

Уральский медицинский журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2024
23 | 5

УМЖ

UMJ

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 16.10.2024. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 12,72. Объем данных 2,2 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, 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. Ворошилина, 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. Жияков, 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

Phone: + 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 EL No. FS 77 - 87080 (ЭЛ № ФС 77 - 87080) dated 22 April 2024.

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

Statistical Editor

G. Babykina, PhD, 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. Kutevov, 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

Copy Editor

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

Designer

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

Содержание

О. В. Кулибина, С. А. Костров, И. Е. Плещёв, Т. Н. Плещёва Гигиенические аспекты уровня качества жизни жителей Ярославля и Ярославской области	7
О. В. Лазарева, Е. М. Шифман, С. В. Баринов, Л. Л. Шкабарня, А. Б. Толкач, Н. М. Носкова, Ю. В. Мартынова, Ю. И. Тирская, Т. В. Кадцына, Ю. И. Чуловский Интегральная оценка степени тяжести родильниц с септическими осложнениями после критических акушерских состояний	18
И. И. Гордиенко, А. Е. Слукина, С. А. Шилина, Н. А. Цап Сравнительный анализ результатов лечения переломов шейки пястных костей у детей методами антеградного и ретроградного остеосинтеза спицами Киршнера	32
Н. В. Чумоватов, Н. А. Черных, О. Г. Комиссарова Функциональные нарушения легких у курящих больных с туберкулезом легких	43
А. С. Соловьёв, М. И. Азизов, Д. Н. Щедров, С. А. Жигалов, Х. А. Соколова, И. С. Шорманов Нарушения цитокинового статуса и их роль в патогенезе хронического абактериального простатита невоспалительной природы	52
Ю. И. Петрищев, О. Г. Малкова, А. Л. Левит Биомаркеры как предикторы тяжести полиорганной недостаточности после операций на сердце	63
В. И. Чалана, А. У. Сабитов, А. Г. Сергеев, Т. М. Итани, М. С. Кунгурцева, А. А. Шарова, В. Н. Слаутин, М. Н. Корейша, Д. П. Гришанин Младенческая смертность вне стационара, ассоциированная с герпесвирусами	77
Е. М. Францияни, Е. И. Сурикова, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Э. Г. Шакарян, А. В. Снежко, В. А. Бандовкина, Л. К. Трепитаки, Ю. А. Погорелова, Л. А. Немашкалова, Н. С. Лесовая Динамика свободнорадикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень	89
О. А. Рахманина, Е. В. Левитина, Е. Б. Храмова, Д. М. Хайретдинова, Д. И. Лебедева Независимое возникновение двух случаев синдрома Леннокса — Гасто и нейрофиброматоза в семье	104
С. Ю. Глазунов Влияние позвоночно-тазовой подвижности на технологию и исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава	114
Ю. В. Быков, А. Н. Обедин, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук, А. А. Муравьёва, О. В. Зинченко Острая надпочечниковая недостаточность в детском возрасте: этиопатогенез, клиника, интенсивная терапия	125
Ж. А. Царёва, С. А. Царькова, В. Р. Липина Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на исходы заболевания	143

Contents

<i>Olga V. Kulibina, Sergey A. Kostrov, Igor' E. Pleshchev, Tatyana N. Pleshcheva</i> Hygienic Aspects of the Quality of Life of Residents of Yaroslavl and the Yaroslavl Region	7
<i>Oksana V. Lazareva, Efim M. Shifman, Sergey V. Barinov, Lyudmila L. Sckabarnya, Alla B. Tolkach, Natalia M. Noskova, Yulia V. Martynova, Yulia I. Tirskaia, Tatyana V. Kadtsyna, Jurij I. Chulovskij</i> An Integral Assessment of Patient's Condition in Postpartum Women with Critic Obstetric Complications	18
<i>Ivan I. Gordienko, Anastasia E. Slukina, Sofia A. Shilina, Natalia A. Tsap</i> Comparative Analysis of the Results of Treatment for Metacarpal Neck Fractures in Children with Antegrade and Retrograde Kirschner Wire Fixation.....	32
<i>Nikita V. Chumovaton, Natalya A. Chernyh, Oksana G. Komissarova</i> Functional Lung Disorders in Smoking Patients with Pulmonary Tuberculosis	43
<i>Andrey S. Solovyov, Magomed I. Azizov, Dmitry N. Shchedrov, Sergey A. Zhigalov, Christina A. Sokolova, Igor S. Shormanov</i> Cytokine Status Disorders and Their Role in the Pathogenesis of Chronic Abacterial Prostatitis of Non-Inflammatory Nature	52
<i>Yury I. Petrishchev, Olga G. Malkova, Alexander L. Levit</i> Biomarkers as Predictors of Severity Multiple Organ Dysfunctions After Cardiac Surgery (Case Series Study).....	63
<i>Vladislav I. Chalapa, Alebay U. Sabitov, Alexander G. Sergeev, Tarek M. Itani, Maria S. Kungurtseva, Anna A. Sharova, Vasili N. Slautin, Maria N. Koreisha, Dmitriy P. Grishanin</i> Out-of-Hospital Infant Mortality Associated with Herpesviruses	77
<i>Elena M. Frantsiyants, Ekaterina I. Surikova, Irina V. Kaplieva, Irina V. Neskubina, Elionora G. Shakaryan, Alexander V. Snezhko, Valeria A. Bandovkina, Lidia K. Trepitaki, Yulia A. Pogorelova, Ludmila A. Nemashkalova, Natalia S. Lesovaya</i> Dynamics of Free Radical Oxidative Processes During the Latent Period of Experimental Metastasizing to the Liver	89
<i>Olga A. Rakhmanina, Elena V. Levitina, Elena B. Khramova, Diana M. Khairtdinova, Dzhinna I. Lebedeva</i> Independent Occurrence of Two Cases of Lennox — Gastaut Syndrome and Neurofibromatosis in the Family: A Clinical Observation	104
<i>Stanislav Yu. Glazunov</i> The Effect of Vertebral-Pelvic Mobility on the Technology and Outcomes of Total Hip Replacement	114
<i>Yuri V. Bykov, Alexander N. Obedin, Vasily V. Fischer, Evgeny V. Volkov, Ivan V. Yatsuk, Alla A. Muravyeva, Oleg V. Zinchenko</i> Acute Adrenal Insufficiency in Childhood: Etiopathogenesis, Clinical Picture, and Intensive Care	125
<i>Zhanna A. Tsareva, Sof'ya A. Tsarkova, Valentina R. Lipina</i> Bronchopulmonary Dysplasia in Children. An Up-to-Date View of Disease Outcomes	143

