднородной консолидации с включениями системы мелких полостей, объединенных циррозом

Лечение больной продолжено в полном объеме. Через 6 мес. комплексного лечения, включающего в себя противотуберкулезную химиотерапию, искусственный пневмоперитонеум и КББ, при рентгенологическом контроле отмечена дальнейшая положительная динамика в виде закрытия полостей распада в обоих легких. Принято решение об удалении эндобронхиального клапана с последующим прекращением искусственного пневмоперитонеума.

Динамика через 6 мес. комплексного лечения, включая методы коллапсотерапии

Состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Пациентка жалоб не предъявляла.

В общем анализе крови и биохимическом анализе крови — патологические изменения отсутствовали.

В коагулограмме:

- также состояние динамического равновесия;
- уровень фибриногена — 3,02 г/л.

В анализе мокроты:

- ДНК МБТ и КУМ не обнаружены;
- посев роста МБТ — результат отрицательный.

На ЭКГ:

- ритм синусовый;
- ЧСС — 69 уд. в мин.;
- нормальное положение ЭОС.

На контрольной КТ ОГК (рис. 6). После удаления эндобронхиального клапана отмечалась незначительная частичная нормализация пневматизации легочной ткани верхней доли левого легкого. Сохранился субплевральный участок интерстициальных изменений в нижней доле правого легкого общими размерами до 57,0×16,0 мм. Сохранились интерстициальные изменения, апикальные наслоения и множественные очаги в верхней доле правого легкого, некоторые из них обызвествлены.

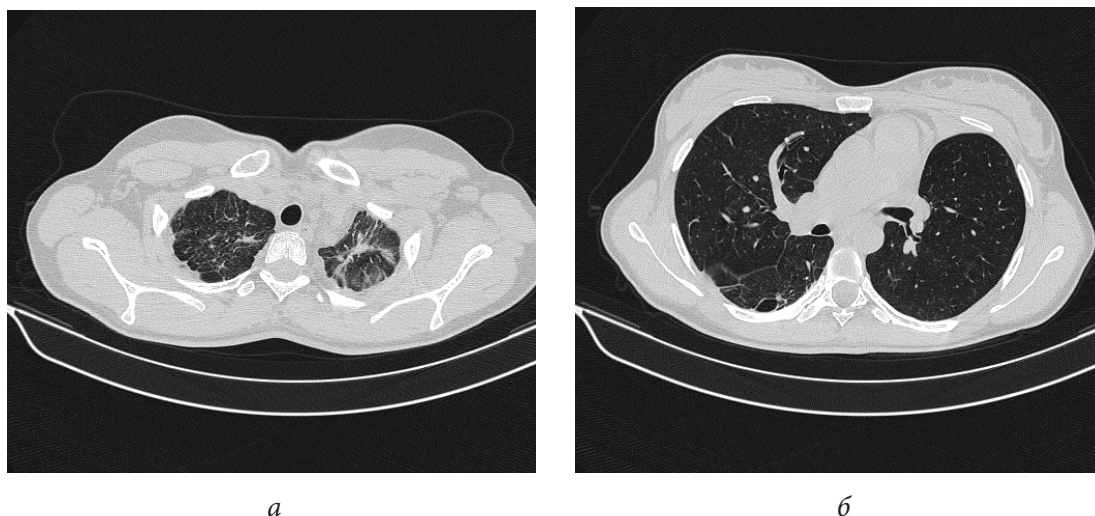


Рис. 6. Аксиальные срезы КТ ОГК пациента в легочном режиме:

а — интерстициальные изменения, апикальные наслоения и множественные очаги в верхней доле правого легкого и незначительная частичная нормализация пневматизации легочной ткани верхней доли левого легкого; б — субплевральный участок интерстициальных изменений в нижней доле правого легкого

С учетом положительной клинико-лабораторной динамики в виде удовлетворительного состояния пациентки, отсутствия синдрома интоксикации, прекращения бактериовыделения по данным микробиологического посева мокроты, положительной рентгенологической динамики в виде значительного рассасывания очагово-инфильтративных изменений и закрытия полостей распада в обоих легких пациентка выписана из стационара для продолжения лечения амбулаторно. На основе характера специфического процесса, данных МЛУ МБТ противотуберкулезная терапия продолжена в следующем объеме:

- линезолид — 0,6 мг/сут.;
- беквиплин по схеме 0,4 мг в течение 14 дн. ежедневно, затем 0,2 мг 3 раза в нед. (пн., ср., пт.);
- циклосерин — 0,75 мг/сут.;
- моксифлоксацин — 0,4 мг/сут.;
- пиразинамид — 1,5 г/сут.

Через 5 мес. переведена на фазу продолжения, которую больная завершила. Пациентке проведен полный курс противотуберкулезной терапии, больная остается под наблюдением лечащего врача в течение 2 лет.

Обсуждение

На фоне пандемии COVID-19 во всем мире острой проблемой в настоящее время считается быстро прогрессирующее течение туберкулезной инфекции после перенесенной коронавирусной инфекции среди больных. Существуют доказательства, что COVID-19 приводит к реактивации туберкулезных очагов в легочной ткани и развитию активного заболевания [12, 13]. Пандемия COVID-19 внесла негативное влияние на оказание противотуберкулезной помощи как в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, так и стационарах [14, 15].

Представленный клинический пример демонстрирует, что на фоне значительного снижения иммунитета, обусловленного тяжелым течением COVID-19, осложнившейся вирусной пневмонией, и использованием в схеме лечения иммунодепрессантов и глюкокортикостероидов, ранее не выявленный туберкулез легких принял прогрессирующее течение. При поступлении в ЦНИИТ у пациентки по анамнестическим и клинко-рентгенологическим данным впервые выявлен диссеминированный туберкулез легких с бурным прогрессированием и исходом в двустороннюю казеозную пневмонию до госпитализации в стационар ЦНИИТ. При лабораторном обследовании наблюдалась выраженная системная воспалительная реакция. Установлена МЛУ МБТ в 1 сутки госпитализации, что позволило в кратчайшие сроки развернуть адекватный режим химиотерапии МЛУ туберкулеза. С учетом отсутствия туберкулеза трахеобронхиального дерева и других противопоказаний на 1 мес. лечения наложен искусственный пневмоперитонеум, через 2 мес. лечения проведена КББ левого верхнедолевого бронха в связи с сохранением полостей распада в легочной ткани. Комплексное лечение проводилось в полном объеме: химиотерапия по схеме лечения МЛУ-туберкулеза, пневмоперитонеум в течение 8 мес., КББ в течение 6 мес. На этом фоне симптомы интоксикации были купированы, стойко прекратилось бактериовыделение по микроскопии и посеву мокроты, рентгенологическая динамика была стабильно положительной с рассасыванием инфильтрации и очагов обсеменения и закрытием полостей распада в обоих легких.

Заключение

Клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения методов коллапсотерапии, а именно искусственного пневмоперитонеума, и КББ в комплексном лечении распространенного деструктивного МЛУ-туберкулеза.

Список источников | References

1. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, Prasad KT, Sehgal IS, Muthu V. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0259006. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259006>.
2. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione CM. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *The European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2001708. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020>.
3. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. *The European Respiratory Journal*. 2020; 56(1):2001398. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.

4. Miglioria GB, Tiberib S, Duarted R. Investigating the response to COVID-19 and understanding severe TB cases: The 2022 Pulmonology TB series. *Pulmonology*. 2022;28(3):155–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2022.01.018>.
5. Trajman A, Felker I, Alves LC, Coutinho I, Osman M, Meehan SA, et al. The COVID-19 and TB syndemic: The way forward. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2022;26(8):710–719. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0006>.
6. Abdullaev RYU, Komissarova OG, Shorokhova VA. Laboratory blood parameters in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):36–43. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ghszah>.
7. Chumovaton NV, Komissarova OG, Chernyh NA. Modern approaches to treatment of patients with multi-drug resistant tb using novel TB drugs. *CTRI Bulletin*. 2023;7(1):5–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-7-1-5-12>.
8. Abdullaev RYU, Komissarova OG, Chumakova ES, Odinets VS, Ergeshov AE. Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):21–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>.
9. Skorniyakov SN, Motus IYa, Kildyusheva EI, Medvinsky ID, Bazhenov AV, Savelyev AV. Surgery for drug-resistant destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(3):15–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tqbcqz>.
10. Shapovalov AS, Polezhaev AA, Belov SA. Collapse therapy in pulmonary tuberculosis: A return to basics. *Pacific Medical Journal*. 2017;(1):84–87. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yjyimh>.
11. Barkanova ON, Gagarina SG, Kaluzhenina AA. Application of collapse therapy in treatment of drug resistant destructive pulmonary tuberculosis. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2014;(4):121–123. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tdobtx>.
12. Khayat M, Fan H, Vali Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: A case report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021;32:101344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101344>.
13. Noori MAM, Younes I, Latif A, Fichadiya H, Elkattawy S, Khandait H, et al. Reactivation of tuberculosis in the setting of COVID-19 infection. *Cureus*. 2022;14(3):e23417. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.23417>.
14. Jain VK, Iyengar KP, Samy DA, Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1439–1443. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.034>.
15. Yang H, Lu S. COVID-19 and tuberculosis. *Journal of Translational Medicine*. 2020;8(2):59–65. DOI: <https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0010>.

Информация об авторах

Никита Владимирович Чумоватов  — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Оксана Геннадьевна Комиссарова — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Наталья Александровна Черных — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Владимир Викторович Романов — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Information about the authors

Nikita V. Chumovator ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Junior Researcher of the Department of Phthysiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Oksana G. Komissarova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthysiology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Natalya A. Chernyh — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Department of Phthysiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Vladimir V. Romanov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Phthysiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Рукопись получена: 29 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 29 июня 2024. Принята к публикации: 2 июля 2024.

Received: 29 March 2024. Revised: 29 June 2024. Accepted: 2 July 2024.

УДК 616-056:616-053.2

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.136>

<https://elibrary.ru/JCDOYU>



Синдром Альстрёма. Описание редкого клинического случая

Олеся Валерьевна Первишко, Наталия Григорьевна Лупаш, Алина Станиславовна Иваненко✉, Виктория Геннадьевна Ларина, Мария Леонидовна Власова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

✉ ivanenko-a1ina@mail.ru

Аннотация

Введение. Синдром Альстрёма — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся полиорганной дисфункцией. Распространенность составляет менее одного человека на 1 млн. Недавнее исследование по анализу геномных мутаций выявило 109 новых, увеличив число известных мутаций белка ALMS1 до 239, что подчеркивает аллельную гетерогенность этого заболевания и его фенотипическое разнообразие.

Цель работы — повышение осведомленности медицинских работников о наследственном синдроме Альстрёма.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской карты амбулаторного больного (форма № 025/у), данных параклинических методов исследований пациента П. 2013 года рождения, находившегося на обследовании в Детской краевой клинической больнице (Краснодар; ДККБ) с подтвержденным синдромом Альстрёма.

Результаты. Заболевание дебютировало с острой респираторной инфекции в возрасте 4 месяцев. Первичными клиническими проявлениями была острая дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок госпитализирован в ДККБ. Результаты дополнительных методов исследования выявили дилатационную кардиомиопатию со снижением глобальной сократимости левого желудочка, относительную митральную недостаточность, недостаточность кровообращения IIА стадии по Россу. Для дальнейшей диагностики заболевания и коррекции лечения ребенок направлен в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей, где наблюдался в течение нескольких лет мультидисциплинарной бригадой специалистов. На основании проведенных молекулярно-генетических исследований (патогенная гомозиготная мутация в гене *ALMS1*) ребенку выставлен диагноз — синдром Альстрёма в возрасте 8 лет.

Обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует нетипичное начало заболевания с признаками сердечно-сосудистой недостаточности, сложность диагностического поиска и отсутствие патогенетического лечения.

Заключение. Клинический случай является примером широкого спектра фенотипических особенностей редкого наследственного синдрома Альстрёма, имеющего начало заболевания с поражения сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: синдром Альстрёма, редкое генетическое заболевание, прогрессирующая потеря зрения, метаболический синдром, дилатационная кардиомиопатия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. От официальных представителей пациента получено информированное согласие на публикацию клинического случая (от 9 июня 2023 г.).

Для цитирования: Синдром Альстрёма. Описание редкого клинического случая / О.В. Первишко, Н.Г. Лупаш, А.С. Иваненко [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 136–145. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.136>. EDN: <https://elibrary.ru/JCDOYU>.

Alström Syndrom: A Clinical Case

Olesya V. Pervishko, Natalia G. Lupash, Alina S. Ivanenko✉, Victoria G. Larina, Maria L. Vlasova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ ivanenko-a1ina@mail.ru

Abstract

Background. Alström syndrome is a rare autosomal recessive disease characterized by multiple organ dysfunction. The prevalence in the population is less than one person per 1 million. Genomic mutation analysis study identified 109 new mutations increasing the number of known mutations of the ALMS1 protein to 239 which highlights the allelic heterogeneity of this disease and its phenotypic diversity.

The aim of the work. Increasing awareness among medical professionals regarding Alström syndrome.

Materials and methods. The analysis of the medical record of an outpatient patient, data from paraclinical research methods of the child of patient P., born in 2013, who was examined at the Children's Regional Clinical Hospital (CRCH; Krasnodar).

Results. The disease debuted with an acute respiratory infection at the age of 4 months, the primary clinical manifestations were acute respiratory failure, and therefore, the child was hospitalized at CRCH. The results of additional research methods revealed dilated cardiomyopathy with reduced global contractility of the left ventricle. For further disease diagnosis and treatment correction, the child was referred to the National Medical Research Center for Children's Health (NMRCCH), where he was observed for several years by a multidisciplinary team of specialists. Based on results of molecular genetic studies (pathogenic homozygous mutation in the *ALMS1* gene), the child was diagnosed with Alström syndrome at the age of 8 years.

Discussion. This report illustrates difficulty diagnosis and lack of specific treatment.

Conclusion. This clinical case demonstrates a wide range of phenotypic features of the rare hereditary Alström syndrome.

Keywords: Alström syndrome, rare genetic disease, progressive cone-rod dystrophy leading to blindness, dilated cardiomyopathy, metabolic syndrome

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Informed consent has been obtained from the authorized representatives of the patient to publish the clinical case (dated 9 June 2023).

For citation: Pervishko OV, Lupash NG, Ivanenko AS, Larina VG, Vlasova ML. Alström syndrom: A clinical case. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):136–145. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.136>. EDN: <https://elibrary.ru/JCDOYU>.

© Первишко О. В., Лупаш Н. Г., Иваненко А. С., Ларина В. Г., Власова М. Л., 2024

© Pervishko O. V., Lupash N. G., Ivanenko A. S., Larina V. G., Vlasova M. L., 2024

Введение

Синдром Альстрёма — прогрессирующее заболевание, впервые описанное в 1959 г. шведским врачом К.-Г. Альстрёмом (швед. Carl-Henry Alström), характеризующееся дегенерацией сетчатки, двухсторонней нейросенсорной тугоухостью, дилатационной кардиомиопатией, ожирением, инсулинорезистентностью. Полиорганный поразения связана с метаболическими нарушениями, проявляющимися в виде дислипидемии, гипертриглицеридемии, которые лежат в основе развития стеатогепатита, прогрессирующего до фибротических изменений [1, 2], у некоторых детей отмечалась задержка в двигательном развитии при сохранном интеллекте [3]. Синдром Альстрёма характеризуется прогрессирующим, потенциально опасным для жизни течением и в своем исходе может проявляться признаками сердечной недо-

статочности и терминальной стадии хронической болезни почек. Литературные источники указывают среднюю продолжительность жизни пациентов не более 40 лет [4, 5].

Верификация этого диагноза проводится только после выявления и идентификации аллельных патогенных вариантов в гене *ALMS1* [6, 7], в настоящее время идентифицировано около 268 патогенных вариантов почти у 1 053 пациентов в мире. Существует более высокая частота некоторых конкретных мутаций *ALMS1* в регионах Европы, например, 10535ins(n) — в 19% определено у французских пациентов, 10775delC — у 20% англичан [8, 9]. При этом ген участвует в функционировании ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта, контроле клеточного цикла, внутриклеточном транспорте, дифференцировке адипоцитов [10, 11], что обуславливает полиорганность поражения. Особенности течения такого заболевания и необходимость мультидисциплинарного наблюдения легли в основу создания экспертной группы Alström Syndrome International, помогающей пациентам и их семьям получить необходимые знания о заболевании и оказывающей психологическую поддержку [12, 13].

Цель работы — повышение осведомленности медицинских работников о наследственном синдроме Альстрёма.

Материалы и методы

Мальчик П. (10 лет) наблюдается в детском консультативно-диагностическом центре Детской краевой клинической больницы (Краснодар; ДККБ) мультидисциплинарной бригадой специалистов. Анализ медицинской документации — медицинской карты амбулаторного больного (форма № 025/у), выписного эпикриза из истории болезни — показал, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей без осложнений, первых срочных родов на 42 неделе. При рождении масса тела — 3 550 г, длина — 59 см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов.

Находился на грудном вскармливании до 5 месяцев. Наследственность, со слов родителей, неотягощена. Мать и отец мальчика здоровы.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент в возрасте 4 месяцев перенес острое респираторное заболевание. В течение нескольких недель у ребенка отмечался сухой кашель, экспираторная одышка, цианоз кожных покровов при кормлении грудью. С учетом ухудшения состояния в 5,5 месяцев ребенок госпитализирован в детскую инфекционную больницу, где диагностирована кардиомегалия по данным рентгенографии органов грудной клетки. В связи с ухудшением состояния за счет нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности пациент переведен в отделение младшего возраста ДККБ. Динамика наблюдения и обследования потребовала обращения в центральные диагностические медицинские учреждения.

Результаты

Мальчик П., 10 лет, перенаправлен для дальнейшего обследования и наблюдения в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей. Результаты дополнительных обследований и консультаций представлены ниже.

Кардиологическая патология

В ноябре 2013 г., после первой госпитализации, выставлен диагноз — дилатационная кардиомиопатия; недостаточность митрального, трикуспидального клапанов; легочная гипертензия; недостаточность кровообращения (НК) IIa стадии; III функциональный класс (ФК) по Р. Д. Россу (*англ.* R. D. Ross). Пациенту назначена терапия инотропными препаратами (дигоксин — 0,02 мг в сутки), антигипертензивная терапия (каптоприл — 9 мг в сутки,

бисопролол — 0,5 мг в сутки). На фоне терапии отмечалась положительная динамика состояния, нормализация частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). С 1 года 3 месяцев назначена терапия по коррекции артериальной гипертензии, добавлен препарат амлодипин (0,625 мг 2 раза в день для постоянного приема) с повторной коррекцией в 2016 г. и увеличением дозы до 1,25 мг 2 раза в день в связи с наличием признаков артериальной гипертензии (до 100/60 мм рт. ст.). На фоне проводимой терапии подъема артериального давления не наблюдается.

За период наблюдения с 6-месячного возраста до настоящего времени по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) отмечается положительная динамика морфометрических параметров сердца в виде уменьшения дилатации левых отделов, уменьшения митральной регургитации, однако сохраняется усиленная трабекулярность апикальных сегментов левого желудочка.

Офтальмологическая патология

В возрасте 5 месяцев пациент впервые консультирован офтальмологом, выставлен диагноз — горизонтальный нистагм. В 1 год 4 месяца диагноз дополнен — гиперметропия высокой степени OU¹ (?); нарушение проводимости на уровне зрительных путей (?); амблиопия слабой степени (?).

Ежегодно пациенту проводили обследование у офтальмолога, в 6 лет установлен окончательный диагноз — гиперметропия высокой степени с астигматическим компонентом OU; вторично расходящееся монолатеральное косоглазие OS²; частичная атрофия диска зрительного нерва (ДЗН) OU.

Метаболические нарушения

На 1 году жизни у пациента уже отмечались признаки паратрофии, в частности в возрасте 1 год 10 месяцев вес ребенка составлял 16 кг (долженствующий вес 13,5 кг — избыток 2,5 кг (18,5 %), что соответствовало ожирению I степени), рост 90 см. Несмотря на соблюдение диетических рекомендаций, в 4 года на основании данных антропометрического исследования выставлен диагноз — ожирение II–III степеней (масса тела — 25 кг, рост — 122 см). По данным последнего исследования (8 лет 1 месяц) физическое развитие выше среднего, дисгармоничное (вес 40 кг — >97 перцентильного интервала, рост 135 см — 90–97 перцентильный интервал), отложение подкожно-жировой клетчатки преимущественно в верхней половине тела.

Патология гепатобилиарной системы и почек

В возрасте 7 лет выявлены изменения со стороны гепатобилиарной и мочевыделительной систем — повышение уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 99,9 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 47,5 Ед/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — 103,34 Ед/л).

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП): гепатомегалия (правая доля — 142 мм, левая — 81 мм), диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря: нефромегалия (левая почка — 109×45 мм, правая — 110×45 мм), почечная паренхима истончена.

Физикальная диагностика

При проведении последнего осмотра в возрасте 8 лет — состояние пациента по самочувствию ближе к удовлетворительному. Температура тела — 36,6 °С, вес — 44 кг, рост —

¹ OU — оба глаза (*лат.* oculus uterque).

² OS — левый глаз (*лат.* oculus sinister).

143,3 см, физическое развитие высокое, дисгармоничное за счет избытка массы тела (ИМТ — 21,52 кг/м²).

Кожные покровы физиологической окраски, суховаты, без патологических высыпаний. Слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена симметрично. Периферических отеков нет. Косная система без деформаций, форма суставов не изменена, движения в полном объеме, безболезненны во всех группах. Частота дыхания (ЧД) — 36 в минуту; над всей поверхностью легких перкуторно — ясный легочной звук; аускультативно — дыхание везикулярное, проводится во все отделы, симметричное, хрипов нет. ЧСС — 120 ударов в минуту. Сердечно-сосудистая система: область сердца незначительно выбухает, границы относительной тупости (левая — передняя аксилярная линия по V межреберью; правая — правый край грудины; верхняя — II ребро). Аускультативно — тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум в V точке. АД (на руках) — 86/58 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень пальпаторно — по краю реберной дуги; селезенка не пальпируется. Стул ежедневно, относится к 3–4 типу по Бристольской шкале, без патологических примесей. Мочеполовая система развита правильно по мужскому типу. Эндокринная патология: область щитовидной железы визуально не изменена, имеются признаки гинекомастии.

По данным осмотра мультидисциплинарных специалистов (включая гастроэнтеролога, инфекциониста), учитывая наличие узкого лба, низкого роста волос, гипоплазии средней трети лица, монголоидного разреза глаз, микрогнатию, низко расположенные диспластичные ушные раковины с крупной мочкой (рис. 1), снижение остроты зрения, атрофию зрительного нерва, кардиомиопатию, гепатомегалию, нефромегалию, рекомендовано провести консультацию ребенка генетиком.

После проведения клинического осмотра выставлен диагноз — синдром Альстрёма (?). Для генетической верификации диагноза пациент направлен в НМИЦ здоровья детей.



Рис. 1. Ребенок с синдромом Альстрёма
(нуклеотидный вариант с.4153dop)

Диагностические процедуры

Результаты лабораторной диагностики (последнее посещение детского консультативно-диагностического центра) представлены в таблице.

Общие анализы крови и мочи имели показатели в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови выявлен синдром цитолиза и нарастание уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что отражает проявление метаболически ассоциированной болезни печени (таблица).

Таблица

Биохимический анализ крови пациента

Показатель	Уровень	Референсные значения
АЛТ, Ед/л	93	<40
АСТ, Ед/л	45	<40
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,6	<5,1
ГГТП, Ед/л	104	5–35
Глюкоза, ммоль/л	4,33	3,3–5,5
Креатинин, мкмоль/л	38	27–62
Мочевина, ммоль/л	7,5	1,8–6,4
ЛДГ, Ед/л	196	91–295
Холестерин, ммоль/л	2,27	3,3–5,2
ЛПВП, ммоль/л	0,876	0,9–2,6
ЛПНП, ммоль/л	2,27	1,1–3

Примечания: ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Инструментальные исследования

Эхографическое исследование сердца: камеры сердца не расширены, умеренно повышена трабекулярность апикальных сегментов левого желудочка (ЛЖ), недостаточность митрального клапана I степени, сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная, диастолическая функция не нарушена, данных за легочную гипертензию нет.

Электрокардиография: синусовый ритм, ЧСС — 71 ударов в минуту, дельта-волна во втором отклонении, снижена амплитуда зубцов Т в стандартных и грудных отведениях. При ортостатической пробе синусовый ритм с ЧСС — 98 (94–100) ударов в минуту, QTc — 0,409 с.

Холтеровское мониторирование: ритм синусовый, ЧСС — 96 ударов в минуту, ночью синусовая тахикардия (ЧСС_{ночь max} — до 135 ударов в минуту), значимых НРС и пауз ритма нет.

УЗИ почек — картина умеренного увеличения размеров почек.

УЗИ брюшной полости: картина диффузных изменений паренхимы печени (по типу жирового гепатоза), увеличение печени, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

Молекулярно-генетическое исследование

Проведено в НМИЦ здоровья детей в возрасте ребенка 8 лет: исследованы экзон 4 и частично экзон 8 гена *ALMS1* с прилегающими интронными областями.

В экзоне 8 выявлен нуклеотидный вариант с.4153dup (chr2:73677810dup, ENST00000264448.6) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания p.E1385Gfs*14, неописанный в контрольной выборке gnomAD¹ v2.1.1. На основании российского руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [14] выявленный вариант следует расценивать как патогенный, что подтверждает диагноз — синдром Альстрёма, нуклеотидный вариант с.4153dup.

Хронология развития заболевания (временная шкала) представлена на рис. 2.



Рис. 2. Хронология развития болезни. Ребенок П. с синдромом Альстрёма

Обсуждение

Верификация диагноза была затруднена постепенным развитием клинических и лабораторно-инструментальных признаков, в связи с чем сроки постановки диагноза удлинялись [15].

Медицинские вмешательства, которые получал ребенок, касались симптоматического лечения препаратами из группы бета-адреноблокаторов (бисопролол), мочегонными (спиронолактон) и желчегонными (урсодезоксихолевая кислота) медикаментами под контролем лабораторно-инструментальной диагностики. Диетотерапия и занятия лечебной физкультурой проводились пациентом курсами с последующей оценкой массы тела.

На фоне проводимой терапии отмечалось восстановление размеров полостей сердца, нормализации фракции выброса через митральный клапан. В то же время метаболический синдром продолжал прогрессировать, что соответствует явлениям стеатогепатита. Динамика наблюдения показывает ухудшение состояния офтальмологической патологии в виде осложненной катаракты OU.

Схожесть клинических изменений в виде светобоязни, нистагма и гиперметропии, в связи с замедлением или полным отсутствием папиллярного рефлекса, потребовала про-

¹ gnomAD — База данных агрегации геномов (англ. Genome Aggregation Database).

ведения дифференциального диагноза с амаврозом Лебера [16]. В группу похожей патологии был включен синдром Барде — Бидля, но в представленном клиническом примере наличие структурной патологии сердца, ранняя потеря слуха и отсутствие аномалий дистальных отделов пальцев исключили указанную цилиопатию [17].

Группа митохондриальных заболеваний, таких как хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, инфантильная миопатия, синдром Кернса — Сейра, характеризуются схожими фенотипическими симптомами, однако специфический диагностический тест — биопсия мышц [18] — имел отрицательный результат у представленного пациента.

В связи с широким спектром нозологий, включенных в дифференциальный диагноз, эксперты рекомендуют использовать целевые генные панели, содержащие ген *ALMS1*, в связи со сложностью верификации диагноза [19, 20].

Наглядность клинического случая демонстрирует нетипичное манифестирующее начало заболевания — с признаков сердечно-сосудистой недостаточности до последующего развития метаболических, офтальмологических признаков. Генетическая верификация синдрома Альстрёма выявила ранее неописанную мутацию в 8 экзоне гена *ALMS1*. Это подтверждает общемировое предположение о встречаемости новых генетических вариантов, что не позволяет создать патогенетическую терапию заболевания [20, 21]. Исключительно симптоматическое лечение лежит в основе коррекции основных клинико-лабораторных проявлений заболевания.

Ребенок, ставший субъектом настоящего клинического случая, нуждается в динамическом пожизненном наблюдении в связи с прогрессирующим, потенциально опасным для жизни течением заболевания.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует течение заболевания от первых клинических симптомов до генетического подтверждения — синдрома Альстрёма, — описывая сложность верификации диагноза. Считаем, что необходимо повышать осведомленность врачей разных специальностей о редких генетических заболеваниях для более ранней постановки диагноза, возможности назначения оптимальных схем лечения для улучшения качества жизни детей.

Список источников | References

1. Lupash NG, Ivanenko AS. Alström syndrome: A clinical case. In: *Kaspij i global'nye vyzovy* [Caspian Region and Global Challenges]. Astrakhan: Astrakhan State University; 2022. P. 309–312. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/plxdzn>.
2. Tahani N, Maffei P, Dollfus H, Paisey R, Valverde D, Milan G, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):253. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023020014688>.
3. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. (eds.). *GeneReviews*[®]. Seattle: University of Washington; 1993–2023. PMID: 20301295.
4. Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, et al. The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D1207–D1217. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>.
5. Wicher K, Bajon T, Wawrocka A, Skorzcyk-Werner A, Niedziela M, Krawczynski MR. Alström syndrome: A case report of the Polish family and a brief review of the differential diagnosis. *Pediatrics Polska*. 2017;92(6):781–785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.papo.2017.07.003>.
6. Eintracht J, Forsythe E, May-Simera H, Moosajee M. Translational readthrough of ciliopathy genes *BBS2* and *ALMS1* restores protein, ciliogenesis and function in patient fibroblasts. *EBioMedicine*. 2021;70:103515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103515>.

7. Shurygina ME, Parker MA, Schlechter CL, Chen R, Li Y, Weleber RG, Yang P, et al. A case report of two siblings with Alstrom syndrome without hearing loss associated with two new *ALMS1* variants. *BMC Ophthalmology*. 2019;19(1):246. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1259-y>.
8. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: Genetics and clinical overview. *Current Genomics*. 2011;12(3):225–235. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920211795677912>.
9. Karushin OI, Gafarov IZ. Leber's hereditary optic neuropathy. A clinical case. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(2):84–89. EDN: <https://elibrary.ru/wefinh>.
10. Saidasheva EI, Kadyshchev VV, Brzheskiy VV, Malinovskaya NA, Shefer KK. A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene, in the clinical practice of an ophthalmologist. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(1):113–116. DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>.
11. Cicolini I, Blasetti A, Chiarelli F. Ciliopathies in pediatric endocrinology. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2023;28(1):5–9. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2244288.144>.
12. Dassie F, Favaretto F, Bettini S, Parolin M, Valenti M, Reschke F, et al. Alström syndrome: An ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endocrine*. 2021;71(3):618–625. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02643-y>.
13. Yang HJ, Li D, Bai HL, Zhang M, Huang J, Yuan XQ. Diagnosis, treatment and genetic analysis of a case of Alstrom syndrome caused by compound heterozygous mutation of *ALMS1*. *Yi Chuan*. 2022;44(12):1148–1157. (In Chinese). DOI: <https://doi.org/10.16288/j.yczz.22-217>.
14. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, Maslennikov AB, Stepanov VA, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>.
15. Marshall JD, Muller J, Collin GB, Milan G, Kingsmore SE, Dinwiddie D, et al. Alström syndrome: Mutation spectrum of *ALMS1*. *Human Mutation*. 2015;36(7):660–668. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22796>.
16. Wang C, Luo X, Wang Y, Liu Z, Wu S, Wang S, et al. Novel mutations of the *ALMS1* gene in patients with Alström syndrome. *Internal Medicine*. 2021;60(23):3721–3728. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6467-20>.
17. Long PA, Evans JM, Olson TM. Exome sequencing establishes diagnosis of Alström syndrome in an infant presenting with non-syndromic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Medical Genetics — Part A*. 2015;167(4):886–890. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36994>.
18. Hearn T. *ALMS1* and Alström syndrome: A recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits. *Journal of Molecular Medicine*. 2019;97(1):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1714-x>.
19. Nesmith JE, Hosteley TL, Leitch CC, Matern MS, Sethna S, McFarland R, et al. Genomic knockout of *ALMS1* in zebrafish recapitulates Alström syndrome and provides insight into metabolic phenotypes. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(13):2212–2223. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz053>.
20. Mauring L, Porter LF, Pelletier V, Riehm A, Leuvrey AS, Gouronc A, et al. Atypical retinal phenotype in a patient with Alström syndrome and biallelic novel pathogenic variants in *ALMS1*, including a *de novo* variation. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11:938. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00938>.
21. Dedeoglu S, Dede E, Oztunc F, Gedikbasi A, Yesil G, Dedeoglu R. Mutation identification and prediction for severe cardiomyopathy in Alstrom syndrome, and review of the literature for cardiomyopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):359. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02483-7>.

Информация об авторах

Олеся Валерьевна Первишко — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>

Наталья Григорьевна Лупаш — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

E-mail: lupashng@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6939-9507>

Алина Станиславовна Иваненко — старший лаборант кафедры педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

E-mail: ivanenkoina-a1ina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0606-5836>

Виктория Геннадьевна Ларина — ординатор кафедры педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

E-mail: Victoria_larina@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9698-3942>

Мария Леонидовна Власова — студент педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

E-mail: marywin1701@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0023-7729>

Information about the authors

Olesya V. Pervishko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>

Natalya G. Lupash — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

E-mail: lupashng@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>

Alina S. Ivanenko — Senior Laboratory Technician of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

E-mail: ivanenkoina-a1ina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0606-5836>

Victoria G. Larina — Resident of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

E-mail: Victoria_larina@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9698-3942>

Maria L. Vlasova — Specialist's Degree Student of the Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

E-mail: marywin1701@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0023-7729>

Рукопись получена: 13 октября 2023. Одобрена после рецензирования: 7 февраля 2024. Принята к публикации: 18 апреля 2024.

Received: 13 October 2023. Revised: 7 February 2024. Accepted: 18 April 2024.

УДК 616.8-009.836

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.146>

<https://elibrary.ru/KZPZWY>



Нарушение сна как предиктор ускоренного старения человека

Анна Вадимовна Городничева✉, Ольга Петровна Ковтун,
Татьяна Олеговна Бродовская

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ agorodnicheva99@gmail.com

Аннотация

Введение. Известно, что старение приводит к дисфункции всех функциональных систем организма человека. Одним из его основных предикторов является нарушение сна, изучение влияния которого на развитие ускоренного процесса старения признается актуальной проблемой для медицинского сообщества.

Цель работы — анализ современных данных о возрастных аспектах нарушений сна и описание известных маркеров преждевременного старения, ассоциированных с сомнологическими расстройствами.

Материалы и методы. Поиск и подбор литературных источников осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, «КиберЛенинка», Google Scholar. Для поиска подбирались следующие ключевые слова: biological age, chronological age, biomarkers, brain aging, sleep disorders, polysomnography, «старение, сон, биологический возраст, хронологический возраст, когнитивное старение». Глубина поиска — 17 лет, с 2007 по 2024 г. Общее количество публикаций, включенных в обзор, — 80.

Результаты и обсуждение. Старение — общий патологический процесс, затрагивающий все физиологические системы человека. Дана характеристика отличиям между терминами биологического и хронологического возрастов. Определена роль сомнологических нарушений в ускоренном процессе старения. По мере увеличения возраста наблюдаются изменения электрофизиологической картины сна с удлинением периода засыпания, увеличением числа ночных пробуждений, нарушением структуры медленноволнового сна и повышением дневной сонливости. Биологические маркеры старения, такие как сиртуины, длина теломер, показатели метилирования ДНК, положительно коррелируют с нарушением сна. Показано значение нейровизуализационных методов в определении ускоренного темпа старения у лиц с сомнологическими расстройствами.

Заключение. Нарушение сна определяется как значимый показатель ускоренного старения организма. Дальнейшее исследование изменений структуры и качества сна может изменить представления о патогенетических механизмах старения и способствовать разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в сфере антивозрастной медицины.

Ключевые слова: старение, биологический возраст, хронологический возраст, сон, маркеры старения, полисомнография, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Городничева А. В., Ковтун О. П., Бродовская Т. О. Нарушение сна как предиктор ускоренного старения человека // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 146–162. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.146>. EDN: <https://elibrary.ru/KZPZWY>.

Sleep Disturbance as a Predictor of Accelerated Human Aging

Anna V. Gorodnicheva✉, Olga P. Kovtun, Tatyana O. Brodovskaya

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ agorodnicheva99@gmail.com

Abstract

Introduction. One of the main predictors of aging is sleep disturbance, the study of the role of which in the development of the accelerated aging process is recognized as an urgent problem for the medical community.

The aim of the work is to analyze modern data on age-related aspects of sleep status and describe known markers of early aging associated with somnological disorders.

Materials and methods. The search and selection of literary sources was carried out in the databases PubMed, eLibrary, CyberLeninka, Google Scholar. Search depth — 17 years, from 2007 to 2024. The total number of publications included in the review was 80.

Results and discussion. Aging refers to a general pathological process that affects all human physiological systems. Differences between the terms biological and chronobiological age are established. The role of somnological disorders in the accelerated aging process has been determined. It has been established that as age increases, changes in the electrophysiological pattern of sleep are observed. It was found that changes in biological markers of aging are positively correlated with sleep disturbance. The importance of neuroimaging methods in determining the accelerated rate of aging in people with sleep disorders is shown.

Conclusion. Sleep disturbance is defined as a significant indicator of accelerated aging of the body. Further research into changes in the structure and quality of sleep may change the understanding of the pathogenetic mechanisms of aging and contribute to the development of new diagnostic and therapeutic strategies in the field of anti-aging medicine.

Keywords: aging, biological age, chronological age, cognitive aging, sleep, markers of aging, polysomnography, magnetic resonance imaging

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Gorodnicheva AV, Kovtun OP, Brodovskaya TO. Sleep disturbance as a predictor of accelerated human aging. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):146–162. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.147>. EDN: <https://elibrary.ru/KZPZWY>.

© Городничева А. В., Ковтун О. П., Бродовская Т. О., 2024

© Gorodnicheva A. V., Kovtun O. P., Brodovskaya T. O., 2024

Список сокращений

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

м-РНК — матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ — магнитно-резонансная томография

СОАС — синдром обструктивного апноэ сна

ЭЭГ — электроэнцефалография

CPAP — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure)

Dunedin PACE — эпигенетические часы, предназначенные для оценки темпов биологического старения в различных системах (*англ.* Dunedin Pace of Aging Methylation)

HIF — гипоксия-индуцированные транскрипционные факторы (*англ.* Hypoxia-Inducible Factors)

NAD — никотинамидадениндинуклеотид (*англ.* Nicotinamide Adenine Dinucleotide)

NREM — фаза сна без быстрого движения глаз

REM — фаза сна с быстрым движением глаз

SIRT — сиртуин

Введение

В настоящее время демографическая ситуация в мире претерпевает ряд изменений. Тенденции современного общества характеризуются увеличением доли людей пожилого

возраста в общей популяции [1]. Старение населения является одной из наиболее значимых социальных трансформаций, характерной для большинства развитых стран. Количество людей в возрастной группе от 65 лет и старше нарастает большими темпами по сравнению с другими возрастными категориями [2]. Известно, что по мере увеличения продолжительности жизни увеличивается риск развития хронической патологии [3].

В российских и зарубежных публикациях все большее внимание уделяется проблеме старения человеческого организма. При этом результаты многочисленных исследований свидетельствуют о таком явлении, как несоответствие хронологического, биологического, а также когнитивного возрастов [4]. Сообщается, что скорость старения человека обладает высокой степенью индивидуальной вариабельности, в основе которой лежит действие различных внутренних и внешних факторов. В настоящее время одним из ведущих направлений российских и зарубежных специалистов является поиск предикторов ускоренного старения и разработка методов, позволяющих замедлить темпы старения организма и предотвратить развитие возраст-ассоциированных заболеваний.

Все большее количество исследований свидетельствует о том, что одним из перспективных показателей биологического возраста человека является качество сна. Согласно современным публикациям, нарушения сна могут ускорять темпы старения и приводить к развитию хронической патологии. Вместе с тем вопросы установления четких патогенетических и клинических закономерностей между нарушением сна и ускоренным темпом старения по-прежнему остаются дискуссионными. Все вышеперечисленное послужило основой для написания настоящего обзора.

Цель работы — анализ современных данных о возрастных аспектах нарушений сна и описание известных маркеров преждевременного старения, ассоциированных с сомнологическими расстройствами.

Материалы и методы

Поиск и подбор литературных источников, посвященных нарушению сна как предиктору ускоренного старения человека, осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, «КиберЛенинка», Google Scholar за период с 2007 по 2024 г. Для поиска подбирались следующие ключевые слова и их сочетания: biological age, chronological age, biomarkers, brain aging, sleep disorders, polysomnography, magnetic resonance imaging, «старение, сон, биологический возраст, хронологический возраст, когнитивное старение, полисомнография, магнитно-резонансная томография». Типы публикаций, принимаемые во внимание: ретроспективные обсервационные и проспективные исследования (рандомизированные, нерандомизированные), систематические обзоры, метаанализы. В случае, если материалы аналогичного содержания присутствовали в нескольких публикациях, то предпочтение отдавалось наиболее позднему источнику. Общее количество публикаций, соответствующих вышеуказанному критерию и включенных в обзор, составило 80.

Результаты и обсуждение

Старение: определение термина, концепции развития

Проблема старения является актуальным вопросом для исследовательского сообщества с давних времен. По мере накопления и совершенствования научных знаний о структурно-функциональных свойствах живой материи представления о механизме сенесценции (от лат. senesco — стареть) претерпевали значительные изменения. Современная концепция старения

определяет этот процесс как возраст-зависимый феномен, предполагающий износ всех систем организма [5], характеризующийся прогрессирующим нарушением молекулярно-клеточных взаимодействий и, как следствие, развитием различной соматической патологии [6].

Предложено множество теорий старения человеческого организма [7]. Так, одной из ранних концепций являлась концепция предела Хейфлика (*англ.* Hayflick Limit) [8]. В 1961 г. Л. Хейфлик и П. Мурхед (*англ.* L. Hayflick, P. Moorhead) представили данные о том, что каждая клетка проходит ряд последовательных, морфологически различных фаз митоза, после чего ее способность к делению исчерпывается. Иными словами, существует ограниченный пролиферативный потенциал клеток [9].

Дальнейшее изучение процессов старения привело к возникновению теломерной теории, в основе которой лежит укорочение длины теломер дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — специализированных структур, способных к сокращению после репликации. Если активность теломеразы — фермента, участвующего в регуляции размера длины теломер, — высока, то клетка не стареет. Однако в случае уменьшения длины теломер регистрируется интенсификация темпов старения [10].

Ряд авторов высказывает мнение, что процесс свободно-радикального окисления играет ведущую роль в старении организма [11]. Основоположником этой теории является Д. Харман (*англ.* D. Harman), опубликовавший результаты своей научной деятельности в середине XX в. В ее основе лежит связь между возрастом организма и накоплением в клетках активных форм кислорода, что, в свою очередь, влечет за собой повреждение участков ДНК, нарушение функций митохондрий, преобладание окислительных повреждающих процессов над антиоксидантными механизмами защиты [12].

В 2000 г. К. Франчески (*англ.* C. Franceschi) выдвинута гипотеза «воспалительного старения» [13], где старение обусловлено персистирующим субклиническим воспалением, не ассоциированным с инфекционным агентом и характеризующимся повышением уровня воспалительных маркеров в крови, клетках и тканях [14]. Эта теория во многом связана с иммунологическими аспектами старения, в основе которых находятся возрастные изменения субпопуляционной структуры клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Несмотря на то что к настоящему моменту опубликовано несколько десятков теорий старения, объясняющих такой процесс с позиций изучения выявленных патофизиологических механизмов и морфологических изменений, до сих пор не разработана единая универсальная концепция старения.

Старение как фактор риска развития хронической патологии

Работы российских и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что процесс старения является фактором риска многих хронических неинфекционных заболеваний, например, дислипидемии, сахарного диабета, патологии опорно-двигательного аппарата (остеоартрита, остеопороза).

Помимо этого, сообщается, что увеличение возраста может привести к развитию неврологических (депрессии, деменции, болезни Альцгеймера) и онкогематологических (злокачественных новообразований, анемии) патологий [13].

Установлено, что старение определяется как основной фактор риска сосудистых заболеваний и последующих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий — ведущих причин смерти во всем мире [15]. Другие публикации подчеркивают ведущую роль возрастных изменений в функционировании желудочно-кишечного тракта, дыхательной, эндокринной и иммунной систем [16, 17].

Нельзя не отметить, что увеличение возраста человека ассоциировано с развитием ряда гериатрических синдромов, определяющих качество жизни и функциональные возможности человека [18]. Возраст-ассоциированные патологии находятся в сложных патогенетических взаимосвязях друг с другом, ограничивают повседневную деятельность человека и приводит к социальной и психологической дезадаптации. Однако характер выявляемых ассоциаций между возрастом и мультиморбидностью по-прежнему не установлен. Актуальными вопросами являются определение причинно-следственных связей между развитием хронической патологии и старением, выявление начального фактора, запускающего процесс преждевременного старения. Необходимо уточнение, ведет ли к сенесценции наличие скрытого заболевания или же возраст человека является первоочередным пусковым механизмом [18].

Однако вышеперечисленные патологии и гериатрические синдромы возникают далеко не у всех категорий лиц пожилого и старческого возрастов. Это несоответствие привело к выделению двух вариантов старения: физиологического (здорового) и патологического (ускоренного). Физиологическое старение подразумевает морфологическое, структурное и функциональное ограничения активности, никак не связанные с воздействием каких-либо патологических процессов, вредных привычек, неблагоприятных экологических факторов, стрессовых влияний и т. д.¹ Патологическое старение характеризуется ускоренным темпом развития хронических патологий с прогрессирующим снижением физической и функциональной активности и высокой вероятностью наступления неблагоприятного исхода [18].

Определение биологического, хронологического и когнитивного возраста

Результаты исследований показывают, что темпы старения организма не всегда связаны с реальным возрастом человека. Некоторые люди демонстрируют признаки преждевременного старения, не достигнув пожилого возраста, тогда как другие могут даже в преклонных годах иметь замедленный темп старения¹. Подобные различия привели к введению понятий биологического и хронологического возрастов [19]. Хронологический возраст — это независимая переменная, число прожитых лет человека. Этот термин является общепризнанной характеристикой возраста, принятой в обществе. Биологический возраст — модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости, старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма, а также меру его жизнеспособности [20].

Доказано, что хронологический возраст человека далеко не всегда соответствует биологическому. Известно, что при одинаковом календарном возрасте люди могут значительно различаться по степени старения организма [21]. Считается, что темпы старения отдельных органов и систем являются индивидуальными и зависят от многих факторов [22]. Их можно разделить на ряд категорий: генетические факторы (носительство генов (*APOE*, *ACE*, *PON1* и др.)), эпигенетические изменения (реализуемые за счет опосредованно закодированных изменений генов, проявляющихся под действием внешних или внутренних влияний), влияние окружающей среды (природно-климатические, географические условия), характер жизни и труда, наличие хронических заболеваний, вредных привычек и т. д. [23].

В российских и зарубежных публикациях все чаще встречается термин «когнитивный возраст». Под ним подразумевается спектр когнитивных возможностей, характерных для той или иной возрастной категории. Известно, что старение является ведущей причиной

¹ Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геропрофилактика : учебное пособие / В. С. Мякотных, Е. С. Остапчук, В. Н. Мещанинов [и др.]. М. : Новый формат, 2021. 128 с. EDN: <https://elibrary.ru/pvooxh>.

нарушения процессов обучения, уменьшения объема памяти и снижения концентрации внимания. Однако когнитивный возраст человека далеко не всегда соотносится с показателями хронологического или биологического возрастов [21].

Различия между указанными показателями позволяют сделать вывод о необходимости дифференцированного исследования этих трех возрастных параметров, углубленного изучения факторов, влияющих на темпы старения органов и систем, а также методов их коррекции.

Методы оценки биологического возраста

Биологический возраст человека оценивается по ряду показателей: морфологическим параметрам (массе тела, росту, появлению седины, потере волос, числу зубов и др.); физиологическим функциям в покое и при нагрузке (остроте зрения, показателям динамометрии, артериальному давлению, частоте сердечных сокращений в покое, пульсоксиметрии, изгибам позвоночника, эластичности кожи, скорости выполнения физических упражнений, частоте дыхания, жизненной емкости легких и др.); результатам нейропсихологического тестирования и оценке состояния когнитивных функций человека; биохимическим, молекулярно-генетическим и клиническим показателям (определению метилирования и ацетилирования ДНК, матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК), длины теломер и др.) [24].