УДК 613

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.7><https://elibrary.ru/BAMUBX>

Гигиенические аспекты уровня качества жизни жителей Ярославля и Ярославской области

Ольга Валерьевна Кулибина✉, Сергей Александрович Костров,
Игорь Евгеньевич Плещёв, Татьяна Николаевна Плещёва

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

✉ kulibinaov@mail.ru

Аннотация

Введение. Актуальность исследования обусловлена потребностью в проведении научного анализа вопросов качества жизни населения страны, улучшения уровня жизни граждан через реализацию медицинских мероприятий, в т. ч. проведение медико-профилактической работы.

Цель работы — провести сравнительный анализ показателей качества жизни городских и сельских жителей Ярославской области на основе физического и психологического благополучия, определить уровень показателей общего здоровья населения трудоспособного возраста, а также проанализировать роль организационно-профилактических мероприятий в повышении качества жизни.

Материалы и методы. Для оценки качества жизни в исследовании применялся опросник SF-36. В обследовании приняло участие 600 жителей (возраст $(25,1 \pm 0,8)$ лет) Ярославля и Ярославской области. Соотношение мужчин и женщин составило 50 % и 50 % соответственно.

Результаты. Выявлено, что качество жизни жителей сельской местности имеет более низкие значения по сравнению с жителями города. Особенно эта разница видна по показателям, которые находятся в прямой зависимости от эмоционального и физического состояния человека.

Обсуждение. Проведенный комплексный анализ свидетельствует, что в итоге оценка качества жизни населения у опрашиваемых базировалась на их субъективном понимании и восприятии собственного положения в жизни, что характерно и для исследований в других регионах страны. Показатели общего состояния здоровья сельского населения трудоспособного возраста свидетельствовали о недостаточной доступности медицинской помощи и невысоком уровне грамотности населения в вопросах сохранения и укрепления собственного здоровья, а также медицинской активности.

Заключение. Гигиеническая оценка качества жизни населения с точки зрения физического и психологического благополучия позволила выявить ряд различий в оценке качества жизни жителей городской и сельской местности Ярославля и Ярославской области. Большинство рассмотренных характеристик качества жизни сельских жителей имело достоверно значимые по сравнению с горожанами низкие значения показателей.

Ключевые слова: качество жизни, городское и сельское население, социально-гигиенические факторы

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

Соответствие принципам этики. Все анкетированные подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных данных с соблюдением анонимности. Этическая экспертиза не проводилась в связи с тем, что исследование основано на обезличенном опросе, не подвергает участников риску потери репутации и уголовной или гражданской ответственности и не приносит вреда финансовому положению.

Для цитирования: Гигиенические аспекты уровня качества жизни жителей Ярославля и Ярославской области / О. В. Кулибина, С. А. Костров, И. Е. Плещёв, Т. Н. Плещёва // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 7–17. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BAMUBX>.

Hygienic Aspects of the Quality of Life of Residents of Yaroslavl and the Yaroslavl Region

Olga V. Kulibina ✉, Sergey A. Kostrov, Igor' E. Pleshchev, Tatyana N. Pleshcheva

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

✉ kulibinaov@mail.ru

Abstract

Introduction. The relevance of the study is due to the need to conduct a scientific analysis of the quality of the country's population life, improve the standard of citizens living through the implementation of medical measures, including medical and preventive work.

The purpose of the work is to conduct a comparative analysis of the quality of life of urban and rural residents of the Yaroslavl Region based on physical and psychological well-being, determine the level of general health indicators of the working-age population, and analyze the role of organizational and preventive measures in improving the quality of life.

Materials and methods. The SF-36 questionnaire was used in the study to assess the quality of life. 600 residents (age 25.1 ± 0.8 years) of Yaroslavl and the Yaroslavl Region took part in the survey. The ratio of men and women was 50 % and 50 %, respectively.

Results. It was revealed that the quality of life of rural residents has lower values compared to city residents. This difference is especially noticeable in indicators that are directly dependent on the emotional and physical state of a person.

Discussion. The conducted comprehensive analysis shows that as a result, the assessment of the quality of life of the population of the respondents was based on their subjective understanding and perception of their own situation in life, which is also typical for studies in other regions of the country. The indicators of the general health of the rural population of working age indicated insufficient access to medical care and a low level of literacy of the population in matters of maintaining and strengthening their own health, as well as medical activity.

Conclusion. Hygienic assessment of the quality of the population life in terms of physical and psychological well-being made it possible to identify a number of differences in the assessment of the quality of urban and rural areas residents life at Yaroslavl and the Yaroslavl Region. Most of the considered characteristics of the quality of rural residents life had reliably significant low values in comparison with city residents.

Keywords: quality of life, urban and rural population, socio-hygienic factors

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

Conformity with the principles of ethics. All participants in this study have provided informed consent to take part and for their data to be published anonymously. No ethical review was required, as the study is based on an anonymous survey, does not pose a risk of damage to participants' reputation or legal liability, and does not affect their financial well-being.

For citation: Kulibina OV, Kostrov SA, Pleshchev IE, Pleshcheva TN. Hygienic aspects of the quality of life of residents of Yaroslavl and the Yaroslavl Region. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):7–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.0.0>. EDN: <https://elibrary.ru/BAMUBX>.

© Кулибина О. В., Костров С. А., Плещёв И. Е., Плещёва Т. Н., 2024

© Kulibina O. V., Kostrov S. A., Pleshchev I. E., Pleshcheva T. N., 2024

Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

BP — интенсивность боли (англ. Bodily Pain)

GH — общее состояние здоровья (англ. General Health)

M — средние величины количественных показателей (*англ.* Mean)
m — стандартные ошибки средних
MCS — психологический компонент здоровья (*англ.* Mental Health Component Summary Score)
MH — психическое здоровье (*англ.* Mental Health)
n — абсолютные показатели
p — уровни значимости
PCS — физический компонент здоровья (*англ.* Physical Component Summary Score)
PF — функционирование физическое (*англ.* Physical Functioning)
RE — функционирование ролевое, вызванное эмоциональным состоянием (*англ.* Role-Emotional)
RP — функционирование ролевое (*англ.* Role-Physical Functioning)
SF — функционирование социальное (*англ.* Social Functioning)
SF-36 — опросник качества жизни в краткой форме (*англ.* Short Form (36) Health Survey)
VT — жизненная активность человека (*англ.* Vitality)

Введение

Современная социально ориентированная политика России направлена на комплексную профилактику здоровья населения с применением новейших технологий здоровьесбережения [1–3]. Важным условием их успешной реализации является обоснование объективных качественных и интегрально-количественных характеристик, которые дадут возможность адекватно оценивать условия жизнедеятельности и виды функционирования, оказывающие наиболее существенное влияние на социальное, ментальное и физическое здоровье граждан, субъективная оценка которых объединяется понятием «качество жизни» [4–7].

Актуальность темы настоящей работы обусловлена потребностью в теоретическом осмыслении самого понятия «качество жизни» и его сути, проведении обоснованного с научной точки зрения анализа актуальных вопросов качества жизни населения страны, улучшения уровня жизни граждан через реализацию мероприятий, разработанных органами государственного управления¹ [8–10].

По данным федерального статистического наблюдения, по Ярославлю и Ярославской области наблюдается отсутствие положительной динамики высокого уровня показателей общей заболеваемости социально значимыми заболеваниями, приводящими к снижению качества жизни (злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и инфарктом миокарда, болезнями нервной системы), что делает это исследование и проведение медико-профилактической работы в регионе актуальным [8, 11].

Абсолютно логичным представляется видение взаимосвязи между двумя понятиями — качество жизни и здоровье человека. С гигиенической позиции субъективное понятие качества жизни человека напрямую зависит от состояния его здоровья [8, 12–14]. В связи с этим представленные два понятия нужно рассматривать неразрывно и подходить к решению вопроса качества жизни нужно, учитывая существующие проблемы в вопросах здравоохранения, профилактики заболевания и оздоровления населения. Каждый индивидуум так или иначе оценивает качество собственной жизни исходя из состояния своего здоровья. Если человек полностью удовлетворен собственным здоровьем, то он имеет хорошие психологические предпосылки в оценивании собственной физической, социальной и психологической деятельности [15, 16].

¹ Зуева Е. Г., Капишникова Д. А., Щукина Е. С. Уровень и качество жизни населения // Высокие технологии, наука и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации : сб. ст. Международ. науч.-практ. конф. : в 2 ч. Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. Ч. 2. С. 43–45. EDN: <https://elibrary.ru/xnlojv>.

Впервые как устоявшийся термин понятие «качество жизни» описал Дж. Р. Элкinton (англ. J. R. Elkinton) в 1966 г. Уже позже, в 1991 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила это понятие как осознание личностью собственного положения в жизни с точки зрения системы культурных и социально-психологических ценностей. В настоящее время понятие неразрывно связывается со здоровьем человека и широко применяется в медицине как одна из ключевых характеристик [1, 17–19].

Сегодня существует множество различных инструментов оценки качества жизни населения, в т. ч. профилей и опросников, сформированных медицинскими организациями различных стран. В российской практике широко используется адаптированная версия опросника ВОЗ — ВОЗКЖ-100. Один из самых широко используемых общих (неспецифических) субъективных опросников для оценивания качества жизни — SF-36¹. Его постоянно применяют при проведении популяционных и специализированных исследований, он позволяет с высоким уровнем точности количественно оценивать физический, социальный и эмоциональный компоненты качества жизни человека [20, 21].