Помимо этого, разработаны авторские методы определения биологического возраста: Дамона, Диркена, Моргана, Фурукавы, Войтенко — Токаря и др. [24]. Однако они не получили широкого распространения среди научных специалистов и практикующих врачей в связи с трудоемкостью измерений и необходимостью использования специального оборудования.

Роль нарушений сна в процессах старения человека

Нарушение сна может быть одним из показателей, свидетельствующих об ускоренном темпе старения [25]. Известно, что сон играет важную роль в функционировании человеческого организма. Практически треть своей жизни человек проводит во сне [26]. Современные представления о сне как сложном физиологическом процессе характеризуют его с позиции обязательного наличия некоторых характеристик: цикличности, периодичности, снижения двигательной активности и реакции на различные стимулы [27].

Нарушения сна — частый признак старения человека [28]. Метод полисомнографии, основанный на регистрации биоэлектрических сигналов головного мозга, параметров двигательной активности, дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, позволяет объективизировать показатели сна и определить паттерны, наиболее точно характеризующие его изменения [29]. Сон в пожилом возрасте характеризуется удлинением периода засыпания, увеличением числа ночных пробуждений, времени бодрствования в течение ночи и периода нахождения в постели после утреннего пробуждения [30].

Установлено, что по мере старения человеческого организма наблюдается резкое сокращение длительности фазы сна без быстрого движения глаз (*англ.* Non-rapid Eyes Movement, NREM), составляющей около 75 % от общей продолжительности сна. Фаза быстрого движения глаз (*англ.* Rapid Eyes Movement, REM), занимающая значительно меньшее количество времени, также претерпевает существенные изменения в виде сокращения двигательной активности глазных яблок, что, в свою очередь, влияет на обработку информации, качество сна и эффективность пробуждения [31].

Структурные и функциональные механизмы нарушений сна

По мнению авторов¹, вышеуказанные нарушения обусловлены спектром структурных и метаболических возрастных изменений нервных структур: инволюцией структур лим-

¹ Федин А. И. Амбулаторная неврология. Избранные лекции для врачей первичного звена здравоохранения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 464 с. EDN: <https://elibrary.ru/xabzoo>.

бико-ретикулярного комплекса (гиппокампа, миндалин, парагиппокампальной, поясной извилин и др.), префронтальной коры, уменьшением числа нейронных связей, дегенерацией аксональных отростков и шипиков, изменениями активности нейромедиаторов (гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина, норадреналина) и т. д. [32]. К иным возможным причинам, которые могут влиять на механизмы сна, относят возрастное обызвествление эпифиза, нарушение физиологического ослабления тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, наличие сопутствующих афферентных импульсов от других органов и систем. Данные публикаций свидетельствуют о том, что изменения структур головного мозга, отвечающих за механизм регуляции цикла «сон — бодрствование», по мере взросления человека характеризуются преобладанием процессов дегенерации над восстановлением [33].

Однако точные механизмы, устанавливающие связь нарушений сна со старением, по-прежнему не определены [34, 35]. Более того, многие работы указывают на то, что нарушения сна могут возникать не только в пожилом возрасте, они широко распространены в детском¹ и подростковом периодах жизненного цикла [36–37]. Примечательно то, что если у возрастных пациентов причины сомнологических расстройств чаще связаны с органическими причинами и возрастными изменениями функционирования организма, то у детей ведущим этиологическим фактором выступают поведенческие аспекты. В этом случае механизмы нарушений цикла «сон — бодрствование» обусловлены социальными и культурными факторами: укладыванием, кормлением, совместным сном, использованием гаджетов, а также других электронных устройств непосредственно перед сном и т. д. [36, 37].

Нарушения сна в контексте развития физиологического и патологического старения

Возрастные изменения структуры и качества сна являются закономерным процессом, обусловленным многочисленными структурными и функциональными изменениями. Он является неотъемлемой частью физиологического старения. Однако жалобы на нарушения сна предъявляют не все пациенты пожилого и старческого возрастов. Проблемы засыпания и пробуждения, в значительной степени беспокоящие пациента, могут быть признаком патологического варианта старения, сопровождающегося нейродегенеративными изменениями и выраженного нарушением когнитивных функций [29].

Известно, что сомнологические расстройства влекут за собой снижение памяти и внимания, ухудшение качества профессиональной и бытовой деятельности. Механизмы влияния сна на когнитивные функции по-прежнему являются предметом изучения многих исследователей. Так, российские и зарубежные исследователи установили, что сон участвует в консолидации памяти [38].

Нарушения сна являются ранним симптомом, диагностируемым при нейродегенеративной патологии, сопровождающейся нарушением когнитивных функций [39]. Обнаружено, что пациенты пожилого возраста с легкими когнитивными нарушениями и деменцией предъявляют жалобы на качество сна на ранних стадиях заболевания, а нарушение цикла «сон — бодрствование» способствует более раннему началу и интенсивному прогрессированию нейродегенеративных расстройств, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона [40].

¹ Ковтун О. П., Кирпищиков А. Г. Основы диагностики клиники, лечения и профилактики нарушений сна у детей. Екатеринбург : УГМА, 2008. 123 с. EDN: <https://elibrary.ru/qltlzh>.

Лабораторные и инструментальные показатели, подтверждающие связь старения с нарушениями сна

В последние годы все большее число публикаций направлено на поиск возможных биологических и инструментальных маркеров, свидетельствующих о наличии связей между нарушением сна и ускоренным старением.

Электрофизиологические показатели

Одним из возможных способов определения биологического возраста является использование данных электрофизиологических методов диагностики активности головного мозга.

В исследовании М. Бушар и др. (англ. М. Bouchard et al.) проанализированы данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) сна молодых и пожилых пациентов. Результаты оказались следующими: лица старшей возрастной категории продемонстрировали более низкое качество сна на второй стадии, тогда как в REM-стадию и третью стадию медленноволнового сна не было выявлено значимых изменений в сравнении с более молодой когортой. Результаты показали, что существуют возрастные изменения ночной ЭЭГ, однако варианты и глубина таких различий варьируются в зависимости от стадий и цикла сна. Данные исследования свидетельствуют о нарушениях фазы глубокого сна у пожилых пациентов [41].

Опубликованные результаты исследования Х. Сана и др. (англ. Н. Sun et al.) [42] свидетельствуют о том, что ЭЭГ сна человека претерпевает с возрастом значительные изменения. Установлено, что микроструктура сна достоверно ухудшалась в сравниваемых возрастных группах. Авторы предложили метод машинного обучения для построения модели старения мозга на основании определения мозговой активности во время сна и разработали возрастную норму, чтобы обеспечить интерпретацию отклонения электрофизиологических параметров сна человека от нормального старения с позиций анализа ЭЭГ [42]. Таким образом, вычисление возраста мозга на основе данных ЭЭГ-диагностики может служить перспективным показателем старения организма.

Лабораторные показатели

Установлено, что нарушения сна ассоциированы с изменениями концентрации лабораторных маркеров старения, в частности генетических и эпигенетических [43].

Существует ряд критериев, которым должны соответствовать биомаркеры старения: стабильность, измеряемость и воспроизводимость, прогнозируемость, связь с предполагаемой причиной возрастных изменений, динамикой хронологического возраста. При использовании нескольких показателей биологического возраста между ними должна быть значимая связь. Предпочтительно, чтобы анализируемые параметры могли быть определены неинвазивным или малоинвазивным способом. Наиболее перспективными маркерами являются те, которые могут быть определены вне медицинского учреждения в короткие сроки и не являются чрезмерно затратными по стоимости [44].

Сиртуины как маркеры ускоренного темпа старения. Показано, что нарушение циркадианных ритмов организма, которые регулируют функционирование многих систем, в т. ч. «сон — бодрствование», связано с изменением экспрессии сиртуинов — молекулярных маркеров старения [45]. Сиртуины являются гистондеацетилазами III класса. Они представлены 7 фракциями (SIRT1–SIRT7), каждая из которых выполняет различные функции и имеет свою локализацию [46, 47]. Связанное с сиртуинами подавление клеточного старения в основном опосредуется путем предотвращения сокращения длины теломер и содействия восстановлению ДНК [48]. Сиртуины играют жизненно важную роль в поддержании

целостности генома, способствуя поддержанию нормального процесса конденсации хроматина и реагируя на повреждение и восстановление ДНК. В частности, ядерная форма сиртуинов, таких как SIRT1, SIRT6 и SIRT7, действует как регулятор транскрипции для подавления экспрессии генов путем стабилизации структуры хроматина [49]. Среди сиртуинов наибольший интерес для изучения процессов старения представляет SIRT1 — NAD⁺ зависимая гистондеацетилаза, модулирующая циркадные часы, эпигенетические процессы, отвечающая за образование гетерохроматина, метаболизм, репарацию ДНК и клеточные стрессовые реакции [50].

Возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе связи экспрессии SIRT1 и нарушений сна, являются предметом многих научных исследований. В обзоре М. Малицкого и др. (*англ.* M. Malicki et al.) обращается внимание на роль SIRT-1 в регуляции циркадных ритмов и развитии синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [51]. Показано, что экспрессия SIRT1 связана с СОАС сложными патогенетическими взаимодействиями. Так, СОАС характеризуется эпизодами нарушений дыхания во сне, сопровождающимися гипоксией клеток [52]. Прерывистая гипоксия активирует гипоксия-индуцированные транскрипционные факторы (*англ.* Hypoxia-Inducible Factors; HIF α и HIF β), вызывающие изменения экспрессии генов циркадианных ритмов человека *CRY1*, *CRY2*, *PER1* и *CLOCK* [53], что, в свою очередь, влияет на темпы старения организма человека [51].

Р.-К. Вон и др. (*англ.* R.-H. Wang et al.) [54] подтвердили ассоциации между SIRT1 и эпигенетическими часами, продемонстрировав, что у мышей с дефицитом SIRT1 наблюдаются изменения экспрессии *PER1*, *PER2*, *CRY1* и *CRY2* — генов, отвечающих за смену ритмов сна и бодрствования [54]. В исследовании показана отрицательная обратная связь — чрезмерная экспрессия гена *PER2* в гепатоцитах мышей нарушает работу циркадианных ритмов и вызывает повышенную экспрессию маркеров старения. В.-Дж. Чен и др. (*англ.* W.-J. Chen et al.) отмечают в результатах исследования, что уровень SIRT1 снижается у пациентов, страдающих СОАС [55]. При этом в исследовании акцентировано внимание на том, что лечение СОАС путем CPAP-терапии² способствовало восстановлению этой гистондеацетилазы в сыворотке крови [55]. В работе Ч.-Ч. Лин и др. (*англ.* C.-C. Lin et al.) с участием 40 человек с СОАС легкой и средней степеней тяжести проанализированы уровень SIRT1 и параметры сна до и спустя 3 месяца после назначения терапии. Зарегистрированы результаты успешного восстановления уровня SIRT1 после терапии СОАС, что может свидетельствовать о потенциальном геропротекторном эффекте такого терапевтического вмешательства [56].

Другой фракцией сиртуинов является SIRT6. Ряд исследований продемонстрировал потенциальную роль этой гистондеацетилазы в регуляции сна. Так, Дж. Жу и др. (*англ.* J. Zhu et al.) представили результаты, сообщающие, что при выраженной депривации сна экспрессия SIRT6 в структурах лимбической системы, в частности в гиппокампе, значительно снижена. Сформулирована гипотеза о том, что SIRT6 может иметь потенциал в качестве новой стратегии лечения заболеваний, связанных с расстройствами сна [57].

Перспективной, но малоизученной фракцией сиртуинов является SIRT7. В соответствии с известной ролью сиртуинов в старении и продлении биологического возраста, в нескольких исследованиях установлена тесная связь между SIRT7 и процессами сенесценции [58]. В работе Т. А. Донлона и др. (*англ.* T. A. Donlon et al.) имеются данные о том,

¹ NAD — никотинамидадениндинуклеотид (*англ.* Nicotinamide Adenine Dinucleotide).

² CPAP — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure).

что некоторые однонуклеотидные полиморфизмы в гене *SIRT7* были связаны с долголетием: например, гетерозиготность однонуклеотидного полиморфизма rs34829162 является негативным фактором в обеспечении долголетия по сравнению с гомозиготами основных и малых аллелей [59]. Кроме того, значительное снижение уровня *SIRT7* зарегистрировано в большинстве органов и тканей человека и животных в результате старения, включая сердце, печень, легкие, толстую кишку, кожу, подкожную белую жировую ткань, волосные фолликулы и кровь [60].

В работе американских и испанских исследователей проанализировано изменение концентрации *SIRT4*, *SIRT6*, *SIRT7* в ассоциации с хронической прерывистой гипоксией во сне, являющейся основным фактором, определяющим развитие СОАС, сердечно-сосудистой патологии и патологического варианта старения. Продemonстрировано, что экспрессия этих маркеров варьируется в зависимости от органа и модулируется по возрасту. При хронической прерывистой гипоксии у молодых мышей наблюдается адаптивный ответ в виде увеличения рассматриваемых показателей. У мышей более старшего возраста такая реакция на повреждающее действие патологического процесса не наблюдается, что свидетельствует об истощении компенсаторно-восстановительных механизмов и активизации деструкции тканей и органов [61].

Роль мелатонина в регуляции сна с позиций преждевременного старения. Известно, что в регуляции сна важную роль играет гормон мелатонин, большая часть которого секретируется шишковидной железой — эпифизом [62]. Его секреция подчинена циркадианной активности и зависит от изменений продолжительности светлого и темного времен суток, вызывая суточные и сезонные перестройки в организме человека и животных [63]. Установлено, что мелатонин является гормоном широкого спектра действия. Он не только осуществляет регуляцию биологических ритмов, но и отвечает за синтез иных молекулярных агентов, иммунопролиферативные процессы, цитостатические эффекты, стрессовые реакции. Доказано, что уровень мелатонина значительно снижается при метаболическом синдроме, ишемических и неишемических сердечно-сосудистых заболеваниях и нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона [63].

Эндогенный синтез мелатонина и его высвобождение, как правило, постепенно уменьшаются с возрастом. Наиболее значительное снижение мелатонина наблюдается у лиц пожилого и старческого возрастов. Так, в исследовании Л. Б. Дисс и др. (англ. L. B. Diss et al.) изучены концентрация и действие мелатонина в аспекте возрастных изменений желудочно-кишечного тракта. Обнаружено, что в пожилом возрасте хромафинные клетки кишечника производят меньше эндогенного мелатонина [64]. В исследовании А. Инохосы-Годинеса и др. (англ. A. Hinojosa-Godinez et al.) проанализирована связь между уровнем мелатонина, пролиферацией клеток гиппокампа и экспрессией *SIRT1*. В эксперименте мыши были подвергнуты 96-часовой депривации сна. Продemonстрировано, что экзогенное введение мелатонина позволяет устранить эффекты недосыпания и восстановить пролиферацию нейронных клеток-предшественников в гиппокампе. В соответствии с результатами показано, что введение экзогенного мелатонина снижает уровень экспрессии гена *SIRT1*, оказывая опосредованное эпигенетическое воздействие [65].

Длина теломер и старение организма. Ряд работ указывает на связь качества сна с другим маркером старения организма — длиной теломер. В обзоре Дж. Э. Кэрролл и др. (англ. J. E. Carroll et al.) осуществлен анализ публикаций, посвященных биологическому старению в контексте сомнологических расстройств. В опубликованных данных сообщается, что на-

рушения сна приводят к изменению экспрессии активности теломеразы и сокращению длины теломер, что способствует развитию возраст-зависимой патологии и уменьшению продолжительности жизни [66]. В США проведено ретроспективное когортное исследование, оценивающее связь между качеством сна и длиной теломер. В работе оценены показатели 5 268 пациентов, предъявляющих жалобы на нарушения сна. Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что ощущение нехватки сна после пробуждения было ассоциировано со значимым укорочением длины теломер [67]. И. М. Мадаева и др. также сообщают, что результаты проведенного ими исследования выявили укорочение длины теломер у пациентов с СОАС. Использование неинвазивной вентиляции легких в СРАР-режиме оказало положительный эффект на структуру и качество сна, а также способствовало увеличению длины теломер в выборке пациентов [68].

В систематическом обзоре Р. Баррагана и др. (англ. R. Barragán et al.) проведен анализ 11 публикаций, посвященных связи качества сна и показателя длины теломер. В большинстве работ в качестве объективных критериев сомнологических расстройств анализировались показатели субъективной оценки качества сна и его продолжительности, зарегистрированной объективными методами. Установлено, что плохой сон положительно коррелирует с укорочением длины теломер, однако необходимо дальнейшее проведение исследований в этой сфере [69].

В исследовании С. Джеймс и др. (англ. S. James et al.) проанализированы данные 1 567 детей в возрасте 9 лет, родившихся в крупных американских городах (с населением более 200 000 человек). Обнаружено, что у детей с более короткой продолжительностью сна длина теломер была достоверно ниже независимо от расы, половой принадлежности или социально-экономического статуса. Результаты этого исследования могут свидетельствовать о том, что ограничения продолжительности сна могут приводить к ускоренному темпу старения не только у пациентов старше 18 лет, но и в детском и подростковом периодах жизни [70].

Метилирование ДНК и ускоренный темп старения. В публикациях российских и зарубежных авторов сообщается о связи нарушений сна с другим показателем ускоренного темпа старения человеческого организма — метилированием ДНК. В основе исследования М. А. Карскадон и др. (англ. M. A. Carskadon et al.) лежала гипотеза о том, что более короткая продолжительность и, возможно, нерегулярный характер сна могут быть ассоциированы с увеличением скорости эпигенетического старения. Путем сопоставления эпигенетического и хронологического возрастов у 12 молодых женщин, ведения дневника сна и анализа метилирования ДНК установлено, что короткий и нерегулярный сон, даже в молодом возрасте, может быть связан с ускоренным эпигенетическим старением [71]. М. Ларсен и др. (англ. N. Larsen et al.) сообщают об ассоциации более позднего времени засыпания с изменением метилирования ДНК генов, участвующих в циркадной регуляции (генов *RASD1*, *RAI1*). Примечательно то, что указанное исследование проведено у пациентов подросткового возраста, что позволяет сделать вывод о роли депривации сна в ускорении темпов старения с ранних лет жизни [72].

В работе американских авторов продемонстрирована связь между короткой продолжительностью сна и бессонницей с показателями эпигенетического возраста. В ней приняли участие 3 795 мужчин и женщин в возрасте от 56 до 100 лет. В качестве эпигенетического показателя использовался параметр метилирования ДНК, являющийся основным показателем для построения математического анализа и автоматизированного расчета биологического возраста (модель эпигенетических часов). По сравнению со здоровыми спя-

щими, люди с коротким сном и бессонницей имели ускоренный GrimAge (эпигенетические часы второго поколения, позволяющие рассчитать ориентировочное время жизни в годах) и больший показатель Dunedin PACE¹ [73].

Нейровизуализационные маркеры

Ряд работ свидетельствует о возможной роли нейровизуализации в изучении влияния нарушений сна на темпы старения. В частности, сообщается о значении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга при нарушениях сна в диагностике когнитивного старения. В исследовании А.-А. Бариль и др. (*англ.* А.-А. Baril et al.) проанализированы данные 492 участников в возрасте ($58,8 \pm 8,8$) лет без неврологических заболеваний, которым было выполнено МРТ-сканирование мозга и домашняя ночная полисомнография для оценки продолжительности медленноволнового сна. Изучены общий объем и интенсивность всего головного мозга, лобной коры, серого вещества подкорковых структур, гиппокампа и гиперинтенсивность белого вещества. Помимо этого, данные проанализированы с учетом возраста, пола, временного интервала между полисомнографией и МРТ, статуса носителя гена APOE, факторов риска инсульта, использования снотворных препаратов, индекса массы тела и депрессии. Результаты продемонстрировали, что сокращение длительности медленноволнового сна ассоциировано с магнитно-резонансным уменьшением объема серого вещества головного мозга и гиперинтенсивностью белого вещества, указывающих на атрофические изменения, характерные для пациентов пожилого возраста [74].

В исследовании Дж. Рамдуны и др. (*англ.* J. Ramduny et al.) проанализированы структурные и (или) микроструктурные изменения головного мозга для изучения связей между недостаточным сном (оцененного с помощью субъективных и объективных методов) и ускоренным старением мозга. Обнаружено достоверное снижение показателей объема коры головного мозга у пациентов с нарушением сна по сравнению со здоровой выборкой. Согласно наблюдениям авторов, при недостаточной длительности сна разница биологического и хронологического возрастов составляет 2 года [75].

По данным, опубликованным в работе К. А. Гонсалеса и др. (*англ.* К. А. González et al.), не только низкая продолжительность сна может ассоциироваться с когнитивным старением. Показано, что длительный сон также может негативно сказываться на здоровье и темпах старения человека. Согласно результатам проведенного исследования, время сна более 8 ч. ассоциировано с более низкими показателями объема головного мозга и серого вещества. Длительная продолжительность сна также связана с большей гиперинтенсивностью белого вещества и меньшим объемом гиппокампа в группе риска СОАС. Эти данные свидетельствуют о важности изучения сна для оценки темпов старения головного мозга [76].

Заключение

Старение является биологическим процессом, характеризующимся прогрессирующей дисфункцией всех систем человеческого организма. Опубликованные исследования российских и зарубежных авторов демонстрируют повышенный интерес к изучению проблемы старения и поиску его возможных молекулярных, биологических, электрофизиологических и нейровизуализационных маркеров. Выявлено, что старение — это многофакторный процесс и предиктор множества хронических патологий.

¹ Dunedin PACE — эпигенетические часы, предназначенные для оценки темпов биологического старения в различных системах (*англ.* Dunedin Pace of Aging Methylation).

Одним из наименее изученных направлений в медицине является ассоциация нарушений сна с темпом биологического старения. Анализ представленных публикаций свидетельствует о наличии связи между маркерами старения и нарушениями сна. Установлено, что по мере увеличения возраста наблюдаются изменения электрофизиологической картины сна с удлинением периода засыпания, нарастанием числа ночных пробуждений, нарушением структуры медленноволнового сна и повышением дневной сонливости.

Доказано, что изменения биологических маркеров старения, таких как длина теломер, показатели метилирования ДНК положительно коррелируют с нарушением сна. Выявлена патогенетическая взаимосвязь экспрессии сиртуинов — молекул, отвечающих за клеточные реакции и участвующих в репарации ДНК, — и наличия СОАС. Показано значение нейровизуализационных методов в определении ускоренного темпа старения у лиц с сомнологическими расстройствами.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение структуры и качества сна в ассоциации с другими морфофункциональными и лабораторно-инструментальными показателями. Разработка методик, позволяющих вычислить биологический возраст на основании определения активности мозга во время сна, предлагает новые возможности оценки старения. Перспективным представляется формирование базы данных, доказывающей связь ускоренного темпа старения с нарушениями сна при различных соматических заболеваниях. Дальнейшее накопление знаний о патогенетических механизмах старения будет способствовать разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в сфере антивозрастной медицины.

Список источников | References

1. Grinin LE, Grinin AL, Korotaev AV. Global aging as an integral problem of the future. *Sociological Journal*. 2023;29(2):110–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.19181/socjour.2023.29.2.6>.
2. Yashchuk AI. Population aging: Problem and solutions. *Bulletin of Vitebsk State Technological University*. 2022;(2):218–229. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2079-7958-2022-2-218-229>.
3. Tian YE, Cropley V, Maier AB, Lautenschlager NT, Breakspear M, Zalesky A. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality. *Nature Medicine*. 2023;29(5):1221–1231. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02296-6>.
4. Shaaban CE, Rosano C, Zhu X, Rutherford BR, Witonsky KR, Rosso AL, et al. Discordant biological and chronological age: Implications for cognitive decline and frailty. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2023;78(11):2152–2161. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glad174>.
5. Libertini G, Shubernetskaya O, Corbi G, Ferrara N. Is there evidence to support the subtelomere-telomere theory of aging? *Biochemistry*. 2021;86(12):1766–1781. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0320972521120022>.
6. Kuznik BI, Chalisova NI, Tsybikov NN, Linkova NS, Davydov SO. Stress, aging and the body's unified humoral defense system. Epigenetic mechanisms of regulation. *Advances in Physiological Sciences*. 2020;51(3): 51–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S030117982002006X>.
7. Vasilevich NI. Knowing the enemy by sight: Molecular markers of aging. *Laboratory and Production*. 2020;(3–4):118–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2020.3-4.13.118.128>.
8. Chan M, Yuan H, Soifer I, Maile TM, Wang RY, Ireland A, et al. Novel insights from a multiomics dissection of the Hayflick limit. *eLife*. 2022;11:e70283. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.70283>.
9. Morgunova GV, Khokhlov AN. Signs of similarities and differences in cellular models of aging. A scoping review. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2022;77(3):151–159. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/eodraa>.
10. Spivak IM, Mikhelson VM, Spivak DL. Telomere length, telomerase activity, stress and aging. *Advances in Gerontology*. 2015;28(3):441–448. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/uylysh>.
11. Egorov EE. Healthy aging: Antioxidants, uncouplers and/or telomerase? *Molecular Biology*. 2020;54(3): 355–361. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898420030052>.
12. Zenkov NK, Kozhin PM, Chechushkov AV, Kandalintseva NV, Martinovich GG, Menshchikova EB. Oxidative stress during aging. *Advances in Gerontology*. 2020;33(1):10–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.001>.

13. Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L, et al. The landscape of aging. *Science China Life Sciences*. 2022;65(12):2354–2454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>.
14. Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammatory theory of aging, age-associated diseases and osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2020;28(7):33–38. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wucbvj>.
15. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar. *Journal of The American College of Cardiology*. 2020;75(8):919–930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.062>.
16. Kamasheva GR, Sineglazova AV, Arkhipov EV. Morphofunctional aspects of aging that determine the course of respiratory diseases in the elderly and senile age. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(2):95–102. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(2\).95-102](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(2).95-102).
17. Cherkasov AD, Petrova EN. Pathophysiological factors of premature human aging. In: *New technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology*. Moscow: Institute of New Information Technologies; 2022. P. 127–137. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47501/978-5-6044060-2-1.127-137>.
18. Larina VN, Larin VG, Vrublevsky AN, Samorodskaya IV. The aging process of the body from the perspective of multifactorial changes. *General Medicine*. 2023;4:8–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2023-13022>.
19. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655>.
20. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, Nikolaeva AV. Biological and chronological aging. *Clinical Gerontology*. 2020;26(9–10):9–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26347/1607-2499202009-10009-016>.
21. Rozenova MI, Kalaeva AA. Relationships as a factor in human aging and longevity. *Psychology and Psycho-technics*. 2020;(4):29–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.7256/2454-0722.2020.4.34432>.
22. Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, Sinclair DA, Cuellar TL. Human age reversal: Fact or fiction? *Aging Cell*. 2022;21(8):e13664. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13664>.
23. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia Medica*. 2019;29(3):030501. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>.
24. Polikanova IS, Balan PV, Martynova OV. Cognitive and biological age of a person: Current issues and new perspectives in the study of aging. *Theoretical and Experimental Psychology*. 2022;15(4):106–120. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2073-0861-2022-4-106-120>.
25. Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, Sailani MR, Contrepolis K, Avina M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nature Medicine*. 2020;26(1):83–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0719-5>.
26. Borsky P, Holmannova D, Andrys C, Kremlacek J, Fiala Z, Parova H, et al. Evaluation of potential aging biomarkers in healthy individuals: Telomerase, AGEs, GDF11/15, sirtuin 1, NAD+, NLRP3, DNA/RNA damage, and klotho. *Biogerontology*. 2023;24(6):937–955. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10054-x>.
27. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology*. 2020;57(3):e13523. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13523>.
28. Brodovskaya TO, Grishchenko 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.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-120-126>.
29. Madaeva IM, Semenova NV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Aging and cognitive impairment from the point of view of somnology. *Advances in Gerontology*. 2021;34(2):195–201. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.2.002>.
30. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in normal aging. *Sleep Medicine Clinics*. 2022;17(2):161–171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.02.007>.
31. Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;160:381–392. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4>.
32. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology*. 2020;57(3):e13523. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13523>.
33. Bogomolov DV, Gornostaev DV, Kuznetsova TR, Ievlev FV, Dzhanseva AS, Dorokhina GV. Influence of age-involutive, stressor factors, neurodegenerative diseases and exogenous intoxication on morphological features of the pineal gland. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2023;77(1):83–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-1-83-90>.
34. Romanchuk NP. Cognitive brain: Neurobiology, neurophysiology and neuroendocrinology of emotions. *Bulletin of Science and Practice*. 2023;9(3):158–193. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/88/21>.
35. Obrezan AA, Ponomarenko GN, Kantemirova RK, Obrezan AG, Filippov AE, Tuktarov AM, et al. Poor nutrition and chronic stress are the key causes of cardiovascular diseases and premature aging in humans? *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2023;11(1):8–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-1-8-18>.

36. Kovtun OP, Kirpishchikov AG. Clinical and instrumental criteria for diagnosing and assessing the effectiveness of treatment of sleep disorders in children. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2007;(2):114–117. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yolksq>.
37. Lici A. Sleep-wake disorders in childhood. *Continuum*. 2020;26(4):1034–1069. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000897>.
38. Qin H, Fu L, Jian T, Jin W, Liang M, Li J, et al. REM sleep-active hypothalamic neurons may contribute to hippocampal social-memory consolidation. *Neuron*. 2022;110(23):4000–4014.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.09.004>.
39. Pyatin VF, Maslova OA, Romanchuk NP. Alzheimer's disease and melatonin/testosterone/estrogens: Neurophysiological and neuroendocrinological routing of longevity. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(8):97–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>.
40. Benca RM, Teodorescu M. Sleep physiology and disorders in aging and dementia. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;167:477–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00026-1>.
41. Bouchard M, Lina JM, Gaudreault PO, Dubé J, Gosselin N, Carrier J. EEG connectivity across sleep cycles and age. *Sleep*. 2020;43(3):zsz236. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz236>.
42. Sun H, Paixao L, Oliva JT, Goparaju B, Carvalho DZ, van Leeuwen KG, et al. Brain age from the electroencephalogram of sleep. *Neurobiology of Aging*. 2019;74:112–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.016>.
43. Proshkina EN, Solovyov IA, Shaposhnikov MV, Moskalev AA. Key molecular mechanisms of aging, biomarkers and potential interventions. *Molecular Biology*. 2020;54(6):883–921. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898420060099>.
44. Batsevich VA, Stepanova AV, Kalyuzhny EA. Comparison of the results of using chronological and skeletal (biological) ages as grouping factors in interpopulation morphological studies of children and adolescents. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2022;(3):5–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.005-016>.
45. Kusters CJ, Klopach ET, Crimmins EM, Seeman TE, Cole S, Carroll JE. Short sleep and insomnia are associated with accelerated epigenetic age. *Innovation in Aging*. 2022;6(S1):363. DOI: <https://doi.org/10.1093/geroni/igac059.1436>.
46. Fedorova MA. Sirtuins-proteins of longevity. In: *Models of innovative solutions to increase the competitiveness of domestic science*. Sterlitamak: Agentstvo mezhdunarodnyh issledovanij; 2022. P. 75–79. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ekrdgx>.
47. Savitsky DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, Kozlov KL, Paltseva EM, Kvetnaya TV. Sirtuins and chemokines-markers of replicative and induced aging of human endothelial cells. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5–2):12–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.2>.
48. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Reports*. 2019;52(1):24–34. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.290>.
49. Kravchenko KP, Medvedev DS, Morozkina SN, Trotsyuk DV, Gurko GI, Rozhdestvenskaya OA. Diagnostic markers of premature aging (on a clinical model of dilated cardiomyopathy). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;(1):189–204. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-1-189-204>.
50. Osum M, Serakinci N. Impact of circadian disruption on health; SIRT1 and Telomeres. *DNA Repair*. 2020;96:102993. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102993>.
51. Malicki M, Karuga FF, Szmyd B, Sochal M, Gabryelska A. Obstructive sleep apnea, circadian clock disruption, and metabolic consequences. *Metabolites*. 2022;13(1):60. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo13010060>.
52. Lee JW, Ko J, Ju C, Eltzschig HK. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019;51:1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>.
53. Gabryelska A, Sochal M, Turkiewicz S, Białasiewicz P. Relationship between HIF-1 and circadian clock proteins in obstructive sleep apnea patients — preliminary study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1599. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051599>.
54. Wang RH, Zhao T, Cui K, Hu G, Chen Q, Chen W, et al. Negative reciprocal regulation between Sirt1 and Per2 modulates the circadian clock and aging. *Scientific Reports*. 2016;6:28633. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep28633>.
55. Chen WJ, Liaw SF, Lin CC, Chiu CH, Lin MW, Chang FT. Effect of nasal CPAP on SIRT1 and endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2015;193:1037–1045. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9790-y>.
56. Lin CC, Wang HY, Liaw SF, Chiu CH, Lin MW. Effect of oral appliance on circulating leukocyte telomere length and SIRT1 in obstructive sleep apnea. *Clinical Oral Investigations*. 2019;23(3):1397–1405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2560-5>.

57. Zhu J, Chen C, Li Z, Liu X, He J, Zhao Z, et al. Overexpression of Sirt6 ameliorates sleep deprivation induced-cognitive impairment by modulating glutamatergic neuron function. *Neural Regeneration Research*. 2023;18(11):2449–2458. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.371370>.
58. Lagunas-Rangel FA. G protein-coupled receptors that influence lifespan of human and animal models. *Biogerontology*. 2022;23:1–19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09945-8>.
59. Donlon TA, Morris BJ, Chen R, Masaki KH, Allsopp RC, Willcox DC, et al. Analysis of polymorphisms in 59 potential candidate genes for association with human longevity. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(1):1459–1464. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx247>.
60. Lagunas-Rangel FA. SIRT7 in the aging process. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(6):297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04342-x>.
61. Castro-Grattoni AL, Suarez-Giron M, Benitez I, Tecchia L, Torres M, Almendros I, et al. The effect of chronic intermittent hypoxia in cardiovascular gene expression is modulated by age in a mice model of sleep apnea. *Sleep*. 2021;44(6):zsaa293. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa293>.
62. Kvetnoy IM, Paltsev MA. Melatonin: Extrapineal localization, role in the mechanisms of aging. In: Firsov ML (ed.). *Collection of abstracts of the XXIV Congress of the Pavlov Physiological Society*. Saint Petersburg: VVM Publishing House; 2023. P. 497. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/bngawy>.
63. Shilova AV, Ananyeva NI, Safonova NY, Lukina LV. Melatonin in the regulation of human life and its role in the development of pathology. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(2): 20–29. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/krbnak>.
64. Diss LB, Robinson SD, Wu Y, Fidalgo S, Yeoman MS, Patel BA. Age-related changes in melatonin release in the murine distal colon. *ACS Chemical Neuroscience*. 2013;4(5):879–887. DOI: <https://doi.org/10.1021/cn4000617>.
65. Hinojosa-Godinez A, Jave-Suarez LF, Flores-Soto M, Gálvez-Contreras AY, Luquín S, Oregon-Romero E, et al. Melatonin modifies SOX2+ cell proliferation in dentate gyrus and modulates SIRT1 and MECP2 in long-term sleep deprivation. *Neural Regeneration Research*. 2019;14(10):1787–1795. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.257537>.
66. Carroll JE, Prather AA. Sleep and biological aging: A short review. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2021;18:159–164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.03.021>.
67. Iloabuchi C, Innes KE, Sambamoorthi U. Association of sleep quality with telomere length, a marker of cellular aging: A retrospective cohort study of older adults in the United States. *Sleep Health*. 2020;6(4): 513–521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.12.003>.
68. Madaeva IM, Kurashova NA, Ukhinov EB, Berdina ON, Semenova NV, Madaev VV, et al. Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: A pilot study. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5–2):52–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205252>.
69. Barragán R, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, St-Onge M-P, et al. Effect of physical activity, smoking, and sleep on telomere length: A systematic review of observational and intervention studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;11(1):76. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11010076>.
70. James S, McLanahan S, Brooks-Gunn J, Mitchell C, Schnepfer L, Wagner B, et al. Sleep duration and telomere length in children. *The Journal of Pediatrics*. 2017;187:247–252.E1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.014>.
71. Carskadon MA, Chappell KR, Barker DH, Hart AC, Dwyer K, Gredvig-Ardito C, et al. A pilot prospective study of sleep patterns and DNA methylation-characterized epigenetic aging in young adults. *BMC Research Notes*. 2019;12(1):583. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4633-1>.
72. Larsen M, He F, Kawasawa YI, Berg A, Vgontzas AN, Liao D, et al. Objective and subjective measures of sleep initiation are differentially associated with DNA methylation in adolescents. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01553-2>.
73. Belsky DW, Caspi A, Corcoran DL, Sugden K, Poulton R, Arseneault L, et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *eLife*. 2022;11:e73420. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.73420>.
74. Baril AA, Beiser AS, Mysliwiec V, Sanchez E, DeCarli CS, Redline S, et al. Slow-wave sleep and MRI markers of brain aging in a community-based sample. *Neurology*. 2021;96(10):e1462–e1469. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011377>.
75. Ramduny J, Bastiani M, Huedepohl R, Sotiropoulos SN, Chechlac M. The association between inadequate sleep and accelerated brain ageing. *Neurobiology of Aging*. 2022;114:1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.02.005>.
76. González KA, Tarraf W, Stickel AM, Kaur S, Agudelo C, Redline S, et al. Sleep duration and brain MRI measures: Results from the SOL-INCA MRI study. *Alzheimer's & Dementia*. 2024;20(1):641–651. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13451>.

Информация об авторах

Анна Вадимовна Городничева  — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: agorodnicheva99@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, ректор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kovtun@usma.ru

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

Татьяна Олеговна Бродовская — доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: to@brodovskaya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

Information about the authors

Anna V. Gorodnicheva  — Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: agorodnicheva99@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

Olga P. Kovtun — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Rector, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kovtun@usma.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Tatiana O. Brodovskaya — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Acting Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: to@brodovskaya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

Рукопись получена: 8 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 14 мая 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 8 April 2024. Revised: 14 May 2024. Accepted: 27 May 2024.

УДК 618-019

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.163><https://elibrary.ru/MTGAGO>

Влияние тиреоидного статуса на особенности течения перименопаузы

Елизавета Алексеевна Дубровина¹✉, Светлана Константиновна Кшнясева^{1,2},
Ольга Дмитриевна Константинова¹, Галина Владимировна Дубровина²

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

² Оренбургский клинический перинатальный центр, Оренбург, Россия

✉ liza5567@yandex.ru

Аннотация

Введение. По статистике средняя продолжительность жизни женской популяции неуклонно растет и более 1/3 своей жизни женщина находится в пери- и постменопаузе. Перименопауза включает в себя период менопаузального перехода и 12 месяцев после последней самостоятельной менструации. Многие женщины подходят к периоду перименопаузы с имеющимися заболеваниями эндокринной системы, чаще всего связанными с щитовидной железой. Такая высокая распространенность этой патологии возникает вследствие природного дефицита йода практически на всей территории России. По этой причине взаимосвязь симптомов менопаузы и эндокринных заболеваний очень актуальна.

Цель работы — провести анализ данных, представленных в современной литературе, о влиянии тиреоидного статуса на особенности течения перименопаузы.

Материалы и методы. Обзор основан на данных отечественных и зарубежных исследований, полученных в результате выборочного поиска в электронных базах PubMed и eLibrary с 2016 по 2023 г.

Результаты и обсуждение. Период перименопаузы сопровождается повышением частоты встречаемости заболеваний щитовидной железы. Проведенный анализ литературных данных показал наличие влияния тиреоидного статуса на особенности течения перименопаузы и состояния, сопровождающие ее (нарушение когнитивных функций, изменение метаболизма костной ткани, частота аномальных маточных кровотечений, риск сердечно-сосудистых заболеваний).

Заключение. Учитывая взаимосвязь тиреоидного статуса с особенностями течения перименопаузы, необходимо рассмотреть возможность комплексной терапии заболеваний щитовидной железы и коррекции симптомов климактерического синдрома.

Ключевые слова: перименопауза, ранняя постменопауза, климактерический синдром, гипотиреоз, гипертиреоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Влияние тиреоидного статуса на особенности течения перименопаузы / Е. А. Дубровина, С. К. Кшнясева, О. Д. Константинова, Г. В. Дубровина // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 163–178. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.163>. EDN: <https://elibrary.ru/MTGAGO>.

The Effect of Thyroid Status on the Features of the Course of Perimenopause

Elizaveta A. Dubrovina¹✉, Svetlana K. Kshnyaseva^{1,2},
Olga D. Konstantinova¹, Galina V. Dubrovina²

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² Orenburg Clinical Perinatal Center, Orenburg, Russia

✉ liza5567@yandex.ru

Abstract

Introduction. According to statistics, the average life expectancy of the female population is steadily increasing and more than 1/3 of a woman's life is in the period of peri- and postmenopause. Many women approach the period of perimenopause with existing diseases of the endocrine system, most often associated with the thyroid gland. Such a high prevalence of this pathology occurs due to natural iodine deficiency in almost the entire territory of the Russia. Therefore, the relationship between the symptoms of menopause and endocrine diseases is very relevant.

The purpose of the work is to analyze the data presented in the modern literature on the influence of thyroid status on the features of the course of perimenopause.

Materials and methods. This review is based on data from domestic and foreign studies obtained as a result of a selective search in the electronic databases PubMed and eLibrary from 2016 to 2023.

Results and discussion. The period of perimenopause is accompanied by an increase in the incidence of thyroid diseases. The analysis of the literature data showed the influence of thyroid status on the features of the course of perimenopause and the conditions accompanying it (impaired cognitive functions, changes in bone metabolism, the frequency of abnormal uterine bleeding, the risk of cardiovascular diseases).

Conclusion. Given the relationship of thyroid status with the peculiarities of the course of perimenopause, it is necessary to consider the possibility of complex therapy of thyroid diseases and correction of symptoms of menopausal syndrome.

Keywords: perimenopause, early postmenopause, menopausal syndrome, hypothyroidism, hyperthyroidism

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Dubrovina EA, Kshnyaseva SK, Konstantinova OD, Dubrovina GV. The effect of thyroid status on the features of the course of perimenopause. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):163–178. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.163>. EDN: <https://elibrary.ru/MTGAGO>.

© Дубровина Е. А., Кшнясева С. К., Константинова О. Д., Дубровина Г. В., 2024

© Dubrovina E. A., Kshnyaseva S. K., Konstantinova O. D., Dubrovina G. V., 2024

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АМК — аномальные маточные кровотечения

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны

ИМТ — индекс массы тела

КС — климактерический синдром

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

МГ — манифестный гипотиреоз

МПКТ — минеральная плотность костной ткани

ОР — отношение рисков

СамМУ — Самаркандский государственный медицинский университет

СГ — субклинический гипотиреоз

ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин

ТТГ — тиреотропный гормон

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ОХ/ЛПВП — соотношение общего холестерина к липопротеинам высокой плотности

FT4 — свободный тироксин 4 (англ. Free Thyroxine 4)

STRAW — стадии старения репродуктивной системы женщин (англ. Stages of Reproductive Aging Workshop)

Введение

В настоящее время во всем мире растет количество людей, прошедших половину своей жизни. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утверждают, что к 2025 г. средняя продолжительность жизни на Земле составит 70 лет, при этом каждый четвертый житель планеты будет старше 60, а 46 % женщин будут старше 45 лет. Число жительниц, перешагнувших 60-летний рубеж к 2050 г., приблизится к 1 млрд. В это число войдет каждая восьмая-девятая жительница земного шара, а пери- и постменопаузы достигнет каждая пятая-шестая¹. Это непростой период в жизни женщины даже при физиологическом течении. В связи с этим женскому здоровью в пери- и постменопаузе уделяется все больше внимания — это глобальный приоритет здравоохранения².

Во всем мире демографические тенденции характеризуются увеличением продолжительности жизни и старением населения³. Такие изменения способствуют росту доли женщин в постменопаузе, из них у 85 % менопауза сопровождается развитием вазомоторных, психоэмоциональных нарушений и урогенитальными расстройствами [1]. В этот сложный период для любой женщины также возможно возникновение тяжелых для здоровья состояний, таких как переломы шейки бедра вследствие постменопаузального остеопороза, сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром [2].

Таким образом, все вышеперечисленное оказывает неблагоприятное влияние не только на состояние здоровья, но и на все сферы жизни женщин. В этих условиях важным является сохранение здоровья и улучшение качества жизни женского населения [3].

Отношение к менопаузе менялось на протяжении нескольких десятков лет. Произошел значимый переход от веры в силы природы, которая напоминает нам о том, что человек является ее творением, к использованию низких доз гормональных препаратов для купирования тяжелых симптомов климактерического синдрома (КС) [4]. Сегодня Российское общество акушеров-гинекологов оценивает проблемы снижения очень важной для организма овариальной функции и учитывает нарушения сложных взаимоотношений между старшим и младшим поколениями, связанные чаще всего со старением.

КС — это тяжелый симптомокомплекс, наиболее часто возникающий при физиологическом течении менопаузы. У 40–60 % женщин в период пре- и постменопаузы встречается этот синдром, но степень тяжести симптомов у всех разная [5]. У одних более ярко выражены вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные симптомы, у других проявления связаны с метаболическими и эндокринными нарушениями, которые оказывают значимое

¹ Очерки по эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии / В. Радзинский, М. Хамошина, О. Раевская [и др.]. М. : Медиабюро Статус презенс, 2020. 576 с. EDN: <https://elibrary.ru/fronmg>.

² Манухин И. Б., Тактаров В. Г., Шмелева С. В. Качество жизни и климактерий. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Литтерра, 2015. 320 с. EDN: <https://elibrary.ru/voekev>.

³ Медицина, климактерия / под. ред. В. П. Сметник. М. : Литера, 2006. 847 с. EDN: <https://elibrary.ru/qlnaxl>.

влияние на психоэмоциональное состояние и снижают качество жизни женщин [6, 7]. В настоящее время причины менопаузы изучены не до конца. Однако актуальность темы возникновения КС высока, т. к. был проведен ряд клинических и исследовательских работ [8].

В настоящее время термин «перименопауза» используется для обозначения периодов различных возрастных изменений организма женщин. Выделено три основных стадии:

- 1) пременопауза, которая включает в себя регулярные менструальные циклы с более 12 менструациями в течение последних 12 месяцев;
- 2) переходный период в менопаузе, включающий в себя несколько менструаций (но менее 12) в течение последних 12 месяцев;
- 3) ранняя постменопауза, характеризующаяся отсутствием менструаций в течение последних 12 месяцев¹.

Период менопаузального перехода — это важнейший этап в жизни любой женщины, сопровождающийся разнообразными биологическими и эндокринными изменениями². Он определяется ВОЗ как естественный физиологический процесс, включающий в себя прекращение менструаций и снижение уровня половых гормонов из-за уменьшения фолликулярной массы яичников³. В период перименопаузы женщины могут чаще всего жаловаться на появление приливов, зуд и сухость во влагалище, повышенную потливость, бессонницу, нарушение настроения и депрессивные расстройства [9]. Многие из перечисленных симптомов не являются опасными для жизни, но они могут оказывать неблагоприятное воздействие на физическое и психическое здоровье женщин, находящихся в перименопаузе [10, 11].

На современном этапе ВОЗ акцентирует внимание на том, что недостаточность витаминов и минералов по-прежнему является одной из главных и часто обсуждаемых проблем во всем мире [12]. По мнению ВОЗ, наиболее важным для организма человека является дефицит йода, фолиевой кислоты, витаминов А и D, железа и цинка [13]. В связи с этим изучение вопроса особенностей течения сложного периода перименопаузы в районах с природными дефицитами тех или иных элементов является актуальной темой. Однако известно, что многие факторы внешней среды в экологически неблагополучных регионах способствуют увеличению размеров и ухудшению функциональной активности щитовидной железы [14]. Следовательно, ухудшение экологической обстановки усиливает эффект дефицита йода и таким образом создает условия для роста напряженности зубной эндемии.

Доказано, что на всей территории России существует природный дефицит йода. Из-за недостатка йода в питании почти 75 % жителей страны страдает заболеваниями щитовидной железы [15]. Дефицит йода несет многочисленные негативные последствия в отношении развития и формирования организма человека.