Состояние внешней среды и доступность некоторых благ городскому населению, а также экологическая обстановка показывают, что в ближайшем будущем нельзя ожидать сближения качества жизни в городе и селе, что делает актуальным проведение сравнительного анализа его показателей у городских и сельских жителей [7, 9, 10].

Цель работы — провести сравнительный анализ показателей качества жизни городских и сельских жителей Ярославской области на основе физического и психологического благополучия, определить уровень показателей общего здоровья населения трудоспособного возраста, а также проанализировать роль организационно-профилактических мероприятий в повышении качества жизни.

Материалы и методы

В обследовании приняло участие 600 жителей Ярославля и Ярославской области во время региональных акций, направленных на профилактику социально значимых заболеваний и пропаганду здорового образа жизни, проводимых в течение года общественной организацией «Волонтерский медицинский центр Ярославского государственного медицинского университета» и Областным центром общественного здоровья и медицинской профилактики. Среди участников 300 человек проживают в сельской местности. Возраст проходивших обследование составил от 18 до 30 лет, средний возраст — $(25,1 \pm 0,8)$ лет. Соотношение мужчин и женщин — 50 % и 50 % соответственно.

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением анонимности.

Для оценивания качества жизни в исследовании применялся опросник SF-36. Перевод на русский язык и апробация методики проведена Институтом клинико-фармакологических исследований, 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируются между 0 и 100, где 100 — полное здоровье. Все шкалы формируют 2 показателя: психологическое и физическое благополучие. Результаты представля-

¹ SF-36 — опросник качества жизни в краткой форме (англ. Short Form (36) Health Survey), включающий в себя 36 вопросов и 8 шкал по физическому и психологическому компонентам здоровья, разработанный Дж. И. Вейром — младшим и К. Д. Шербурн (J. E. Ware Jr. & C. D. Sherbourne).

ются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Опросник разрешен для использования Международным проектом оценки качества жизни (*англ.* International Quality of Life Assessment) [9, 11, 18, 22].

Физический компонент здоровья, согласно опроснику, состоит из следующих шкал (*англ.* Physical Component Summary Score, PCS):

- 1) функционирование физическое (*англ.* Physical Functioning, PF) — показывает, насколько физическое состояние ограничивает возможность человека выполнять физические нагрузки в той или иной мере;
- 2) функционирование ролевое (*англ.* Role-Physical Functioning, RP) — зависит от физического состояния и показывает его влияние на возможность человека заниматься профессиональной деятельностью;
- 3) интенсивность боли (*англ.* Bodily Pain, BP) — «болевая шкала», показывающая интенсивность болевых ощущений и влияние боли на способность человека вести повседневную деятельность;
- 4) общее состояние здоровья (*англ.* General Health, GH) — текущая оценка обследуемым собственного состояния здоровья и перспектив лечения.

Психологический компонент здоровья состоит из следующих шкал (*англ.* Mental Health Component Summary Score, MCS):

- 1) жизненная активность человека (*англ.* Vitality, VT) — степень энергичности, активности опрашиваемого по его собственным ощущениям;
- 2) функционирование социальное (*англ.* Social Functioning, SF) — степень внесения эмоциональным или физическим состоянием ограничений в общение человека с окружающими и его социальную активность;
- 3) функционирование ролевое, вызванное эмоциональным состоянием (*англ.* Role-Emotional, RE), — степень препятствования эмоционального состояния ведению профессиональной или бытовой деятельности;
- 4) психическое здоровье (*англ.* Mental Health, MH) — показывает общее настроение, отсутствие или наличие тревог, депрессий, общий показатель положительных эмоций.

Анализ и выводы по результатам проведенного исследования (тестирования) основывались на показателях, измеряемых в баллах: 0–20 баллов — низкий уровень качества жизни; 21–40 — пониженный; 41–60 — средний; 61–80 — повышенный; 81–100 — высокий.

Все полученные данные обработаны в программе STATISTICA 7 компании (StatSoft, 2004). Определены средние величины количественных показателей (*англ.* Mean, M), стандартные ошибки средних (m), сравнивались средние величины независимых переменных при помощи *t*-критерия Стьюдента. Анализировались абсолютные (*n*) и относительные (%) показатели. Категориальные номинальные переменные сравнивались при помощи χ^2 -критерия Пирсона. Уровни значимости (*p*) различий принимались за $p < 0,05$.

Результаты

Средние значения баллов показателей качества жизни физического и психологического компонентов здоровья жителей Ярославля и Ярославской области свидетельствовали, что в целом обследованные удовлетворены уровнем качества жизни (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Показатели качества жизни PCS и MCS жителей Ярославля и Ярославской области, баллы ($M \pm m$)

Показатель	Общая выборка ($n = 600$)	Городское население ($n = 300$)	Сельское население ($n = 300$)	$p(t)$
PF	88,00 $\pm$ 1,28 (высокий)	91,00 $\pm$ 1,28 (высокий)	84,50 $\pm$ 3,36 (высокий)	>0,05
RP	63,80 $\pm$ 4,23 (повышенный)	73,30 $\pm$ 5,06 (повышенный)	54,30 $\pm$ 7,18 (средний)	<0,05
BP	65,60 $\pm$ 3,10 (повышенный)	69,80 $\pm$ 3,21 (повышенный)	61,30 $\pm$ 3,89 (повышенный)	>0,05
GH	57,40 $\pm$ 2,38 (средний)	65,80 $\pm$ 2,78 (повышенный)	49,00 $\pm$ 3,05 (средний)	<0,05
VT	57,30 $\pm$ 2,62 (средний)	62,20 $\pm$ 3,03 (повышенный)	52,50 $\pm$ 2,29 (средний)	<0,05
SF	68,80 $\pm$ 2,47 (повышенный)	71,70 $\pm$ 3,18 (повышенный)	65,90 $\pm$ 4,10 (повышенный)	>0,05
RE	54,70 $\pm$ 4,53 (средний)	63,70 $\pm$ 5,35 (повышенный)	45,70 $\pm$ 7,89 (средний)	>0,05
MH	58,10 $\pm$ 2,81 (средний)	59,60 $\pm$ 3,08 (средний)	56,70 $\pm$ 3,57 (средний)	>0,05
PCS	68,80 $\pm$ 2,03 (повышенный)	75,10 $\pm$ 2,15 (повышенный)	62,40 $\pm$ 3,42 (повышенный)	<0,05
MCS	60,00 $\pm$ 2,23 (средний)	65,00 $\pm$ 2,57 (повышенный)	55,00 $\pm$ 3,35 (средний)	<0,05

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm m$; в скобках указан уровень качества жизни, соответствующий представленным показателям. Полуштриховым начертанием выделены статистически значимые показатели.

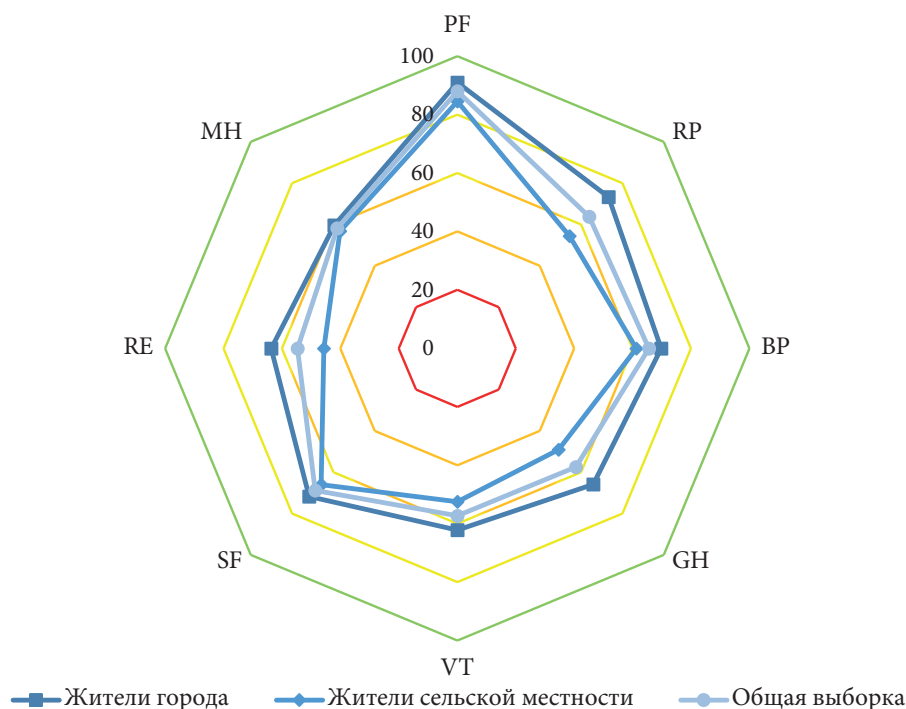


Рис. 1. Сравнение показателей в баллах по шкалам компонентов качества жизни жителей Ярославля и Ярославской области

Среди всех показателей наивысшие баллы у PF, а самые низкие у GH, VT, RE.

Качество жизни жителей сельской местности имеет более низкие значения по сравнению с жителями города. Особенно эта разница видна по показателям, которые находятся в прямой зависимости от эмоционального и физического состояния человека.

Статистически значимые различия в показателях качества жизни среди мужчин и женщин не выявлены. У жителей города и села значения MCS имеют достоверные различия ($p < 0,05$), находятся в диапазонах, начиная со среднего уровня качества жизни — выше 40 баллов. PCS, как и MCS, выше у жителей города ($p < 0,05$), показатели обеих групп начинаются с диапазона повышенного уровня качества жизни — более 60 баллов (рис. 2).

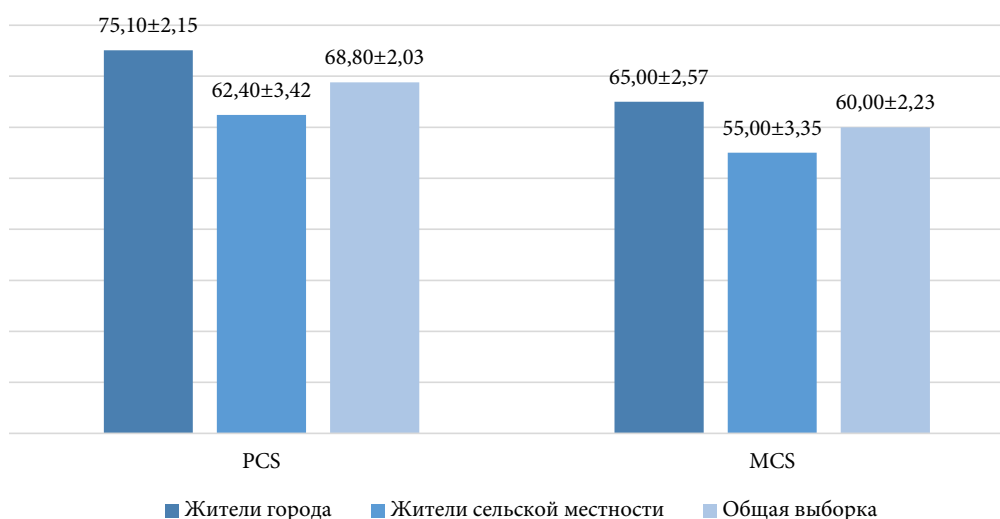


Рис. 2. Показатели PCS и MCS жителей Ярославля и Ярославской области, баллы ($M \pm m$)