Для обозначения нарушений, вызванных недостатком йода, используется термин «йододефицитные заболевания»⁴. Недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью более 100 млн россиян. Йод — это жизненно важный микроэлемент, который

¹ Менопауза и климактерическое состояние у женщины : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2021. URL: <https://clck.ru/3B58LL> (дата обращения: 20.02.2024).

² Менопауза : руководство / М. Риз [и др.] ; пер. с англ. В. В. Пожарского ; под ред. В. П. Сметник. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 228 с. EDN: <https://elibrary.ru/qlyvgv>.

³ Менопауза и климактерическое состояние у женщины : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Рос. ассоц. по менопаузе. 2016. URL: <https://clck.ru/3B59NS> (дата обращения: 19.02.2024).

⁴ Дерябина Е. Г., Башмакова Н. В. Щитовидная железа и менопауза. Екатеринбург, 2012. 141 с. EDN: <https://elibrary.ru/qmdmpb>.

необходим для полноценного функционирования всего организма человека [16]. Этот микроэлемент входит в состав гормонов щитовидной железы, которые принимают участие во многих обменных процессах, играя очень важную роль в жизнедеятельности человека на протяжении всей жизни [17].

По данным ВОЗ, у 51 % женщин и 16,7 % мужчин в экономически развитых странах наблюдается патология щитовидной железы. Более чем в 30 % случаев дебют заболеваний щитовидной железы у женского населения происходит в постменопаузе. Самыми распространенными йододефицитными заболеваниями являются диффузный нетоксический зоб (14,2 %) и диффузно-узловой нетоксический зоб (46 %), в меньшей степени встречается аутоиммунный тиреоидит (6,9 %), нередко осложняющийся гипотиреозом [18].

В настоящее время хорошо известны многие аспекты взаимосвязи между репродуктивной и тиреоидной системами. Прежде всего они имеют одинаковый механизм регуляции. Под влиянием гормонов гипофиза (лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), пролактина и тиреотропного (ТТГ)) находится и репродуктивная, и тиреоидная системы [19]. Гипоталамусом и корой головного мозга контролируются тропные гормоны гипофиза. Также известно, что тиреолиберин стимулирует секрецию и ТТГ, и пролактина, поэтому при гипотиреозе происходит повышение двух этих гормонов — такое характерно при синдроме Ван Вика — Хеннеса — Росса [20].

Еще одним фактором взаимосвязи систем является схожая структурная гомология ЛГ, ФСГ и ТТГ. Они состоят из сложных гликопротеидов, представленных α - и β -субъединицами. α -субъединицы одинаковы для этих гормонов, а β -субъединицы специфичны для каждого и определяют их индивидуальную активность [21].

Эстрогены способствуют стимуляции выработки тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени. Повышение уровня эстрогенов, например, при стимуляции функции яичников, при приеме препаратов эстрогенов или во время беременности, приводит к косвенной стимуляции щитовидной железы за счет активизации ТСГ и связывания с ним свободных тиреоидных гормонов [22]. Таким образом, на сложный патогенез заболеваний щитовидной железы однозначно оказывают некое влияние и эстрогены, вызывая увеличение уровня глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, индуцируя белки, снижающие их клиренс, а путем обратной связи эстрогены повышают концентрацию ТТГ.

В свою очередь, гормоны щитовидной железы косвенно оказывают воздействие на всю репродуктивную систему, способствуя увеличению образования глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тестостерона и андростендиона, активизируя синтез эстронов из андрогенов, но снижая клиренс эстрадиола. По этой причине концентрация ГСПГ, снижающаяся при гипотиреозе и увеличивающаяся при тиреотоксикозе, может определенно влиять на патогенез нарушений репродуктивной и менструальной функций [23].

Исследования последних лет доказали наличие в яичниках рецепторов к трийодтирину и ТТГ. Они находятся в ооцитах и клетках гранулезы. На клеточном уровне гормоны щитовидной железы работают синхронно с ФСГ через его рецепторы. Таким образом, ТТГ оказывают прямое стимулирующее действие на основные функции гранулезных клеток и их морфологическую дифференцировку, способствуют повышению секреции желтым телом прогестерона и эстрадиола, увеличивают способность ооцитов к оплодотворению и повышают качество и жизнеспособность эмбрионов [24].

Гормоны щитовидной железы играют жизненно важную роль в регулировании женской репродуктивной системы путем модуляции метаболизма и развития яичников, матки

и плацентарной ткани. Существует взаимосвязь щитовидной железы и половой системы на протяжении всей репродуктивной жизни женщины. Таким образом, дисфункция щитовидной железы может привести к нарушениям менструального цикла и бесплодию у женщин. Исследования показывают, что женщины более склонны к аномалиям щитовидной железы, чем мужчины, и их распространенность увеличивается с возрастом [25].

Имеются данные о влиянии изменений тиреоидного статуса на течение перименопаузы и состояния, сопровождающие ее (нарушение когнитивных функций, изменение метаболизма костной ткани, частота аномальных маточных кровотечений (АМК), риск сердечно-сосудистых заболеваний).

Знание процессов, сопровождающих климактерический период женщин, и их взаимосвязи с экстрагенитальной патологией необходимо для раннего начала профилактических мероприятий, предотвращающих тяжелые осложнения, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, переломами костей, деменцией, нарушением мочеиспускания, которые снижают качество жизни [26].

Для любого переходного периода характерна мобилизация абсолютно всех механизмов адаптации организма, что происходит и в период перименопаузы [27]. Однако для людей, живущих в экологически неблагоприятных регионах, характерно сильное снижение механизмов адаптации, поэтому для планирования системы профилактических мероприятий важно изучить особенности климактерического периода у женщин с заболеваниями щитовидной железы.

Цель работы — провести анализ данных, представленных в современной литературе, о взаимосвязи тиреоидного статуса с особенностями течения перименопаузы.

Материалы и методы

Обзор основан на данных отечественных и зарубежных исследований, полученных в результате выборочного поиска в электронных базах PubMed и eLibrary с 2016 г. по 2023 г., содержащего ключевые слова «перименопауза» и «заболевания щитовидной железы».

Результаты и обсуждение

В ретроспективном исследовании Г. Гоял и др. (англ. G. Goyal et al.) приняло участие 100 женщин в перименопаузе (40–55 лет), у которых исследовали тиреоидный и липидный профиль. Результаты показали, что субклинический гипотиреоз (СГ) присутствует у 18 % женщин в перименопаузе. Повышенный уровень ТТГ связан с артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и повышенным соотношением общего холестерина к липопротеинам высокой плотности (ОХ/ЛПВП) и нехолестеринемическими ЛПВП. Обнаружено, что уровень ТТГ положительно коррелирует с общим уровнем холестерина. В связи с этим следует своевременно выявлять СГ для снижения риска ускоренного развития атеросклероза и преждевременной ишемической болезни сердца [29].

В исследование Т. М. Эседовой и др. были включены 210 женщин в перименопаузе. Выяснено, что у женщин с эндемическим зобом и гипотиреозом, по сравнению с женщинами в перименопаузе без заболеваний щитовидной железы, более высокий уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотностей (ЛПНП и ЛПОНП), снижено содержание ЛПВП, но наблюдалось повышение коэффициента атерогенности. Самые большие концентрации ЛПНП, холестерина, коэффициента атерогенности и триглицеридов выявлены у женщин, имеющих и эндемический зоб, и КС. Таким образом, можно предположить, что гипотиреоз на фоне КС усугубляет нарушения липидного обмена [30].

В исследовании П. Мюллера и др. (*англ.* P. Müller et al.) снижение уровня ТТГ связано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков (ОР) — 3,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) — [1,3; 8,0]) и повышенной смертностью от всех причин (ОР — 2,1; 95 % ДИ — [1,2; 3,8]). Снижение уровня эстрогена в период менопаузы увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и вызывает непропорциональную потерю плотности костной ткани. При гипертиреозе снижается плотность костной ткани и повышается риск переломов позвонков (ОР — 3,57; 95 % ДИ — [1,88; 6,78]) [38]. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз встречаются чаще при гипертиреозе, поэтому необходимы раннее выявление и коррекция этой патологии [31, 32].

АМК — частая жалоба женщин в перименопаузе, вызванная рядом нарушений, включая структурные и системные заболевания. В описательное поперечное исследование, проведенное в Медицинском колледже Шри Ауробиндо (Индаур, Индия) в течение 16 месяцев (с мая 2021 г. по сентябрь 2022 г.), было включено 150 пациенток с АМК в перименопаузе и ранней постменопаузе. У 48,0 % пациентов был нарушен профиль щитовидной железы, причем чаще встречался гипотиреоз (91,6 %). Увеличение толщины эндометрия чаще наблюдалось у пациенток в постменопаузе (4,3 %) по сравнению с пациентками в перименопаузе (0,7 %). Таким образом, дисфункция щитовидной железы, особенно гипотиреоз, является существенным фактором, способствующим возникновению АМК, а функциональные тесты работы щитовидной железы являются эффективным и экономичным средством предположения диагноза АМК [33,34].

АМК является распространенной, но сложной клинической картиной и встречается у 15–20 % женщин в период между от менархе до менопаузы и существенно влияет на здоровье женщины [35]. Женщины с дисфункцией щитовидной железы часто страдают нарушениями менструального цикла и бесплодием.

В исследование П. Бына и др. (*англ.* P. Byna et al.) были включены в общей сложности 55 пациенток в возрастной группе перименопаузы с АМК. Всем пациенткам проводились функциональные тесты щитовидной железы. Распределены по возрасту: 37 женщин (67,27 %) — в возрастной группе 35–45 лет; 14 (25,45 %) — 46–50 лет; 4 (7,27 %) — 50–55 лет. Из них у 10 женщин (18 %) в анамнезе были одни роды; у 30 (54 %) — двое; у 15 (27 %) — трое и более. Из 55 женщин с АМК у 19 (34,5 %) была патология щитовидной железы в анамнезе; у 36 (65,4 %) — эутиреоз; у 12 (21,8 %) — гипотиреоз; у 7 (12,7 %) — гипертиреоз. Среди 19 женщин с патологией щитовидной железы обильные менструальные кровотечения наблюдались у 8 женщин (42,10 %), у 6 (31,58 %) — полименорея; у 5 (26,32 %) — олигоменорея. Частые нарушения менструального цикла у женщин с гипотиреозом были у 12 женщин (21,8 %); у 5 (41,6 %) — обильные менструальные кровотечения; у 3 (25 %) — олигоменорея у 4 (33,3 %) — полименорея. Из 7 женщин с гипертиреозом у 2 (28,57 %) была олигоменорея; у 3 (42,86 %) — обильные менструальные кровотечения; у 2 (28,57 %) — полименорея. В общей сложности из 55 пациенток с АМК у 11 (20,0 %) были структурные аномалии матки и яичников; у 5 (9,0 %) — аденомиоз; у 3 (5,4 %) — кисты яичников; у 3 (5,4 %) — миома [36].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что важно обследовать всех женщин на наличие нарушений щитовидной железы, у которых наблюдаются АМК, особенно с неструктурными причинами. Коррекция нарушений щитовидной железы также облегчает течение АМК. Таким образом, это позволит избежать ненужного гормонального лечения и хирургического вмешательства.

В исследовании Самаркандского государственного медицинского университета (СамМУ) обследовано 125 пациенток периода перименопаузы с указаниями на гиперплазию эндометрия и доброкачественные заболевания молочных желез, проходивших лечение в гинекологическом отделении многопрофильной клиники СамМУ за период с 2021 по 2023 г. Группа контроля — 40 женщин периода перименопаузы без указаний на какие-либо нарушения менструального цикла и заболеваний молочной железы. Возраст женщин варьировал от 43 до 51 года, в среднем $(46,9 \pm 1,6)$ года. Анализ заболеваний эндокринной системы свидетельствует о том, что пациентки основной группы (106, $(84,8 \pm 3,2)\%$) в 4,8 раз чаще страдали по сравнению с контролем (7, $(17,5 \pm 6,0)\%$), $p < 0,05$. Патология щитовидной железы, в основном диффузный зоб I и II степеней, имела место в 4 раза чаще в основной группе у 5 пациенток ($(12,5 \pm 5,2)\%$), чем у 65 женщин контрольной группы ($(52,0 \pm 4,5)\%$), $p < 0,05$ [37].

Анализ анамнестических данных в исследовании показал, что наиболее высокая частота встречаемости экстрагенитальной патологии, преобладание сердечно-сосудистых заболеваний и патологии эндокринной системы у пациенток с наличием гиперпластических заболеваний матки и молочных желез.

В исследование М. Ядав и др. (англ. M. Yadav et al.) были включены в общей сложности 150 женщин старше 40 лет, из которых 61 женщина была в пременопаузальном возрасте и 89 женщин в постменопаузальном. Установлено, что у 53,3 % наблюдался эутиреоз, у 13,3 % — гипотиреоз, у 3,4 % — гипертиреоз, у 23,3 % — СГ, у 6,7 % — субклинический гипертиреоз. Симптомы менопаузы, по сравнению с расстройствами щитовидной железы, продемонстрировали, что соматические симптомы существенно не различались при различных заболеваниях щитовидной железы, психологические симптомы, состоящие из депрессивного настроения, были более распространены среди женщин с гипотиреозом и гипертиреозом ($P < 0,05$), а урогенитальные симптомы, состоящие из сексуальных проблем и дисфункции мочевого пузыря, значимо не различались ($P > 0,05$) при различных заболеваниях щитовидной железы [38].

В ходе настоящего исследования выявлено, что заболевания щитовидной железы распространены среди женщин возрастной группы в пре- и постменопаузе. По этой причине следует принять во внимание своевременные выявление и вмешательство; и, даже если уровень гормонов щитовидной железы окажется нормальным, изменение образа жизни и консультирование могут помочь улучшить качество жизни.

Исследование С. Шаих и др. (англ. S. Shaikh et al.) показало, что гипотиреоз наблюдался у 12,2 % женщин в возрасте 45–50 лет, у 11,1 % — 51–55 лет, у 33,3 % — 56–60 лет. Эти результаты говорят о высокой частоте гипотиреоза среди всех трех возрастных групп ($P = 0,050$). Таким образом, можно сделать вывод, что риск дисфункции щитовидной железы значительно повышается с возрастом [39].

Также выявлена тесная взаимосвязь между частотой узловых заболеваний щитовидной железы, возрастом и полом. При проведении аутопсии узловые образования щитовидной железы наблюдались у 50–90 % женщин и 50–60 % мужчин. По данным ультразвуковых исследований (УЗИ) щитовидной железы узлы обнаружили после 60 лет в 50 % наблюдений, у 10 % пациентов в возрасте 20–30 лет. В итальянском поселении, относящемся к экологически неблагоприятным регионам по дефициту йода, частота определения доброкачественных узловых заболеваний щитовидной железы была намного выше: у 30 % молодых людей и 75 % в возрасте 55–66 лет. Замечены следующие особенности: размер зоба щитовидной железы увеличивается с возрастом в представленной исследуемой популяции; также с воз-

растом наблюдалось крайне медленное прогрессирование заболевания от нетоксичного до токсического узлового зоба. По этой причине необходим УЗИ-контроль щитовидной железы в период менопаузального перехода [40].

В проспективном исследовании М. Уехара и др. (англ. M. Uehara et al.) было обследовано 207 пациенток, посетивших отделение акушерства и гинекологии больницы Токийского университета в период с декабря 2015 г. по декабрь 2020 г. В исследование были включены пациентки в возрасте ≥ 40 лет с эндометриозом в анамнезе или имеющимся эндометриозом. В течение периода исследования пациенты, которые прошли два теста (начальный и последующий) ($n = 142$, средний возраст — 45,02 года, средняя минеральная плотность костной ткани (МПКТ) — $1,16 \text{ г/см}^2$), оценивались через регулярные промежутки времени на основе годовой скорости изменения МПКТ [48]. Результаты показали, что высокий уровень ФСГ или низкий уровень антимюллерового гормона связаны со снижением МПКТ. Снижение овариального резерва связано со снижением МПКТ у женщин в перименопаузе с эндометриозом. Высокий уровень ТТГ увеличивает риск потери МПКТ. Это открытие может свидетельствовать о том, что женщинам с эндометриозом следует пройти определение МПКТ, чтобы исключить возможность снижения костной массы и последующего повышенного риска переломов [41].

В перекрестное исследование, проведенное в медицинском комплексе Хаятабад (Пешавар, Пакистан) в период с сентября 2020 г. по февраль 2021 г., были включены пациентки с нарушениями менструального цикла в возрасте от 40 до 55 лет без явных поражений шейки матки и гениталий. В общей сложности обследовано 500 женщин со средним возрастом ($47,2 \pm 7,3$) года. Из них 234 женщины (46,8 %) имели избыточный вес, а средний уровень ТТГ составлял ($4,4 \pm 2,5$) мМЕ/л. Среднее содержание трийодтиронина и тироксина составило ($3,2 \pm 1,9$) пмоль/л и ($1,5 \pm 0,7$) пмоль/л соответственно. Частота СГ составила 33 %. Показано, что индекс массы тела (ИМТ) достоверно коррелировал с СГ ($p = 0,03$). Кроме того, частота олигоменореи была значительно выше у пациентов с СГ ($p = 0,05$). Это исследование подчеркивает связь между дисфункцией щитовидной железы у женщин и нарушениями менструального цикла [42].

Результаты исследования Познанского медицинского университета, которые представлены в виде стандартного отклонения и среднего значения, были следующими: возраст — ($54,2 \pm 4,9$) года; ИМТ — ($26,8 \pm 4,6$) кг/м^2 ; индекс Куппермана — ($26,0 \pm 13,1$) балла; ТТГ — ($2,4 \pm 2,6$) мЕ/л; свободный тироксин (англ. Free Thyroxine 4, FT4) — ($1,20 \pm 0,37$) нг/дл. Выявлены отрицательная корреляция между FT4 и временем с момента последней менструации ($R = -0,38$; $p = 0,02$), концентрацией ТТГ в сыворотке крови и потоотделением ($R = -0,18$; $p = 0,03$), общей слабостью ($R = -0,17$; $p = 0,03$) и сердцебиением ($R = -0,18$; $p = 0,02$), а также положительная — между FT4 и нервозностью ($R = 0,34$; $p = 0,007$), учащенным сердцебиением ($R = 0,25$; $p = 0,04$). В подгруппе в перименопаузе наблюдалась положительная корреляция между FT4 и общей слабостью ($R = 0,42$; $p = 0,03$), учащенным сердцебиением ($R = 0,50$; $p = 0,009$) и парестезиями ($R = 0,46$; $p = 0,01$). В подгруппе в постменопаузе наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем ТТГ и потоотделением ($R = -0,21$; $p = 0,03$). Таким образом, симптомы менопаузы связаны со статусом щитовидной железы у женщин в пери- и постменопаузе [43].

В корейское перекрестное исследование было включено 53 230 женщин в возрасте 40 лет и старше, которые прошли медицинский скрининг на заболевания щитовидной железы в период с 2014 по 2018 г. Результаты показали, что распространенность явного гипо-

тиреоза была значительно увеличена во время позднего переходного периода (ОР — 1,61; 95 % ДИ — 1,12; 2,30) и постменопаузы (ОР — 1,66; 95 % ДИ — 1,16; 2,37). Значительное увеличение распространенности СГ также наблюдалось на поздней переходной стадии (ОР — 1,22; 95 % ДИ — 1,06; 1,40) и в постменопаузе (ОР — 1,24; 95 % ДИ — 1,07; 1,44), скорректированным по нескольким параметрам. Напротив, субклинический и явный гипертиреоз не были достоверно связаны со стадиями менопаузы [44].

Перекрестное популяционное когортное исследование 1 477 голландских женщин в перименопаузе показало среднее значение МПКТ у 51 женщины с низким или неопределяемым уровнями ТТГ в сыворотке крови 0,984 г/см² по сравнению с 1,001 г/см² у остальных 1 426 ($t = 0,94$; $P = 0,35$) с нормальными значениями ТТГ. Таким образом, 33 % женщин с низким или неопределяемым уровнями ТТГ в сыворотке крови имели низкую МПКТ, а среди 1426 женщин с эутириозом 34 % имели низкий МПКТ. Высокий уровень ТТГ у женщин с эутиреозом был связан с низкой МПКТ с помощью множественной логистической регрессии с поправкой на возраст, ИМТ и курение (ОР — 1,30; 95 % ДИ — 1,02; 1,69) [45].

Объектами исследования С. М. Р. Уши и др. (англ. S. M. R. Usha et al.) стали 148 здоровых женщин в возрасте от 46 до 55 лет, которые были разделены на группы: I — от 46 до 50 лет, II — от 51 до 55 лет. Результаты показали, что СГ и манифестный гипотиреоз (МГ) были выявлены у 22 и 8 женщин, которые составляли 14,9 % и 5,4 % соответственно от общего числа женщин. В I группе отмечено, что 17,1 % и 1,8 % женщин страдали СГ и МГ соответственно. Во II группе у 8,1 % женщин был СГ, у 16,2 % развилась МГ. Уровни ТТГ были значительно выше ($P = 0,002$) у женщин II группы, чем I группы, что позволяет предположить повышение уровня ТТГ с возрастом [46].

В Северо-Восточном региональном институте здравоохранения и медицинских наук Индиры Ганди проведено исследование для оценки аномальных тестов на функцию щитовидной железы. В него были включены женщины в перименопаузе и постменопаузе в возрасте от 40 до 80 лет, посещающие амбулаторное отделение гинекологии. Учитывались женщины, у которых были климактерические симптомы и другие гинекологические расстройства. Общее количество участников исследования составило 540 женщин.

На основе анализа данных обнаружено, что в возрастной группе 40–50 лет 217 женщина (72,8 %) — с нормальным статусом щитовидной железы, 71 (23,8 %) — СГ, 5 (1,7 %) — гипотиреозом, 5 (1,7 %) — гипертиреозом. В возрастной группе 50–60 лет 83 женщины (53,5 %) имели СГ, 8 (5,1 %) — гипотиреоз, 5 (3,2 %) — гипертиреоз. В возрастной группе 60–70 лет 40 женщин (62,50 %) имели СГ, 5 (7,10 %) — гипотиреоз, 4 (6,25 %) — гипертиреоз. Наконец, в возрастной группе 70–80 лет 7 женщин (30,40 %) имели СГ, 6 (26,08 %) — гипотиреоз, 2 (8,70 %) — гипертиреоз. В этих возрастных группах аномальный статус щитовидной железы обнаружен у 27,1 %, 61,9 %, 76,5 % и 65,2 % женщин соответственно [47,48].

Тест Пирсона указывает на высокую связь между аномальным состоянием щитовидной железы и возрастом. Субклинический статус гипотиреоза увеличивается с возрастной группы 40–70 лет, а гипотиреоз увеличивается медленно с 40 до 70 лет, после этого происходит плато. Интересно, что частота гипертиреоза остается неизменной во всех возрастных группах [49].

Исследование, проведенное Н. Гарг и др. (англ. N. Garg et al.) в Амбале (Индия) среди 100 женщин в постменопаузе старше 45 лет, показало, что у 21 % участвовавших в постменопаузе был СГ. В исследовании С. А. Джоши (англ. S. A. Joshi), проведенном среди 200 женщин из Нагпура в пери- и постменопаузе в возрастной группе 40–55 лет, показано,

что распространенность гипотиреоза в этих возрастных группах составила 12,5 %, из них 1,5 % — явный гипотиреоз, 11 % случаев СГ.Д. Дж. Кукаин (*англ.* D.J. Kuckian) в исследовании, проведенном в Бангалоре среди 100 женщин в постменопаузе, выявил, что распространенность гипотиреоза составила 22 %, а СГ — 8 %, в то время как 2 % женщин страдали тиреотоксикозом. Распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом. Они пришли к выводу, что дисфункция щитовидной железы коррелирует с продолжительностью менопаузы, причем у большинства пациентов менопауза длится более 10 лет. Таким образом, в настоящем исследовании обнаружено, что распространенность гипотиреоза среди женского населения, особенно у женщин в постменопаузе, аналогична результатам исследований А. Хан, Н. Гарг и др., Унникришнан и др. (*англ.* A. Khan, N. Garg et al., Unnikrishnan et al.), в то время как исследования Д. Дж. Кукаин (*англ.* D.J. Kuckian) выявили более высокий уровень распространенности гипотиреоза, чем в рассматриваемой работе [50].

Таким образом, скрининговый тест на заболевания щитовидной железы может регулярно проводиться у пожилых женщин. Исследование может быть улучшено путем одновременного измерения уровней половых гормонов наряду с гормонами щитовидной железы и охвата большего числа населения [51].

В одном из исследований сделаны выводы о том, что основными факторами, осложняющими течение менопаузального перехода, являются воспалительные заболевания половых органов, позднее половое созревание, наличие хронических инфекций, высокий паритет и гипотиреоз, возникший вследствие эндемического зоба. Однако самое неблагоприятное влияние, ускоряющее процесс наступления менопаузы, оказывают высокий паритет и наличие такого заболевания щитовидной железы, как эндемический зоб с гипотиреозом. Средний возраст наступления менопаузы у женщин с гипотиреозом в этом исследовании составил $(46,15 \pm 0,35)$ года. Также выявлено, что гипотиреоз оказывает неблагоприятное влияние на деятельность гипоталамуса и гипофиза, нарушая согласованность в их работе, — это было заметно в более повышенном уровне ФСГ, чем ЛГ. Таким образом, снижение индекса ЛГ/ФСГ менее 0,7 и повышенный уровень ТТГ являются одними из основных прогностических факторов риска развития тяжелых форм КС [52,53].

Выводы

Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни, а это говорит о том, что большое количество женщин в сложном периоде менопаузы будут находить почти треть своей жизни в состоянии гипоестрогении, которое сопровождается различными по тяжести симптоматическими и обменно-эндокринными осложнениями [54]. Симптоматика КС зависит напрямую от низкой концентрации важных для организма эстрогенов, она разнообразна и сильно влияет на качество жизни женщин.

Жизнь женщин состоит из физиологических периодов, выстроенных в определенной последовательности и зависящих в первую очередь от репродуктивного потенциала, изменений гормонального фона, которые и определяют состояние как физического, так и психического здоровья. С учетом клинико-гормональных характеристик этапов старения репродуктивной системы, именно менопауза выбрана экспертами нулевой точкой отсчета.

Впервые стадии старения репродуктивной системы женщин (*англ.* Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW) были разработаны в 2001 г. и пересмотрены в 2011 г. (STRAW + 10) с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет.

В связи с неизбежным переходом к менопаузе сейчас все больше уделяется внимание факторам, особенно влияющим на здоровье, таким как достаточная регулярная физическая активность, полноценный сон и, конечно же, питание с адекватным потреблением макро- и микроэлементов. Особенно важно учитывать в питании восполнение тех компонентов, которые находятся в дефиците для конкретного региона.

При снижении функции яичников в связи с наступлением менопаузы у женщин повышается уровень тиреоидных гормонов, отражающих функциональное состояние щитовидной железы [55]. Действие тиреоидных гормонов влияет на все виды обменных процессов и регулирует метаболизм белков, углеводов и жиров.

На территории России отмечается природный дефицит йода во многих регионах. Недостаточное поступление этого микроэлемента с пищей способствует мобилизации приспособительных механизмов, которые направлены на поддержание основных функций щитовидной железы, — такое возможно за счет изменения синтеза и секреции тиреоидных гормонов.

Одним из проявлений заболеваний щитовидной железы является гипо- и гипертиреоз. Гипотиреоз — это заболевание, которое имеет схожие симптомы с КС. Усталость, снижение умственной и физической деятельности, частая смена настроения, а также нарушение внимания и концентрации являются характерными чертами обоих состояний. Из-за этого гипотиреоз очень часто остается незамеченным или же его симптомы ошибочно принимают за проявления менопаузы.

Йододефицитные заболевания, по-видимому, чаще встречаются у женщин в периоде менопаузы, чем в других группах. К тому же самые легкие нарушения тиреоидного статуса могут сопровождаться различными неприятными симптомами, включая ухудшение памяти, депрессию, когнитивные расстройства и различные неврологические жалобы. В связи с этим в период менопаузы можно рекомендовать регулярное обследование функции щитовидной железы для выявления возможных нарушений ее работы.

Чаще на 5–10 % СГ распространен у женщин в перименопаузе. СГ у пожилых людей способствует прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, гипотиреоза, появлению метаболических и неврологических симптомов. Гипертиреоз, в свою очередь, увеличивает в несколько раз потенциальные риски возникновения различных осложнений остеопороза, являющиеся серьезной проблемой для женщин такого возраста.

С возрастом распространенность заболеваний щитовидной железы увеличивается, особенно у женщин в пери- и постменопаузе. Проведенный анализ исследований показывает, что дисфункция щитовидной железы играет большую роль в особенности течения перименопаузы.

Выраженность симптомов КС связана с состоянием щитовидной железы у женщин в пери- и постменопаузе. КС при гипотиреозе обычно сопровождается умеренными или тяжелыми выраженными симптомами, в клинической картине которых преобладают психоэмоциональные расстройства и метаболические или эндокринные нарушения.

В свою очередь, заболевания щитовидной железы, такие как гипер- и гипотиреоз, также способствуют повышению сердечно-сосудистого риска в период перименопаузы. СГ — состояние, которое обычно недооценивается, — ускоряет развитие атеросклероза и преждевременной ишемической болезни сердца.

Остеопороз и переломы костей являются известными осложнениями гипертиреоза. Более высокие уровни тироксина в пределах нормального референтного диапазона,

но не низкий или неопределяемый уровень ТТГ в сыворотке, были независимо связаны со снижением МПКТ.

Среди системных заболеваний значительную роль в случаях АМК играет гипо- и гиперфункция щитовидной железы. Это исследование подчеркивает связь между дисфункцией щитовидной железы у женщин и нарушениями менструального цикла. Из вышесказанного можно сделать вывод, что всем женщинам, у которых наблюдаются АМК, особенно с неструктурными причинами, необходимы углубленный скрининг, а также коррекция нарушений функции тиреоидной системы.

Также анализ исследований показал, что наиболее высокий уровень экстрагенитальной патологии и преобладание сердечно-сосудистых заболеваний и патологии эндокринной системы встречается у пациенток с наличием гиперпластических заболеваний матки и молочных желез.

Менопаузальные симптомы, такие как потливость, бессонница и учащенное сердцебиение, могут быть симптомами заболеваний щитовидной железы. Оценка функциональных тестов щитовидной железы также осложняется наличием других сопутствующих заболеваний. По этой причине в период пери- и постменопаузы анализы функции щитовидной железы следует интерпретировать очень внимательно.

Список литературы | References

1. Chuchalina LU, Armashevskaya OV. Features of the health status of mature women. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(1). (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xxnchl>.
2. Artemyuk NV, Tachkova OA, Marochko TY. Modern approaches to the management of menopause. *Gynecology*. 2021;23(2):137–143. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200691>.
3. Kshnyaseva SK, Konstantinova OT, Tinkov AN. The method of hypobaric hypoxotherapy in the treatment of menopausal syndrome. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2011;XVIII(2):295–297. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3B55s6> [accessed 20 February 2024].
4. Volotskaya NI, Sulima AN, Rummyantseva Z. Menopause: Modern standards for the diagnosis and correction of disorders. *Vrach*. 2021;32(3):66–72. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-12>.
5. Yakushevskaya OV. Alternative correction of menopausal disorders. *Medical Council*. 2019;(13):131–136. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-131-136>.
6. Berikhanov RR, Minenko IA. The functional state of the thyroid gland in patients with metabolic syndrome in menopause: The effect of non-drug therapy. In: *Innovation, technology, science*. Ufa: Omega Science; 2016. 148–149 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wiwtpx>.
7. Zaidieva YAZ. Alternative therapy for menopausal disorders in menopausal women. *Russian Medical Journal*. 2017;(12):873–878. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zmyfnp>.
8. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>.
9. Tsvetkova TP. New approaches to the diagnosis and treatment of early symptoms of pathological manifestations of menopausal syndrome. *Sciences of Europe*. 2017;(12–2):119–121. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ygivitv>.
10. Berikhanova RR, Minenko IA. Complex non-drug correction of climacteric disorders in women with metabolic syndrome: Influence on the intestinal microbiocenosis. In: *Biological features of medicinal and aromatic plants and their role in medicine*. Moscow: Shcherbinskaya Printing House; 2016. P. 567–569. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wegxbd>.
11. Madyanov IV, Madyanova TS. Menopausal hormonal therapy in major endocrine diseases. *Practical Medicine*. 2019;17(4):118–122. DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-118-122>.
12. Miroshnikov SV, Notova SV, Kvan OV, Timasheva AB. Features of the elemental composition of nodular euthyroid formations of the thyroid gland and perinodular thyroid tissue in women with abnormal TSH levels. *Trace Elements in Medicine*. 2013;14(3):40–44. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rsiwjz>.
13. Dydyshko UV. The content of micronutrients (folates, iodine) and a woman's health in the post-reproductive period. *Medical News*. 2022;(2):63–71. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/bfjeec>.

14. Kravtsova ON, Sagitova ER, Averyanov VN. The current state of morbidity of the adult population with thyroid pathology caused by iodine deficiency. *Orenburg Medical Bulletin*. 2021;9(2):56–60. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zpobby>.
15. Melnichenko GA, Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Rybakova AA, Abdulkhabirova FM, et al. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: The current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):14–20. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3B69JL> [accessed 10 February 2024].
16. Zaidieva YaZ, Glazkova AV, Kruchinina EV. Thyroid disease in peri- and postmenopause period (literature review). *Medical alphabet*. 2019;4(33):48–53. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-33\(408\)-48-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-48-53).
17. Sokolova MU, Varlamova TM. Menopausal syndrome and hypofunction of the thyroid gland. *Gynecology*. 2005;7(3):145–146. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3B6BmQ> [accessed 20 February 2024].
18. Kobernik MU, Sandakova EA, Elkin VD. Pathological menopause and hypothyroidism as factors of menopausal skin aging. *Practical Medicine*. 2013;(7):140–143. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sallop>.
19. Adamyan LV, Sibirskaya YeV, Pivazyan LG, Zakaryan AA, Nosenko KM, Obosyan LB. The link between thyroid diseases and the reproductive system of women and adolescent girls: Literature review. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(23):34–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ekledc>.
20. Rzakulieva LM, Hajizade AE. Features of the reproductive system in women with infertility in hyperthyroidism. *Perm Medical Journal*. 2021;38(1):64–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj38164-71>.
21. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group NS. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
22. Schindler AE. Thyroid function and post menopause. *Gynecological Endocrinology*. 2003;17(1):79–85. DOI: <https://doi.org/10.1080/gye.17.1.79.85>.
23. Uygur MM, Yoldemir T, Yavuz DG. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric*. 2018;21(6):542–548. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1514004>.
24. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Subclinical hypothyroidism in women's health: From pre- to post-menopause. *Gynecological Endocrinology*. 2022;38(5):357–367. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2046728>.
25. del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric*. 2014;17(3):225–234. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.838554>.
26. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011;69(2):195–198. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.03.011>.
27. Yureneva SV, Ermakova EI. Evaluation of the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women. *Medical Council*. 2017;(2):76–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-76-80>.
28. Pizova NV, Pizov NA, Pizov AV. Perimenopausal period and mood disorders. *Medical Council*. 2021;(4):230–239. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-230-239>.
29. Goyal G, Goyal LD, Singla H, Sheenam, Arora K, Kaur H. Subclinical hypothyroidism and associated cardiovascular risk factor in perimenopausal females. *Journal of Mid-life Health*. 2020;11(1):6–11. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_38_19.
30. Esedova TM, Esedova AE, Nasrullaeva NK, Gadzhieva MM, Gurova LV, Ferzilaeva RA. Parameters of lipid metabolism during perimenopause and thyroid pathology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2000;(6):10–13. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10900853>.
31. Müller P, Leow MK, Dietrich JW. Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints — Physiological mechanisms and clinical evidence. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9(8):942971. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.942971>.
32. Gerasimenko NF, Oganov RG, Mychka VB. A woman's heart. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):5–8. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mjqelz>.
33. Frank-Raue K, Raue F. Thyroid dysfunction in periand postmenopausal women-cumulative risks. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023;120(18):311–316. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0069>.
34. Sahu HD, Varma AV, Karmarkar S, Malukani K, Khanuja A, Kesharwani P. Endometrial histopathology in abnormal uterine bleeding and its relation with thyroid profile and endometrial thickness. *Cureus*. 2023;15(4):e37931. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.37931>.
35. Subbotina KV. Effectiveness of treatment of recurrent endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age during perimenopause. *Abstracts III The All-Russian scientific and practical conference for obstetricians and gynecologists "Otto Readings"*. Moscow: StatusPraesens; 2021. P. 70–71. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ptmclq>.

36. Byna P, Siddula S, Kolli S, Shaik MV. Thyroid abnormality in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;3(11):3250–3253. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20151171>.
37. Askarova Z. The frequency of somatic diseases in women with hyperplastic diseases of the uterus and mammary glands during perimenopause. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2023;3(2):180–185. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3B6Hi5> [accessed 25 February 2024].
38. Yadav M, Kose V, Bhalerao A. Frequency of thyroid disorder in pre- and postmenopausal women and its association with menopausal symptoms. *Cureus*. 2023;15(6):e40900. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.40900>.
39. Shaikh S, Fawad N, Sajjad A, Sadia S. Hypothyroidism screening in menopausal women. *Pak J Med Health Sci*. 2017;11(1):14–17. Available from: <https://clck.ru/3B6Kdo> [accessed 1 February 2024].
40. Gromova VA, Vorokhobina NV, Malygina OF, Kuznetsova AV. Efficiency of the low-dose forms estrogen-gestagen drug treatment to women with compensated hypothyroidism and euthyroidism. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(1):40–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov20157140-45>.
41. Uehara M, Wada-Hiraike O, Hirano M, Koga K, Yoshimura N, Tanaka S, et al. Relationship between bone mineral density and ovarian function and thyroid function in perimenopausal women with endometriosis: A prospective study. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):134. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01711-3>.
42. Sebtain A, Qasim M, Bahadur A, Ali A, Samin KA, Ahmed M. Subclinical hypothyroidism in perimenopausal abnormal uterine bleeding patients. *Cureus*. 2022;14(2):e21839. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.21839>.
43. Slopian R, Owecki M, Slopian A, Bala G, Meczekalski B. Climacteric symptoms are related to thyroid status in euthyroid menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(1):75–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01078-7>.
44. Kim Y, Chang Y, Cho IY, Kwon R, Lim GY, Jee JH, et al. The prevalence of thyroid dysfunction in Korean women undergoing routine health screening: A cross-sectional study. *Thyroid*. 2022;32(7):819–827. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0544>.
45. Van Rijn LE, Pop VJ, Williams GR. Low bone mineral density is related to high physiological levels of free thyroxine in peri-menopausal women. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):461–468. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0769>.
46. Usha SMR, Bindu CM, Chandrika N. Thyroid dysfunction: An alternate plausibility in perimenopausal women. *Journal of Mid-life Health*. 2022;13(4):300–303. DOI: https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_67_22.
47. Panda S, Das A. Analyzing thyroid dysfunction in the climacteric. *Journal of Mid-life Health*. 2018;9(3):113–116. DOI: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_21_18.
48. Chandrashekhkar GS. Comparison of thyroid profile in premenopausal and postmenopausal women: A case control study. *International Journal of Medical Research & Review*. 2018;6(7):367–371. DOI: <https://doi.org/10.17511/ijmrr.2018.i07.05>.
49. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
50. Dhaker D, Deshmukh A. Thyroid profile in perimenopausal women: A study to rule out hypothyroidism in the subclinical stage and its relationship to cholesterol levels. *National Journal of Physiology, Pharmacology and Pharmacology*. 2022;12(3):371–374. DOI: <https://doi.org/10.5455/njppp.2022.12.02062202111022022>.
51. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(1):186–193. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1625>.
52. Bordoloi G, Jahan W. A study of thyroid function in premenopausal and postmenopausal women of Dibrugarh town, Assam, India. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018;6(9):3015–3019. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20183636>.
53. Abusuev SA, Khashaeva TX, Esedova AE. Features of perimenopause in endemic goiter in women with hypothyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2000;46(1):12–16. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vkqddk>.
54. Yurasova EA, Shmatkova AS, Bogachenko AS, Tolmachev AV, Postnikov AA, Shveeva MS, et al. Premature ovarian failure. A modern view of the problem. In: *New technologies in obstetrics and gynecology*. Khabarovsk: Far-East State Medical University; 2021. P. 140–157. EDN: <https://elibrary.ru/bmcqrw>.
55. Dubrovina SO, Kirevnina LV. Thyroid gland in pre- and postmenopausal women: Physiology and diseases. *Clinical Review for General Practice*. 2021;(1):44–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00031>.

Информация об авторах

Елизавета Алексеевна Дубровина  — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия.

E-mail: liza5567@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5480-1567>

Светлана Константиновна Кшнясева — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; заведующий женской консультацией № 4, Оренбургский клинический перинатальный центр, Оренбург, Россия.

E-mail: hypoxya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2533>

Ольга Дмитриевна Константинова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия.

E-mail: const55@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0369-0281>

Галина Владимировна Дубровина — кандидат медицинских наук, заведующий стационаром дневного пребывания № 1, Оренбургский клинический перинатальный центр, Оренбург, Россия.

E-mail: dubrovinagalina10@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3014-5966>

Information about the authors

Elizaveta A. Dubrovina  — Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia.

E-mail: liza5567@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5480-1567>

Svetlana K. Kshnyaseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; Head of the Women's Clinic No. 4, Orenburg Clinical Perinatal Center, Orenburg, Russia.

E-mail: hypoxya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2533>

Olga D. Konstantinova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia.

E-mail: const55@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0369-0281>

Galina V. Dubrovina — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Day Care Hospital No. 1, Orenburg Clinical Perinatal Center, Orenburg, Russia.

E-mail: dubrovinagalina10@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3014-5966>

Рукопись получена: 2 февраля 2024. Одобрена после рецензирования: 16 марта 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 2 February 2024. Revised: 16 March 2024. Accepted: 27 May 2024.

УДК 618.3-06

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179><https://elibrary.ru/QSCYUH>

Возможности прогнозирования манифестации HELLP-синдрома

Ефим Муневич Шифман¹, Наталья Юрьевна Пылаева², Владимир Викторович Гуляев²,
Александр Вениаминович Куликов³, Анатолий Викторович Пылаев²,
Елена Николаевна Казинина², Елена Николаевна Прочан²✉

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ prochan@mail.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на использование современных принципов лечения тяжелой преэклампсии, показатели летальности для матери и новорожденного при развитии такого жизнеугрожающего осложнения, как HELLP-синдром, остаются высокими. Внедрение в повседневную врачебную практику точных моделей ранней диагностики и прогнозирования вероятности манифестации и тяжести течения HELLP-синдрома позволит повысить безопасность родоразрешения беременных с тяжелой преэклампсией.

Цель исследования — определить современное состояние вопроса и систематизировать текущие данные о методах прогнозирования вероятности манифестации HELLP-синдрома.

Материалы и методы. Проведен качественный анализ клинических испытаний и обзоров, посвященных прогнозированию развития HELLP-синдрома, с использованием базы данных PubMed и поисковой системы Google Scholar. Поиск выполнялся на русском и английском языках по ключевым словам «предикторы», или «предикция», или «прогнозирование», и «HELLP-синдром». Дата последнего поискового запроса: 22 марта 2024 г.

Результаты. Проанализированы анамнестические данные и исходные характеристики пациенток с HELLP-синдромом.

Обсуждение. В аналитический обзор вошли публикации, посвященные изучению влияния предикторных возможностей потенциальных биохимических маркеров, клинико-анамнестических признаков и данных инструментального обследования на вероятность развития HELLP-синдрома.

Выводы. Адекватное прогнозирование манифестации HELLP-синдрома возможно на основе комплексного анализа всех выявленных факторов, позволяющего определить эффективные прогностические модели в целях улучшения исходов для матери и плода у беременных с тяжелой преэклампсией.

Ключевые слова: HELLP-синдром, преэклампсия, прогнозирование, предикторы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Возможности прогнозирования манифестации HELLP-синдрома / Е. М. Шифман, Н. Ю. Пылаева, В. В. Гуляев [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 179–197. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179>. EDN: <https://elibrary.ru/QSCYUH>.

Possibilities of Predicting the Manifestation of HELLP Syndrome

Efim M. Shifman¹, Natalia Yu. Pylaeva², Vladimir V. Gulyaev², Alexander V. Kulikov³,
Anatoly V. Pylaev², Elena N. Kazinina², Elena N. Prochan²✉

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ prochan@mail.ru

Abstract

Introduction. Despite the use of modern principles of treatment of severe preeclampsia, mortality rates for mother and newborn in the development of life-threatening complication of preeclampsia, such as HELLP syndrome, remains high. The introduction of accurate models of early diagnosis and prediction of the probability of manifestation and severity of the HELLP syndrome into everyday medical practice will improve the safety of delivery of pregnant women with severe preeclampsia.

The aim of the study is to determine the current state of the issue and systematize current data on methods of predicting the probability of HELLP syndrome manifestation.

Materials and methods. An analytical review of the literature. A qualitative analysis of clinical trials and reviews on prediction of HELLP syndrome was conducted using the following data sources: PubMed and Google Scholar. The search was carried out in Russian and English, using the keywords “predictors”, or “prediction”, and “HELLP syndrome”. The date of the last search query is 22 March 2024.

Results. Anamnestic data and initial characteristics of patients with HELLP syndrome were analyzed.

Discussion. The analytical review included publications devoted to the study of the influence of predictive capabilities of potential biochemical markers, clinical and anamnestic signs and instrumental examination data on the probability of HELLP syndrome development.

Conclusion. Adequate prediction of the manifestation of HELLP syndrome is possible on the basis of a comprehensive analysis of all identified factors, allowing the identification of effective prognostic models to improve maternal and fetal outcomes in pregnant women with severe preeclampsia.

Keywords: HELLP syndrome, preeclampsia, prediction, predictors

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Shifman EM, Pylaeva NYu, Gulyaev VV, Kulikov AV, Pylaev AV, Kazinina EN, et al. Possibilities of predicting the manifestation of HELLP syndrome. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):179–197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179>. EDN: <https://elibrary.ru/QSCYUH>.

© Шифман Е. М., Пылаева Н. Ю., Гуляев В. В., Куликов А. В., Пылаев А. В., Казинина Е. Н., Прочан Е. Н., 2024

© Shifman E. M., Pylaeva N. Yu., Gulyaev V. V., Kulikov A. V., Pylaev A. V., Kazinina E. N., Prochan E. N., 2024

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

вкДНК — внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МНО — международное нормализованное отношение

ОР — относительный риск

ПЭ — преэклампсия

ТМА — тромботическая микроангиопатия

ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ADAMTS-13 — фермент металлопротеиназы, принадлежащий к семейству пептидазных белков ADAM (от *англ.* A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-Like Domains, Member 13)

ASPI — отношение аспаратаминотрансферазы к числу тромбоцитов (*англ.* Aspartate-Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)

AUC — площадь под кривой (*англ.* Area Under Curve)

DNI — дельта-нейтрофильный индекс (*англ.* Delta Neutrophil Index)

HELLP — гемолиз, повышение активности ферментов печени, тромбоцитопения (*англ.* Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)

IGFBP — протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста (*англ.* Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein)

CFH — фактор комплемента H (*англ.* Complement Factor H)

CFI — фактор комплемента I (*англ.* Complement Factor I)

mHAM — модифицированный метод гомотопического анализа (*англ.* Modified Homotopy Analysis Method)

MCP — мембранный ингибитор системы комплемента (*англ.* Membrane Cofactor Protein)

microPHK — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

MPV — соотношение среднего объема тромбоцитов (*англ.* Mean Platelet Volume)

NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (*англ.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio)

PDW — ширина распределения тромбоцитов (*англ.* Platelet Distribution Width)

PIERS — комплексная оценка риска развития преэклампсии (*англ.* Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk)

PIGF — ангиогенный фактор роста плаценты (*англ.* Placental Growth Factor)

PLR — соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (*англ.* Platelet to Lymphocyte Ratio)

PRISMA — предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* Receiver Operating Characteristic)

SAA — сывороточный амилоид A (*англ.* Serum Amyloid A)

sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*англ.* Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1)

SII — индекс системного иммунного воспаления (*англ.* Systemic Immune Inflammatory)

sVEGF-R2 — растворимая форма рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (*англ.* Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)

Введение

В настоящее время HELLP-синдром¹ рассматривается как жизнеугрожающее осложнение тяжелой преэклампсии (ПЭ) [1]. И хотя о смертельно опасной триаде симптомов известно давно [2, 3], число нерешенных проблем, связанных с рассматриваемым синдромом, постоянно растет [4–6]. К одному из наиболее важных относится прогнозирование манифестации и (или) прогрессирования HELLP-синдрома у пациенток с тяжелой ПЭ как до родоразрешения, так и после него, когда его этиопатогенетическая причина в виде беременности устранена и можно предположить улучшение состояния пациентки.