У жителей села и города определена частота встречаемости значений по шкалам показателей PCS и MCS с результатом оценки в интервале, соответствующем среднему уровню качества жизни (41–60 баллов). Достоверные различия между группами выявлены по значениям ряда показателей. Для оценки достоверности полученных данных применен статистический χ^2 -критерий Пирсона (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости значений показателей качества жизни в интервале среднего уровня (41–60 баллов) у городского и сельского населения, абс. (%)

Показатель	Сельское население ($n = 300$)	Городское население ($n = 300$)	$p (\chi^2)$
PF	0 (0)	10 (3,3)	0,002
RP	70 (23,3)	80 (26,7)	0,346
BP	90 (30,0)	40 (13,3)	<0,001
GH	90 (30,0)	150 (50,0)	<0,001
VT	110 (36,7)	60 (20,0)	<0,001
SF	20 (6,7)	90 (30,0)	<0,001
RE	20 (6,7)	0 (0,0)	<0,001
MH	110 (36,7)	130 (43,3)	0,096
PCS	70 (23,3)	50 (16,7)	0,042
MCS	80 (26,7)	120 (40,0)	<0,001

Примечание: полужирным начертанием выделены статистически значимые показатели.

Как видно из табл. 2, достоверные различия между опрошенными жителями села и города встречаются по всем показателям шкал, кроме отражающей общее настроение, отсутствие или наличие тревог, депрессий и физического состояния (RP) и показывающей возможность человека заниматься профессиональной деятельностью (MH).

Такому же анализу подвергнуты и шкалы со значениями оценки в интервалах ниже (<41 баллов) и выше среднего (>60 баллов) (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости значений показателей качества жизни в интервале ниже и выше среднего уровня у городского и сельского населения, абс. (%)

Показатель	Выше среднего (>60 баллов)			Ниже среднего (<41 баллов)		
	Сельское население (n = 300)	Городское население (n = 300)	$p(\chi^2)$	Сельское население (n = 300)	Городское население (n = 300)	$p(\chi^2)$
PF	280 (93,3)	290 (96,7)	0,062	20 (6,7)	0 (0)	<0,001
RP	130 (43,3)	180 (60,0)	<0,001	100 (33,3)	40 (13,3)	<0,001
BP	160 (53,3)	210 (70,0)	<0,001	50 (16,7)	50 (16,7)	1,000
GH	80 (26,7)	140 (46,7)	<0,001	130 (43,3)	10 (3,3)	<0,001
VT	110 (36,7)	190 (63,3)	<0,001	80 (26,7)	50 (16,7)	0,003
SF	230 (76,7)	200 (66,7)	0,007	30 (10,0)	10 (3,3)	0,002
RE	140 (46,7)	180 (60,0)	0,002	140 (46,7)	120 (40,0)	0,100
MH	110 (36,7)	120 (40,0)	0,402	80 (26,7)	50 (16,7)	0,003
PCS	180 (60,0)	250 (83,3)	<0,001	50 (16,7)	0 (0,0)	<0,001
MCS	130 (43,3)	160 (53,3)	0,015	90 (30,0)	20 (6,7)	<0,001

Примечание: полужирным начертанием выделены статистически значимые показатели.

В результате по показателям качества жизни со значением ниже среднего у жителей Ярославля и Ярославской области выявлены достоверные различия между PF, RP, SF, GH, MH, VT, PCS и MCS с преобладанием низких значений у сельских жителей. У жителей города достоверно чаще встречаются значения показателей в интервале выше среднего.

Обсуждение

Опросник SF-36 относится к группе общих опросников и применяется как к больным с различными патологиями, так и условно здоровым людям [22, 23]. При всей универсальности опросника существует большое количество его модификаций, направленных на решение узкоспециализированных задач.

Проведенный комплексный анализ вопросов здоровья населения и качества его жизни однозначно свидетельствует, что в конечном итоге оценка качества жизни населения у опрашиваемых базировалась на их субъективном понимании и восприятии собственного положения в жизни, что характерно и для исследований в других регионах страны [24, 25]. Психологический фон при этом у подавляющего большинства опрашиваемых базировался на удовлетворенности своим здоровьем — от этого зависело как физическое, так социальное и психологическое функционирование [26].

Неблагополучное физическое состояние влияет на трудоспособность и материальное состояние жителей села. Низкий уровень PF у сельских жителей, выявленный при проведении исследования, зависит от эмоционального состояния, способен создавать неблагоприятный психологический климат в селе, приводящий к возникновению миграционных настроений [27, 28, 29].

По данным литературы, одними из признаков проявления невысокого уровня грамотности населения в вопросах сохранения и укрепления собственного здоровья, а также медицинской активности являются негативная самооценка здоровья; меньшая склонность к медикаментозному лечению с отрицанием препаратов, заменой их средствами народной медицины или игнорированием ситуации; низкая двигательная активность и др. Свидетельством этого можно назвать выявленную в настоящем исследовании достоверно низкую текущую оценку жителями сельской местности по показателям GH, RP, VT [2, 11, 26, 29].