Этот вопрос является крайне актуальным, поскольку HELLP-синдром в качестве опаснейшего осложнения ПЭ сопровождает от 0,5 % до 0,9 % беременностей, а материнская и перинатальная летальность, несмотря на все достижения современной медицины, достигает, по данным разных исследований, 24 % и 37 % соответственно [1, 7, 8]. Столь высокие показатели летальности связаны с развитием таких жизнеугрожающих осложнений HELLP-синдрома, как эклампсия, отслойка плаценты, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная недостаточность, полисерозит, отеки голов-

¹ Название синдрома — акроним от симптомов: гемолиза, повышения активности ферментов печени, тромбоцитопении (*англ.* Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count).

ного мозга и легких, подкапсульная гематома и разрыв печени, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт и полиорганная недостаточность. Плоду на фоне течения HELLP-синдрома с большой степенью вероятности угрожают недоношенность, синдром задержки развития плода, асфиксия или тяжелые дыхательные нарушения при рождении, синдром аспирации мекония [9].

В последнее десятилетие впервые за всю историю изучения HELLP-синдрома появились первые конкретные данные о возможных этиопатогенетических механизмах его развития [10, 11], представляющие интерес не только в плане изучения фундаментальных аспектов этого осложнения, но и для определения потенциальных предикторов и маркеров его развития.

Цель работы — анализ современных методов прогнозирования вероятности манифестации HELLP-синдрома.

Материалы и методы

С января 2024 г. в электронной базе данных PubMed и поисковой системе Google Scholar произведен поиск литературы, который выполнялся на русском и английском языках по ключевым словам «предикторы», или «предикция», или «прогнозирование», и «HELLP-синдром». Дата последнего поискового запроса: 22 марта 2024 г.

Во всех найденных публикациях изучена библиография и списки источников для выявления дополнительных, необнаруженных ранее статей; при написании обзора всего использовано 68 источников, 59 — из базы данных PubMed, 8 — недублирующихся статей из Google Scholar.

Работы, текст которых недоступен в полном объеме или не содержит ценной информации по основной теме разбора, а также дублирующиеся результаты были исключены.

Для проведения обзора использована методология, рекомендованная Кокрейновским руководством для систематических обзоров вмешательств [12].

Поиск в PubMed предложил 235 результатов по ключевым словам, процесс отбора изображен на рисунке.

В обзор включены литературные источники, опубликованные за период с 1954 по 2024 г.

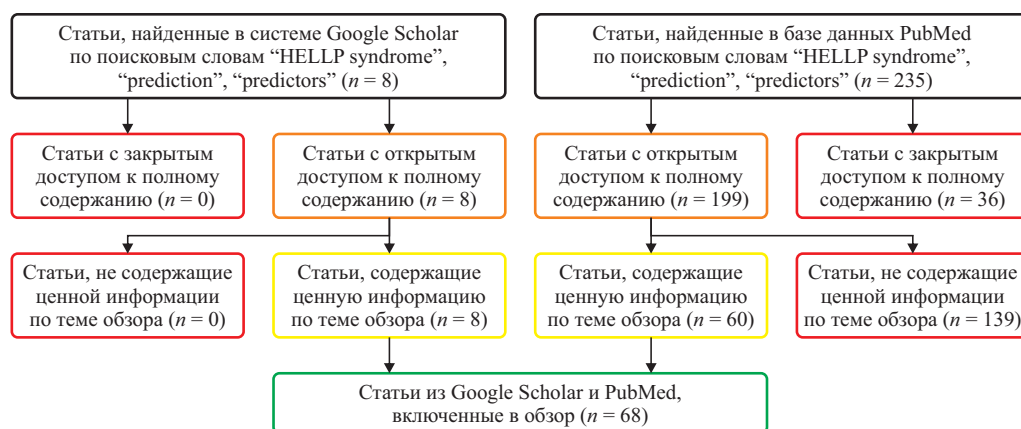


Рис. PRISMA-диаграмма¹ процесса отбора и исключения статей для рассмотрения

¹ PRISMA — предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Результаты

Анамнестические данные и исходные характеристики пациенток с HELLP-синдромом

Количество публикаций, в которых представлено изучение этнических особенностей беременных с HELLP-синдромом, в отличие от числа работ о прогнозировании ПЭ у пациенток различной расовой принадлежности, значительно меньше. Тем не менее исследование Н. Оливьеры и др. (англ. N. Oliveira et al.) показало, что вероятность развития HELLP-синдрома является более высокой у женщин афроамериканского происхождения по сравнению с представительницами европеоидной расы [13]. Похожие результаты получены Д. Донгарвар и др. (англ. D. Dongarwar et al.) после анализа данных общенациональной выборки за 2016–2018 гг. в Соединенных Штатах Америки [14]. Необходимо отметить, что для этнической группы пациенток афроамериканского происхождения, как следует из результатов мультицентрового исследования Р. Чорнок и др. (англ. R. Chornock et al.), также характерна большая частота встречаемости других осложнений тяжелой ПЭ, таких как эклампсия и выраженная артериальная гипертензия, в т. ч. в послеродовом периоде [15].

По мнению О. Мальмстрём и др. (англ. O. Malmström et al.), прогностическая значимость анамнестических факторов риска HELLP-синдрома может зависеть от того, какой по счету является текущая беременность. При первой беременности выявлена корреляция между повышением вероятности развития HELLP-синдрома и увеличением индекса массы тела более 35 кг/м², а также наличием сахарного диабета и признаков ранней ПЭ; при второй — среди потенциальных факторов риска HELLP-синдрома преобладали данные о ранней ПЭ во время предыдущей беременности и преждевременных родах [16].

В работе С. Лисонковой и др. (англ. S. Lisonkova et al.), которые изучили данные анамнеза 2663 жительниц Канады с HELLP-синдромом за 2012–2016 гг., к факторам риска этого жизнеугрожающего осложнения ПЭ отнесены возраст более 35 лет, проживание в сельской местности, первая беременность или паритет более четырех, диабет, использование вспомогательных репродуктивных технологий, наличие хронических заболеваний сердца и системной красной волчанки [9].

Обсуждение

Генетические аспекты развития HELLP-синдрома

При исследовании прогностических возможностей потенциальных маркеров и предикторов, наряду с анамнестическими особенностями пациенток, целесообразно учитывать и этиологические механизмы HELLP-синдрома, по которым в последнее десятилетие были получены первые конкретные данные. Некоторые сообщения касаются самого раннего этапа имплантации, когда сбалансированная генетическая регуляция иммунного ответа материнской децидуальной оболочки по отношению к аллоантигенам плода наиболее актуальна [17, 18]. Ряд авторов объясняет развитие HELLP-синдрома в период имплантации генетическими аномалиями, касающимися участников иммунологического ответа на имплантацию антигенно-чужеродного агента, причем генетические аномалии описаны как у матери, так и плода [19–21].

Часть генетических аномалий уже известна. Так, например, Т. Варконьи и др. (англ. T. Várkonyi et al.) описали ряд плацентарных генов (*LEP*, *CGB*, *LHB*, *INHA*, *SIGLEC6*, *PAPPA2*, *TREM1* и *FLT1*), динамика экспрессии которых была сходна при развитии как ПЭ, так и HELLP-синдрома [17]. Интересно, что многие из этих генов кодируют белки, которые уже считаются биомаркерами ПЭ.

В исследовании И. Хромадниковой и др. (*англ.* I. Hromadnikova et al.) [22] установлено, что при беременности, осложненной развитием HELLP-синдрома, наблюдалась активация шести вариантов малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (microРНК) (miR-1-3p, miR-17-5p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-499a-5p). Использование комбинации всех шести microРНК сопровождалось высокой точностью раннего выявления беременностей с вероятным развитием HELLP-синдрома ($AUC^1 = 0,903$, $p < 0,001$, чувствительность — 78,57 %, специфичность — 93,75 %, пороговое значение $>0,1622$), частота ложноположительных результатов составила 10,0 %. В дальнейшем такая прогностическая модель HELLP-синдрома была дополнена клиническими характеристиками матери, большинство из которых идентифицированы как факторы риска развития HELLP-синдрома: возраст матери более 35 лет, ожирение на ранних сроках гестации, наличие аутоиммунного заболевания, использование вспомогательных репродуктивных технологий, наличие HELLP-синдрома и (или) ПЭ в анамнезе, а также наличие генных мутаций тромбофилии. При этом чувствительность модели повышалась до 85,71 %. При включении в модель еще двух клинических переменных — положительного результата скрининга ПЭ в первом триместре и (или) задержки роста плода по алгоритму Фонда эмбриональной медицины (*англ.* Fetal Medicine Foundation) [23] — прогностическая способность увеличивалась до 92,86 %.

В работе К. М. Хименеса и др. (*англ.* K. M. Jiménez et al.) проведено секвенирование генома 79 пациенток с HELLP-синдромом для идентификации генетических аномалий в генах, экспрессия которых связана с регуляцией ангиогенеза, свертываемости крови, липидного обмена и иммунологического ответа на имплантацию [24]. В результате у 57 % пациенток выявлены 2 и более мутаций исследуемых генов, что, по мнению авторов, свидетельствует о полигенном наследовании HELLP-синдрома и может быть использовано для прогнозирования его развития.

Интересные результаты получены К. Берриман и др. (*англ.* K. Berryman et al.), которые исследовали активность циркуляторных и плацентарных протеасом и иммунопротеасом у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, ПЭ и HELLP-синдромом [25]. Наиболее высокий уровень активности протеасом в плазме, коррелирующий со снижением показателей интерферона- γ и увеличением интерлейкинов-8 и -10, выявлен при HELLP-синдроме. Плацентарная экспрессия протеасомы $\beta 5$ и иммунопротеасомы $\beta 5i$ были также максимально выражены у пациенток с HELLP-синдромом. Материалы исследования, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что развитие ПЭ происходит на фоне изменения плацентарной продукции ряда регуляторных белков, реализующих информационную программу клеток, а результаты проведенного протеомного анализа позволяют расширить представления о механизмах развития ПЭ и HELLP-синдрома и вероятных кандидатах на роль их молекулярных предикторов.

Особенности клинического течения и динамики лабораторных признаков при беременности, осложненной HELLP-синдромом

Многими исследователями в качестве потенциальных предикторов HELLP-синдрома изучаются лабораторные показатели и особенности клинических проявлений при этом патологическом состоянии, причем как изолированно, так и в составе многомерных прогностических моделей. Так, Ф. Кадорет и др. (*англ.* F. Cadoret et al.) после использования

¹ AUC — площадь под кривой (*англ.* Area Under Curve), количественный показатель ROC-кривой (ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* Receiver Operating Characteristic)).

метода логистической регрессии в качестве значимых прогностических факторов выбрали гиперрефлексию (ОР = 12,35; 95 % ДИ = 3,8–39,9¹), уровень креатинина сыворотки крови (ОР = 1,03; 95 % ДИ = 1002–1058) и нарушение кровотока в пуповине (ОР = 3,95; 95 % ДИ = 1,05–14,81) [26].

В работе И. Полата и др. (англ. I. Polat et al.), наряду с лабораторными данными, у пациенток с ПЭ изучали доплерометрические показатели маточно-плацентарного кровотока во втором триместре, а также маточно-плацентарно-плодового кровотока в третьем. В результате этого установлено, что наиболее выраженные отклонения изучаемых параметров коррелировали с вероятностью развития HELLP-синдрома, недоношенности и перинатальной смертности [27].

В исследовании М.-Ф. Чен и др. (англ. M.-F. Chen et al.) показано, что у пациенток с ранней ПЭ в сочетании с HELLP-синдромом, по сравнению с женщинами с ранней ПЭ без него, патологическое состояние диагностировано при более ранних гестационных сроках, а беременность сопровождалась более выраженными показателями артериальной гипертензии [28]. Кроме этого, авторами публикации определена корреляция между количеством тромбоцитов во втором триместре и развитием HELLP-синдрома ($p = 0,006$), при этом AUC ROC-графика достигала 0,746 (95 % ДИ = 0,596–0,897).

Надо отметить, что показатели числа тромбоцитов являются одним из наиболее часто используемых признаков, используемых исследователями для прогнозирования HELLP-синдрома, причем не только в качестве самостоятельного предиктора, как в приведенной выше публикации, но и среди других потенциальных маркеров, включаемых в различные прогностические модели.

Так, М. Мелинте-Попеску и др. (англ. M. Melinte-Popescu et al.) выбрали тромбоцитопению, наличие гемолиза и повышение активности печеночных трансаминаз для оценки и сравнения прогностических характеристик четырех различных моделей на основе машинного обучения: случайного леса, дерева решений, наивного байесовского классификатора и модели k -ближайших соседей [29].

Х. Хуанг и др. (англ. H. Huang et al.), предлагая свою прогностическую модель, дополнили три основных критериальных признака HELLP-синдрома такими показателями, как уровень гемоглобина, билирубина и фибриногена, а также гестационным возрастом при поступлении и на момент родоразрешения, рекомендуя отмеченные признаки в качестве факторов риска развития HELLP-синдрома [30].

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного Чж. Ли и др. (англ. Z. Li et al.), для роли предикторов HELLP-синдрома предложены показатели среднего артериального давления, индекса APRI², холинэстеразы, продуктов деградации фибрина и уровня кальция [31]. Форма ROC-кривой и значение индекса AUC, равное 0,97, указали на хорошую прогностическую эффективность полученной модели.

Интересны данные недавней публикации о результатах валидации популярной в настоящее время полной модели PIERS³ для прогнозирования неблагоприятных исходов ПЭ, в т. ч. HELLP-синдрома [32]. Полная модель PIERS является интегративной, включая в себя клинические симптомы (гестационный возраст, наличие диспноэ или болей в грудной клетке, насыщение крови кислородом) и лабораторные показатели (количество тромбо-

¹ ОР — относительный риск. 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

² ASPI — отношение аспаратаминотрансферазы (ACT) к числу тромбоцитов (англ. Aspartate-Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index).

³ PIERS — интегрированная оценка риска преэклампсии (англ. Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk).

цитов, уровень креатинина, активность печеночных аминотрансфераз в периферической крови). В это исследование были включены 208 пациенток с ПЭ специализированной клиники Университета Кампинаса в Бразилии. Наиболее частыми осложнениями ПЭ у обследованных женщин являлись HELLP-синдром (6,7 %), эклампсия (3,8 %) и отслойка плаценты (2,4 %). Полученные результаты свидетельствовали о том, что пороговое значение для оценки неблагоприятных исходов для матери составило 2,15 %, а прогностическая способность характеризовалась индексом AUC, равным 0,845 (чувствительность — 75 %, специфичность — 83 %). Несмотря на то, что эта модель, по мнению авторов публикации, является эффективным инструментом для предикции вероятности неблагоприятных исходов ПЭ, избирательно прогнозировать развитие HELLP-синдрома модель не позволяет.

К. Укан и др. (*англ.* K. Uscan et al.) в группах здоровых беременных и пациенток с ПЭ, эклампсией и HELLP-синдромом изучали комплекс факторов, включающих как клинические проявления (уровень систолического и диастолического артериального давления), так и лабораторные (показатели протеинурии, АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также сывороточного амилоида А (*англ.* Serum Amyloid A, SAA), прокальцитонина, С-реактивного белка и активности фактора некроза опухоли альфа). Результаты исследования показали, что изучаемые показатели наиболее значительно и статистически достоверно отличались от референсных у пациенток с эклампсией и HELLP-синдромом [33].

Целью исследования Ю. Дала и др. (*англ.* Y. Dal et al.) было определение диагностических и прогностических возможностей таких показателей, как дельта-нейтрофильный индекс (*англ.* Delta Neutrophil Index, DNI), отражающий фракцию незрелых гранулоцитов в крови; индекс системного иммунного воспаления (*англ.* Systemic Immune Inflammatory, SII), рассчитываемый по количеству лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов; и лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент у 52 пациенток с ПЭ и 19 — с HELLP-синдромом в сравнении с 50 здоровыми беременными [34]. Полученные результаты продемонстрировали, что динамика индексов DNI и SII была наиболее выражена у пациенток с HELLP-синдромом, а у здоровых беременных и пациенток с ПЭ оказалась сходной. Значения лимфоцитарно-моноцитарного коэффициента достоверно отличались только у беременных с ПЭ, а в группах с HELLP-синдромом и здоровых беременных отличий не выявлено. Таким образом, использование изучаемых индексов, отражающих участие механизмов воспаления в патогенезе гипертензивных расстройств, может быть полезным для прогнозирования и ранней диагностики HELLP-синдрома.

Несмотря на сходность механизмов развития ПЭ и HELLP-синдрома, не все методы предикции, заслужившие признания в отношении ПЭ, могут применяться для прогнозирования HELLP-синдрома. Так, очень простой и финансово доступный способ заключается в определении соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (*англ.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (*англ.* Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR), а также среднего объема тромбоцитов (*англ.* Mean Platelet Volume, MPV). Перечисленные показатели оказались чувствительными биомаркерами ранней ПЭ, отражая нарушения процессов асептического воспаления в первом триместре [35–37]. Однако на фоне развития HELLP-синдрома, как показала работа Дж. Систы и др. (*англ.* G. Sisti et al.), уровень отмеченных маркеров ПЭ не изменялся [38]. Авторы указанной публикации предположили, что HELLP-синдром сопровождается внезапным усилением процессов воспаления в третьем триместре, не проявляющегося на ранних этапах плацентации.

Противоположные выводы о прогностической значимости маркеров, изучаемых Дж. Систы и др. [38], сформулированы в другом исследовании. Су-Я Канг и др. (*англ.* S.-Y. Kang et al.) сравнивали данные 210 здоровых беременных, 210 женщин с ПЭи 210 пациенток с HELLP-синдромом [39]. По результатам их работы, такие показатели, как NLR и MPV, а также ширины распределения тромбоцитов (*англ.* Platelet Distribution Width, PDW) и эритроцитов (*англ.* Red Blood Cell Distribution Width, RDW) были максимально высокими, а PLR — наиболее низким в группе пациенток с HELLP-синдромом. Вероятно, для оценки истинной способности предложенных тестов прогнозировать HELLP-синдром в первом триместре беременности необходимы более масштабные исследования.

Простыми и удобными для практического применения при прогнозировании осложнений HELLP-синдрома представляются рекомендации Э. Гедика и др. (*англ.* E. Gedik et al.) [40]. Исходя из возможности использования таких показателей, как уровень тромбоцитов, активность АСТ и АЛТ в качестве критериальных признаков HELLP-синдрома, авторы предложили применять для прогнозирования осложнений этого состояния не столько наличие тромбоцитопении и повышенной активности трансаминаз, как при диагностике, сколько степень выраженности этих признаков. В результате проведенного исследования показана связь между тромбоцитопенией, увеличением активности АЛТ, АСТ, а также ЛДГ и уровня билирубина с ростом показателей материнской смертности. Снижение концентрации фибриногена, пролонгированное активированное тромбопластиновое время, повышенный уровень международного нормализованного отношения (МНО), а также мочевины и креатинина коррелировал с более высоким риском осложнений. К сожалению, авторы работы не привели референсных значений изучаемых показателей для прогнозирования тяжелого течения HELLP-синдрома и его осложнений, однако предложили интересное направление для планирования будущих исследований.

На целесообразность использования показателей ЛДГ и АСТ при HELLP-синдроме обращает внимание еще одно исследование, однако не столько для прогнозирования его осложнений, сколько для дифференциальной диагностики с первичной тромботической микроангиопатией (ТМА), атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), проведение которой является сложной, но необходимой для определения дальнейшей тактики лечения задачей [41]. Авторы работы предложили использовать для этой цели соотношение ЛДГ/АСТ, которое, согласно их наблюдениям, при развитии HELLP-синдрома и ТТП не превышает 10, а при аГУС — гораздо выше. Вероятно, указанная закономерность обусловлена превалированием поражения печени над интенсивностью гемолиза при HELLP-синдроме в отличие от более выраженного гемолиза по сравнению с печеночной дисфункцией при аГУС. Это наблюдение, на наш взгляд, имеет большое прогностическое значение, поскольку контроль динамики активности ЛДГ и АСТ является рутинным методом лабораторной диагностики, результаты которого могут быть получены через несколько часов, в отличие от уровня специфического показателя ADAMTS-13¹, возможность исследования которого доступна немногим клиникам и требует гораздо большего времени.

В сообщении Ш. Д. Кейзера и др. (*англ.* S. D. Keiser et al.) можно увидеть использование более высоких показателей порогового значения соотношения ЛДГ/АСТ для дифференциальной диагностики HELLP-синдрома и ТТП — при повышении указанного соотношения

¹ ADAMTS-13 — фермент металлопротеиназы, принадлежащий к семейству пептидазных белков ADAM (от *англ.* A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-Like Domains, Member 13).

более 22,12, по их мнению, диагноз HELLP-синдрома можно исключить [42]. На наш взгляд, пороговое значение показателей соотношения ЛДГ/АСТ, определяющее вероятность развития HELLP-синдрома, требует дальнейших исследований.

С учетом того, что одним из критериальных признаков HELLP-синдрома является гемолиз, Х. Б. Унал и др. (англ. H. B. Ünal et al.) [43] для ранней диагностики ПЭ и HELLP-синдрома изучали уровень гаптоглобина сыворотки крови, белка плазмы крови, с высокой аффинностью связывающего гемоглобин, высвобождающийся из разрушенных в результате микроангиопатии эритроцитов и ингибирующий его окислительную активность. Всего обследовано 116 беременных женщин, 49 — с диагнозом преэклампсии, 13 — с HELLP-синдромом, в контрольную группу вошли 54 здоровые беременные женщины. Группы сравнивали по уровню гаптоглобина в сыворотке матери, а также количеству тромбоцитов, уровням АЛТ, АСТ, ЛДГ и мочевой кислоты. Полученные результаты показали, что средние значения гаптоглобина в группе пациенток с HELLP-синдромом составили $(0,29 \pm 0,23)$ г/л, в группе с ПЭ — $(1,01 \pm 0,52)$ г/л, а у здоровых беременных — $(1,16 \pm 0,37)$ г/л. Таким образом, наиболее низкие значения изучаемого показателя были отмечены в группе HELLP-синдрома по сравнению с группами преэклампсии и контрольной группой ($p < 0,001$), что, вероятно, свидетельствует о выраженном потреблении гаптоглобина при гемолизе и освобождении значительного количества молекул гемоглобина. Интересно, что хотя различия между HELLP-синдромом и двумя остальными группами исследования (контрольной и у беременных с ПЭ) были статистически значимыми, между показателями пациенток группы ПЭ и уровнем гаптоглобина у здоровых беременных существенных различий не выявлено. Можно предположить, что наблюдаемая динамика значений гемоглобина, отмеченная авторами исследования, свидетельствует о его предикторных свойствах, позволяющих дифференцировать ранние признаки манифестирующего HELLP-синдрома на фоне продолжающегося течения ПЭ. Кроме того, в работе выявлена значительная положительная корреляция между значением гаптоглобина и сроком гестации, значением рН в крови пуповины и оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минутах ($p < 0,05$). Таким образом, авторами публикации сделан вывод о том, что значения гаптоглобина в сочетании с другими биохимическими параметрами можно использовать не только для ранней диагностики HELLP-синдрома, но и прогнозирования исходов для новорожденных у пациенток с этим патологическим состоянием.

Большой интерес представляет поиск предикторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития HELLP-синдрома на ранних сроках беременности — в первом триместре. Именно этой цели посвящена работа Х. Э. Толунай и др. (англ. H. E. Tolunay et al.) [44]. Включив в исследование 42 пациентки с HELLP-синдромом (группа исследования) и 74 здоровых беременных (группа контроля), они определили, что в первой отмечались более низкие уровни фибриногена и тромбоцитов, но значительно более высокие уровни активности АЛТ, АСТ, креатинина и МНО, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме этого, беременные, у которых HELLP-синдром развился в третьем триместре, имели значительно более высокие показатели индекса APRI в первом триместре, чем контрольная группа ($(0,64 \pm 0,10)$ против $(0,40 \pm 0,12)$, $p < 0,001$). Авторами определено пороговое значение 0,55 индекса APRI в первом триместре для прогнозирования HELLP-синдрома, развивающегося в третьем триместре беременности, которое характеризовалось чувствительностью 88,1 % и специфичностью 94,6 %.

Показатели пороговых значений индекса APRI, несколько отличающиеся от значений, приведенных в публикации Х. Э. Толуная и др. [44], получены М. И. Шашмазом и др.

(англ. М. I. Şaşmaz et al.) [45]. В их исследовании пороговое значение (англ. cut-off) для оценки значений индекса APRI в первом триместре беременности в целях прогнозирования HELLP-синдрома, развивающегося в третьем триместре, составило 0,57 (чувствительность — 86,5 %, специфичность — 77,3 %).

Компоненты системы комплемента

В настоящее время опубликовано значительное количество работ об участии компонентов системы комплемента в патогенезе HELLP-синдрома [46, 47]. При физиологически протекающей беременности, несмотря на антигенную провокацию со стороны полуаллогенного плода и плаценты, система комплемента остается иммунологически толерантной. Подобная нейтральность в период гестации обеспечивается сложным комплексом ингибиторных факторов, регулирующих инициацию всех трех путей активации [46, 48]. При этом повышение активности системы комплемента при физиологическом течении беременности уравнивается сопутствующим увеличением содержания регуляторов комплемента, представленных как плазменными, так и фиксированными на поверхности клеток белками [47, 49, 50]. При развитии гестационных гипертензивных расстройств равновесие в отношении регуляторов компонентов системы комплемента нарушается. Большое число наблюдений позволяет связать чрезмерную активацию комплемента, ПЭ и HELLP-синдром. Очень интересным в этом отношении является исследование М. Баццан и др. (англ. М. Bazzan et al.), в котором проведено сопоставление содержания C5b-9¹ в плазме крови здоровых беременных и беременных с HELLP-синдром, учитывая, что комплекс мембранной атаки C5b-9 — конечный продукт активации комплемента любым из трех известных путей — обладает наибольшей цитотоксичностью. Оказалось, что при HELLP-синдроме наблюдалось значительное повышение как C5b-9, так и активного компонента C5a, причем снижение показателей последнего происходило только через три месяца после родов [51]. Дальнейшие исследования генеза гестационных гипертензивных расстройств показали комплемент-индуцируемое увеличение уровня антиангиогенной молекулы sFlt-1², высвобождаемой из поврежденных клеток трофобласта, что позволило прояснить связь между цитотоксическими процессами, вызванными накоплением C5b-9, и нарушением этапов ангиогенеза в месте плацентации [52, 53].

С учетом важной роли дисрегуляции системы комплемента в патогенезе гестационной патологии представляется актуальным вопрос о вероятных участниках нарушения баланса этого звена иммунологического гомеостаза для использования их в качестве предикторов ранних этапов ПЭ и HELLP-синдрома. В настоящее время накоплено большое количество данных о наследственной природе отмеченных нарушений. Одним из примеров генетически обусловленных комплемент-опосредованных заболеваний, осложняющих течение беременности, является аГУС, понимание механизмов развития которого представляет большой интерес для прогнозирования HELLP-синдрома. аГУС рассматривается как орфанное заболевание, представляющее собой системную ТМА вследствие хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [54, 55]. аГУС ассоциирован с такими дефектами альтернативного пути системы комплемента, как мутации генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (в большинстве случаев аГУС), MCP, CFI³, тромбомодулина, факторов В и С3, а также антителами к компоненту CFH, рутинный

¹ C5b-9 — терминальный комплекс комплемента C5b-9, комплекс мембранной атаки.

² sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1).

³ CFH — фактор комплемента Н (англ. Complement Factor H). MCP — мембранный ингибитор системы комплемента (англ. Membrane Cofactor Protein). CFI — фактор комплемента I (англ. Complement Factor I).

скрининг которых для прогнозирования и ПЭ, и HELLP-синдрома без наличия факторов риска аГУС в настоящее время считается нецелесообразным. Реализация у беременных пациенток с аГУС генетических дефектов ингибиторных белков системы комплемента сопровождается повреждением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с последующим тромбообразованием на его поверхности, что морфологически аналогично и для эндотелиопатии на фоне ПЭ и HELLP-синдрома. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента, однако мишенями при аГУС могут быть и другие органы и системы, например печень при типичном течении HELLP-синдрома, что приводит к взаимоотношающему нарушению их функции и развитию полиорганной недостаточности с высокими показателями летальности [56–58].

Клиническими проявлениями аГУС при беременности является тяжелая ПЭ и HELLP-синдром, хотя мутации генов регуляторных белков комплемента выявляются у беременных с ПЭ и HELLP-синдромом и без признаков явного аГУС [59, 60]. Пациентки с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом должны рассматриваться как группа высокого риска манифестации ТМА, нуждающаяся в тщательном мониторинге маркеров гемолиза, количества тромбоцитов и уровня креатинина. Поскольку, развитие аГУС в подавляющем большинстве случаев происходит в послеродовом периоде, отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей после родоразрешения (нарастание гемолиза, прогрессирующее снижение числа тромбоцитов, признаки органного поражения и развитие острого повреждения почек) позволяет предположить трансформацию клиники ПЭ и HELLP-синдрома в аГУС. Пролонгирование беременности у пациенток с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом не только повышает риск ассоциированных с ней осложнений (отслойки плаценты, антенатальной гибели плода, кровотечения и синдрома задержки развития плода), но и в 5 раз увеличивает риск развития аГУС. Учитывая значимый риск трансформации клиники ПЭ HELLP-синдрома в аГУС, прогнозирование и профилактику ПЭ и HELLP-синдрома можно рассматривать как предупреждение аГУС [61].

Акушерские осложнения и оперативные вмешательства (в первую очередь кесарево сечение) могут быть триггерами акушерского аГУС с клиникой HELLP-синдрома даже у женщин, не имеющих мутаций в генах системы комплемента. При этом вызванная сочетанием нескольких критических акушерских состояний «вторичная» гиперактивация системы комплемента при акушерском аГУС, запуская патологические механизмы, далее уже не оказывает влияние ни на тяжесть течения, ни на прогноз заболевания. Таким образом, акушерский аГУС представляет собой неоднородную группу, включающую как «классический», первичный аГУС, так и «вторичный» гемолитико-уремический синдром, не связанный с наследственной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу с классическим аГУС и проявляющийся клиникой HELLP-синдрома, в связи с чем дифференцировать в острый период «классический» аГУС и вторичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике практически невозможно [62].

Результаты этих, а также многих других исследований позволили рассматривать ПЭ и HELLP-синдром как вторичную, специфическую, ассоциированную с беременностью ТМА [57, 62, 63]. Тем не менее, несмотря на большое число публикаций, посвященных исследованию участию системы комплемента в патогенезе HELLP-синдрома, ни один из ее

участников в качестве предиктора изучаемого патологического состояния до сих пор не изучен. Одна из попыток продвижения на этом пути предпринята А. Дж. Вотом и др. (англ. A. J. Vaught et al.) [64], которые в своих исследованиях изучали роль как наследственных факторов, так и влияния внешней среды на развитие HELLP-синдрома. В этой публикации авторы провели сравнительный анализ частоты активации комплемента по альтернативному пути и мутаций зародышевой линии у пациенток с HELLP-синдромом в целях создания прогностической модели для его раннего выявления. В исследование были включены пациентки с HELLP-синдромом и здоровые беременные контрольной группы после 23 недель беременности, а также пациентки с аГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпурой. После проведения функционального mHAM¹ и целевого генетического секвенирования во всех группах выявлено, что в когорту HELLP-синдрома входило значительно больше участниц с редкими зародышевыми мутациями в генах альтернативного пути активации комплемента по сравнению с контрольной группой (46 % против 8 %, $p = 0,01$). Кроме того, у пациенток с HELLP-синдромом значительно чаще был отмечен положительный результат на mHAM по сравнению с контрольной группой (62 % против 16 %, $p = 0,009$). В результате проведенного исследования авторы заключили, что положительный результат теста как на мутацию зародышевой линии, так и на mHAM является высокопрогностическим для диагностики HELLP-синдрома, что позволяет предположить эффективность лечения этого патологического состояния подобно аГУС — посредством ингибирования активации агрессивных компонентов системы комплемента.

Ангиогенные и антиангиогенные предикторы HELLP-синдрома

Целесообразность использования факторов этой группы для прогнозирования развития ПЭ и ее исходов в настоящее время не вызывает сомнений [65]. Однако в отношении применения маркеров ангиогенеза для предикции HELLP-синдрома однозначного мнения нет. Тем не менее в последнее десятилетие опубликованы работы, позволяющие определить потенциальный вектор этого поиска. Так, К. Бальян и др. (англ. K. Balyan et al.), изучая уровень ангиогенного фактора роста плаценты (англ. Placental Growth Factor, PlGF) у женщин группы высокого риска развития ПЭ на разных сроках гестации, выяснили, что при уменьшении его показателей ниже порогового значения, равного в 22 недели 224 пг/мл, вероятность развития HELLP-синдрома составила 15,8 % [66].

В работе Р. Муњоса-Эрнандеса и др. (англ. R. Muñoz-Hernández et al.) исследованы показатели растворимой формы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (англ. Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, sVEGF-R2), PlGF, растворимого эндоглина, общей и фетальной циркулирующей внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (вкДНК) у здоровых беременных женщин ($n = 26$), пациенток с умеренной ПЭ ($n = 37$), тяжелой ПЭ ($n = 25$) и с HELLP-синдромом ($n = 16$) [67]. Авторы отметили сильную корреляционную связь между увеличением значений изучаемых показателей и степенью тяжести ПЭ. Наиболее высокие уровни показателей отмечались у пациенток с HELLP-синдромом, значения общего количества вкДНК в этой группе женщин были значительно больше, чем при тяжелой ПЭ (20957 ± 2784 против 43184 ± 8647 GE/мл, $p = 0,01$). Таким образом, по мнению исследователей, динамика изучаемых в работе биомаркеров клеточного повреждения, ангиогенеза и антиангиогенеза может не только характеризовать тяжесть течения ПЭ, но и применяться для ранней диагностики HELLP-синдрома.

¹ mHAM — модифицированный метод гомотопического анализа (англ. Modified Homotopy Analysis Method).

В публикации Ли Вей и др. (англ. L. Wei et al.) представлены данные об изучении еще одного потенциального биомаркера HELLP-синдрома — протеина-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста [68]. В исследование было включено 87 беременных женщин: 29 пациенток с HELLP-синдромом, 29 пациенток с ПЭ и 29 здоровых беременных контрольной группы. Важно отметить, что настоящее исследование является первым, в котором изучалась корреляция между степенью экспрессии основного связывающего белка для инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 (англ. Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3, IGFBP-3) и развитием HELLP-синдрома. Авторы определили, что экспрессия IGFBP-3 была значительно выше у пациенток с HELLP-синдромом по сравнению с показателями группы здоровых беременных и пациенток с ПЭ, что может играть важную роль в понимании механизмов развития этого осложнения ПЭ. Однако авторы подчеркивают, что полученные результаты позволяют сделать только предварительные выводы о взаимосвязи между экспрессией IGFBP-3 и манифестацией HELLP-синдрома, учитывая ограничения этого исследования, обусловленные его ретроспективным характером. В дальнейшем авторы работы планируют изучение уровня IGFBP-3 у здоровых беременных в первом и втором триместрах, для того чтобы определить вероятность развития у них HELLP-синдрома в третьем триместре беременности.

Заключение

Обобщая приведенные выше данные, можно сделать вывод о значительном мультидисциплинарном интересе к поиску высокочувствительных и специфичных предикторов ранних проявлений HELLP-синдрома, который в настоящее время не является завершенным и требует дальнейших исследований. Наиболее перспективным направлением, на наш взгляд, представляется тщательное обоснование прогностической модели HELLP-синдрома, включающей использование биохимических предикторов с инструментальными и клиническими методами обследования, а также учитывающей индивидуальные особенности пациенток, что с высокой степенью вероятности позволит предположить манифестацию HELLP-синдрома, форму и продолжительность его течения для своевременного определения дальнейшей тактики интенсивной терапии пациенток.

Список источников | References

1. Adorno M, Maher-Griffiths C, Grush Abadie HR. HELLP syndrome. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2022;34(3):277–288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2022.04.009>.
2. Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1954;250(3):89–98. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM195401212500301>.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1982;142(2):159–167. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)32330-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32330-4).
4. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(1):117–123. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1572737>.
5. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(4):331–337. DOI: <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.775231>.
6. Lam MTC, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2017;7(3):136–141. DOI: https://doi.org/10.4103/IJCIIS.IJCIIS_33_17.

7. Tsoy VYu, Olimova FZ, Uzakova UD, Dodkhoyeva ME, Abdullayeva RA, Mukhamadiyeva SM. Risk factors for perinatal loss in women with HELLP syndrome. *Doctor.Ru*. 2019;4(159):23–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-23-27>.
8. Van Lieshout LCEW, Koek GH, Spaanderman MA, van Runnard Heimel PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:42–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.004>.
9. Lisonkova S, Razaz N, Sabr Y, Muraca GM, Boutin A, Mayer C, et al. Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: A population-based study. *BJOG*. 2020;127(10):1189–1198. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16225>.
10. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitraşcu MC, Mehedintu C, Şandru F, et al. HELLP syndrome — Holistic insight into pathophysiology. *Medicina*. 2022;58(2):326. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>.
11. Tabacco S, Ambrosii S, Polsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-eclampsia: From etiology and molecular mechanisms to clinical tools — A review of the literature. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023;45(8):6202–6215. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb45080391>.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2019. XXIII, 694 p. Available from: <https://goo.su/ATalku> [accessed 15 March 2024].
13. Oliveira N, Poon LC, Nicolaides KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(1):29–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.4694>.
14. Dongarwar D, Adindu EK, Mizu R, Salihu HM. Racial/ethnic disparities in preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome hospitalizations rates in the United States. *International Journal of Translational Medical Research and Public Health*. 2022;6(1): e401. DOI: <https://doi.org/10.21106/ijtmrph.401>.
15. Chornock R, Iqbal SN, Kawakita T. Racial disparity in postpartum readmission due to hypertension among women with pregnancy-associated hypertension. *American Journal of Perinatology*. 2021;38(12):1297–1302. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712530>.
16. Malmström O, Morken NH. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;97(6):709–716. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13322>.
17. Várkonyi T, Nagy B, Füle T, Tarca AL, Karászi K, Schönleber J, et al. Microarray profiling reveals that placental transcriptomes of early-onset HELLP syndrome and preeclampsia are similar. *Placenta*. 2011;32 (Suppl 1): S21–S29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.04.014>.
18. Gardikioti A, Venou TM, Gavrilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3851. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073851>.
19. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *Journal of Pregnancy*. 2014;2014:910751. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/910751>.
20. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809450.
21. Stojanovska V, Zenclussen AC. Innate and adaptive immune responses in HELLP syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:667. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00667>.
22. Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. First-trimester screening for HELLP syndrome-prediction model based on microRNA biomarkers and maternal clinical characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5177. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065177>.
23. Rezende KBC, Cunha AJLA, Amim J Jr, Oliveira WM, Leão MEB, Menezes MOA, et al. Performance of fetal medicine foundation software for pre-eclampsia prediction upon marker customization: Cross-sectional study. *Journal of Medical Internet Research*. 2019;21(11): e14738. DOI: <https://doi.org/10.2196/14738>.
24. Jiménez KM, Morel A, Parada-Niño L, Alejandra González-Rodríguez M, Flórez S, Bolívar-Salazar D, et al. Identifying new potential genetic biomarkers for HELLP syndrome using massive parallel sequencing. *Pregnancy Hypertension*. 2020;22:181–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.09.003>.
25. Berryman K, Buhimschi CS, Zhao G, Axe M, Locke M, Buhimschi IA. Proteasome levels and activity in pregnancies complicated by severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia (HELLP) syndrome. *Hypertension*. 2019;73(6):1308–1318. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12437>.
26. Cadoret F, Guerby P, Cavaignac-Vitalis M, Vayssiere C, Parant O, Vidal F. Expectant management in HELLP syndrome: Predictive factors of disease evolution. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(24):4029–4034. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702956>.
27. Polat I, Gedikbasi A, Kiyak H, Gulac B, Atis A, Goynumer G, et al. Double notches: Association of uterine artery notch forms with pregnancy outcome and severity of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2015;34(1):90–101. DOI: <https://doi.org/10.3109/10641955.2014.982330>.

28. Chen MF, Chen XN, Zhang ZW, Chen DQ. Clinical comparative analysis of early-onset preeclampsia combined with HELLP syndrome. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;53(6):1033–1038. (In Chin.). DOI: <https://doi.org/10.12182/20221160508>.
29. Melinte-Popescu M, Vasilache IA, Socolov D, Melinte-Popescu AS. Prediction of HELLP syndrome severity using machine learning algorithms — Results from a retrospective study. *Diagnostics*. 2023;13(2):287. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020287>.
30. Huang H, Liu B, Gao X, Wang Y. Clinical classification, pregnancy outcomes and risk factors analysis of severe preeclampsia complicated with HELLP syndrome. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:859180. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.859180>.
31. Li Z, Dai Y, Yun L, Guo W. A prediction model for the progression from gestational hypertension to pre-eclampsia complicated with HELLP syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;165(3):1002–1012. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15274>.
32. Guida JP, Cralcev C, Costa Santos J, Marangoni-Junior M, Sanchez MP, Laura Costa M. Validation of the fullPIERS model for prediction of adverse outcomes in preeclampsia at a referral center. *Pregnancy Hypertension*. 2021;23:112–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.11.013>.
33. Uckan K, Sahin HG. Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(3):440–447. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13532>.
34. Dal Y, Karagün Ş, Akkuş F, Akay K, Coşkun A. Are the serum delta neutrophil index and systemic inflammatory index useful as predictive parameters for preeclampsia and HELLP syndrome? *Czech Gynaecology*. 2023;88(6):412–419. DOI: <https://doi.org/10.48095/cccg2023412>.
35. Andreeva MD, Balayan IS, Karakhalis LY. Early prognosis of preeclampsia: The reality of today. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11(1):19–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-1-19-27>.
36. Agrawal N, Yadav P, Bishnoi S, Fayyaz S. Can high first trimester NLR and PLR is early predictor for preeclampsia?: An experience of single tertiary care center. *Archives of Reproductive Medicine and Sexual Health*. 2018;1:3–7. DOI: <https://doi.org/10.22259/2639-1791.0102002>.
37. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekologia Polska*. 2016;87(6):431–435. DOI: <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0021>.
38. Sisti G, Faraci A, Silva J, Upadhyay R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and complete blood count components in the first trimester do not predict HELLP syndrome. *Medicina*. 2019;55(6):219. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55060219>.
39. Kang SY, Wang Y, Zhou LP, Zhang H. New indicators in evaluation of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: A case-control study. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(6):1259–1270. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i6.1259>.
40. Gedik E, Yücel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertension in Pregnancy*. 2017;36(1):21–29. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>.
41. Mei F, Falchi N, Taramaschi D, Egidi MF, Bottone P, Bertolotto A, et al. LDH/AST ratio: A future resource for thrombotic microangiopathies differential diagnosis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology International Journal*. 2020;11(1):44–48. Available from: <https://clck.ru/3AmfaZ> [accessed 15 March 2024].
42. Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(7):1059–1063. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.619603>.
43. Ünal HB, Dal Y, Karagün Ş, Coşkun AJ. The role of haptoglobin in the diagnosis of preeclampsia and HELLP syndrome and in predicting neonatal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023;49(10):2410–2416. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.15746>.
44. Tolunay HE, Kahraman NC, Varli EN, Reis YA, Celen S, Caglar AT. Can first-trimester AST to platelet ratio index scores predict HELLP syndrome? *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2021;31(2):188–192. DOI: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.02.188>.
45. Şaşmaz Mİ, Ayzaz MA, Dülger AC, Kудay Kaykısız EK, Güven R. Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(3):459–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.014>.
46. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, Meri S, Lokki AI. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Seminars in Immunology*. 2019;45:101337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101337>.

47. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki ML, Laivuori H, et al. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:312. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00312>.
48. Pierik E, Prins JR, van Goor H, Dekker GA, Dahan MR, Seelen MAJ, et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: A potential target to treat preeclampsia? *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3098. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098>.
49. Denny KJ, Woodruff TM, Taylor SM, Callaway LK. Complement in pregnancy: A delicate balance. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013;69(1):3–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12000>.
50. He YD, Xu BN, Song D, Wang YQ, Yu F, Chen Q, et al. Normal range of complement components during pregnancy: A prospective study. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020;83(2):e13202. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13202>.
51. Bazzan M, Todros T, Tedeschi S, Ardisino G, Cardaropoli S, Stella S, et al. Genetic and molecular evidence for complement dysregulation in patients with HELLP syndrome. *Thrombosis Research*. 2020;196:167–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.038>.
52. Banadakoppa M, Balakrishnan M, Yallampalli C. Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(5): e13033. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13033>.
53. Yonekura Collier AR, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin EV, Karumanchi SA. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2019;38(3):193–199. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1640725>.
54. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: Clinical clues from complement genetics. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17 (8):543–553. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00424-4>.
55. Zununi Vahed S, Rahbar Saadat Y, Ardalan M. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Microvascular Research*. 2021;138:104226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104226>.
56. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226 (2Suppl): S1059–S1070. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.038>.
57. Gäckler A, Witzke O. Thrombotic microangiopathy. *Der Nephrologe*. 2021;16(2):113–123. (In Germ.). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00487-1>.
58. Greenbaum LA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Advances in Pediatrics*. 2014;61(1):335–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2014.04.001>.
59. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(1):46–58. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003554>.
60. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*. 2018;12:29–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>.
61. Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Guryeva VM, Apresyan SV. Atypical hemolytic uremic syndrome and pre-eclampsia: Cause or effect? *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):55–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-55-63>.
62. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Shifman YeM, Kudlay DA. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome: Is pregnancy to blame or its complications? *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(4):81–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-81-91>.
63. Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine*. 2020;99(18):e19798. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019798>.
64. Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight*. 2018;3(6):e99128. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99128>.
65. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226(2Suppl):S1071–S1097.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>.
66. Balyan K, Humtso BY, Meena B, Sapna S, Rana A, Kumar M. Materno-fetal outcome with PlGF above or below cutoff during second half of pregnancy in high-risk women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2024;165(1):211–219. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15143>.
67. Muñoz-Hernández R, Medrano-Campillo P, Miranda ML, Macher HC, Praena-Fernández JM, Vallejo-Vaz AJ, et al. Total and fetal circulating cell-free DNA, angiogenic, and antiangiogenic factors in preeclampsia and HELLP syndrome. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(7):673–682. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx024>.

68. Wei L, Liping Z, Suyu K. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in HELLP syndrome. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(1):778. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06074-7>.

Информация об авторах

Ефим Муневич Шифман — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Наталья Юрьевна Пылаева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-0421>

Владимир Викторович Гуляев — студент стоматологического факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: gulyaevVV@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6305-054X>

Александр Вениаминович Куликов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kulikov1905@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

Анатолий Викторович Пылаев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: pylaev.an@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0263-3851>

Елена Николаевна Казинина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и ортодонтии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: kazinina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1293-4201>

Елена Николаевна Прочан  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: prochan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

Information about the authors

Efim M. Shifman — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Natalia Yu. Pylaeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Resuscitation and Emergency Medicine of the Faculty of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-0421>

Vladimir V. Gulyaev — Student of the Faculty of Dentistry of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: gulyaevVV@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6305-054X>

Alexander V. Kulikov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kulikov1905@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

Anatoly V. Pylaev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Resuscitation and Emergency Medicine of the Faculty of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: pylaev.an@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0263-3851>

Elena N. Kazinina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Dentistry and Orthodontics of the Faculty of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: kazinina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1293-4201>

Elena N. Prochan ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology No. 2 of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: prochan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

Рукопись получена: 19 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 19 апреля 2024. Принята к публикации: 20 мая 2024.

Received: 19 March 2024. Revised: 19 April 2024. Accepted: 20 May 2024.