Таким образом, показатели общего состояния здоровья сельского населения трудоспособного возраста частично могут быть снижены вследствие недостаточной доступности медицинской помощи и отсутствия должного внимания к групповым и индивидуальным формам гигиенического воспитания и обучения, а также мер медико-профилактической деятельности среди сельского населения.

Заключение

Гигиеническая оценка качества жизни населения с точки зрения физического и психологического благополучия позволила выявить следующие различия в оценке качества жизни жителей городской и сельской местности Ярославля и Ярославской области:

- 1) жители сельской местности достоверно чаще оценивали значением ниже среднего следующие показатели качества жизни: физическое, ролевое и социальное функционирование (PF, RP и SF), общее состояние здоровья (GH), физические и психологические компоненты здоровья (PCS и MCS);
- 2) значением выше среднего с достоверно значимой частотой жители Ярославля оценивали такие показатели качества жизни, как ролевое (RE) и социальное (SF) функционирование, зависящие от эмоционального и физического состояния, общее состояние здоровья (GH), интенсивность боли (BP) и жизненную активность (VT);
- 3) решение выявленных проблем доступности медицинской и профилактической помощи населению села должно явиться эффективным механизмом повышения качества жизни этой категории граждан.

Таким образом, по большинству рассмотренных характеристик качества жизни сельские жители имеют достоверно значимые по сравнению с горожанами низкие значения показателей.

Список источников | References

1. Esaulenko IE, Glybochko PV, Petrova TN, Popov VI. Regional features of the conditions and quality of life of medical university students. *Sechenov Medical Journal*. 2017;4(30):4–11. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/ypjrmrmm>.
2. Tihomirova GI. Patients' responsibility for their future health. *Problemy biologii i mediciny*. 2020;(1–1): 493–494. EDN: <https://elibrary.ru/bydgli>.
3. Ilyintseva EO, Ilintsev EV. Medical ethics and health technologies. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2019; (3–4):30–37. EDN: <https://elibrary.ru/gjyyccq>.
4. Izmaylova OA, Kiku PF, Shiter NS, Moreva VG, Sabirova KM, Kondrat'ev KV, et al. The social hygienic factors of quality of life of population of the Primorsky Krai. *Health Care of the Russian Federation*. 2017; 61(5):228–234. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zjubgd>.
5. Ilynikh SA. Quality of life on survey data in Novosibirsk. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2019;(6):140–145. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.31857/S013216250005490-2>.
6. Bakirova EA, Galiullin DA, Shulaev AV, Kitaeva EA, Galiullin AN. Determinants of quality of life and morbidity in the adult population. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2022; 30(5):761–765. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-5-761-765>.

7. Amirova SA. The level and quality of life of the population in Russia. *Issues of Sustainable Development of Society*. 2021;(4):44–50. DOI: <https://doi.org/10.34755/IROK.2021.47.31.028>.
8. Luchkevich VS, Marinicheva GN, Samodova IL, Shakirov AM, Zelionko AV. The use of indices of the quality of life of the population as integral criteria for evaluating of efficiency of medical preventive programs. *Hygiene and Sanitation*. 2017;96(4):319–324. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ykuqiv>.
9. Sergeeva NM, Ivanova LA, Zheludeva JuV. Quality and availability of medical services as a condition for maintaining investment interest in the village. *Vestnik Altajskoj akademii jekonomiki i prava*. 2022;(2 Pt 2): 251–256. DOI: <https://doi.org/10.17513/vaael.2083>.
10. Zadesenec EE, Zarakovskij GM, Penova IV. Methodology for measuring and assessing the quality of life of the Russian population. *Mir izmerenij*. 2010;(2):37–44. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rwisvd>.
11. Prokhorenko NF, Gaponova EA, Petrachkov IV, Ulumbekova GE. Accessibility and quality primary health care. *HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2019;5(4):20–42. DOI: <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-14002>.
12. Simakova NA, Pjatin MA. Mental health as an aspect of the health and quality of the population (on the example of the Penza region). *Culture and Civilization*. 2022;12(5–1):160–169. EDN: <https://elibrary.ru/bxnbyw>.
13. Fertikova TE. State of students health and health saving technologies: Regional experience of Russian universities. *Marine Medicine*. 2019;5(2):34–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-2-34-44>.
14. Nekorkina OA, Shkrebko AN, Pleshchev IE, Syromjatnikova K. A. The main aspects of research work with students in the framework of a scientific society at a medical university. *Prepodavatel XXI vek*. 2019;2(1): 80–85. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/iunkrs>.
15. Luchkevich VS, Zelionko AV, Shakirov AM. Formation of medical awareness and health-saving competencies as a basis for optimizing the vital activity and quality of life of the population. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014;16(5):896–901. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tnyyjp>.
16. Shadrina SS, Sivtseva EN, Donskaya AA, Petrova MN. Assessment of the quality of life of the evenks according to the SF-36 questionnaire. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2022;(2):39–49. DOI: <https://doi.org/10.25587/SVFU.2022.27.2.005>.
17. Aleksandrova EA, Khabibullina AR, Aistov AV, et al. Russian population health-related quality of life indicators calculated using the EQ-5D-3L questionnaire. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. (In Russ.). 2020;40 (3):99–107. DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200314>.
18. Shamaeva EF. Factors of the environmental components of the population quality of life. *Living Standards of the Population in the Regions of Russia*. 2020;16(4):105–118. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.19181/lsprr.2020.16.4.9>.
19. Kulibina OV, Pleshchev IE, Skobeleva TN. Social and hygienic aspects of risk factors of students' learning stress and possible ways of its prevention. *Sanitary Doctor*. 2021;(10):55–62. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-08-2110-05>.
20. Metko EE, Polyanskaya AV. SF-36 questionnaire as a method of assessing the quality of human life. *APRIORI. Seriya: Estestvennye i tehicheskie nauki*. 2018;(5):5. EDN: <https://elibrary.ru/yjawmx>.
21. Antipova EI, Shibkova DZ. Evaluation of the life quality of specialists in the social work with the use of the SF-36 questionnaire. *Hygiene and Sanitation*. 2016;95(4):369–375. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vzvzmz>.
22. Petrosyan AA. Comparative hygienic assessment of working conditions and quality of life of urban and rural doctors. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14 (2):281–286. EDN: <https://elibrary.ru/ybsmix>.
23. Korolenko AV, Kalachikova ON. Physical health in subjective assessments of the population of the Vologda oblast: Territorial aspect. *Social Area*. 2017;(1):4. EDN: <https://elibrary.ru/yhzwuv>.
24. Gritskikh NV. Social and psychological factors of changes of life quality in urban and rural areas. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Psychology*. 2019;30:30–39. DOI: <https://doi.org/10.26516/2304-1226.2019.30.30>.
25. Zolotareva AA, Smirnikova OV, Vitko YuS. Somatization, psychological distress, and quality of life in rural and urban Russians. *Psychological Journal*. 2022;43(6):94–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S020595920023648-8>.
26. Chernyshev VM, Voevoda MI, Strelchenko OV, Mingazov IF. Rural healthcare of Russia. Status, problems, prospects. *Sibirskiy Nauchnyy Medicinskij Zhurnal*. 2022;42(4):4–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220401>.
27. Shabanov VL. Factors of the life quality of the rural population. *Regional'nye agrosistemy: jekonomika i sociologija*. 2022;(1):102–109. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gubtvvm>.

28. Kopytenkova OL, Levanchuk AV, Ryabets VV. Hygienic aspects of evaluating the process of creating a comfortable urban environment. *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(6):551–556. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-6-551-556>.
29. Zelionko AV, Luchkevich VS, Filatov VN, Mishkikh IA. Formation of risk groups on the level of hygiene awareness and motivation to health-saving behavior among urban and rural residents. *Hygiene and Sanitation*. 2017;96(4):313–319. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ykuqil>.

Информация об авторах

Ольга Валерьевна Кулибина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены с экологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: kulibinaov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

Сергей Александрович Костров — ассистент кафедры медицинской кибернетики, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: kosea@ysmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2936-7570>

Игорь Евгеньевич Плещёв — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: Sportsmed.ysmu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1737-7328>

Татьяна Николаевна Плещёва — старший преподаватель кафедры общей гигиены с экологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: Chuvachko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7303-3810>

Information about the authors

Olga V. Kulibina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General Hygiene with Ecology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: kulibinaov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

Sergey A. Kostrov — Assistant of the Department of Medical Cybernetics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: kosea@ysmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2936-7570>

Igor' E. Pleshchev — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer of the Department of Physical Culture and Sports, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: Sportsmed.ysmu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1737-7328>

Tatyana N. Pleshcheva — Senior Lecturer of the Department of General Hygiene with Ecology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: Chuvachko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7303-3810>

Рукопись получена: 4 сентября 2023. Одобрена после рецензирования: 4 июля 2024. Принята к публикации: 30 июля 2024.

Received: 4 September 2023. Revised: 4 July 2024. Accepted: 30 July 2024.

УДК 618.5-036.81-089.197.4-06-002.3-07

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.18>

<https://elibrary.ru/BZIWRW>



Интегральная оценка степени тяжести родильниц с септическими осложнениями после критических акушерских состояний

Оксана Вячеславовна Лазарева^{1✉}, Ефим Муневич Шифман^{2,3}, Сергей Владимирович Баринов¹, Людмила Леонидовна Шкабарня⁴, Алла Борисовна Толкач⁴, Наталья Митрофановна Носкова⁴, Юлия Викторовна Мартынова⁴, Юлия Игоревна Тирская¹, Татьяна Владимировна Кадцына¹, Юрий Игоревич Чуловский¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Областная клиническая больница, Омск, Россия

✉ lazow@mail.ru

Аннотация

Введение. Септические осложнения после критических акушерских состояний (КАС) являются актуальной проблемой акушерства.

Цель работы — провести интегральную оценку степени тяжести родильниц с септическими осложнениями после КАС.

Материалы и методы. Обследовано 39 родильниц после КАС (массивного акушерского кровотечения, тяжелой преэклампсии). Пациентки разделены на 2 группы: с присоединившимися септическими осложнениями (основная, $n = 18$) и без них (сравнения, $n = 21$).

Результаты. Массивное акушерское кровотечение осложнилось геморрагическим шоком более чем у 75 % пациенток обеих групп. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты статистически значимо чаще регистрировалась в основной группе ($p = 0,04$). Всем пациенткам выполнена тотальная гистерэктомия во время родов или в раннем послеродовом периоде. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) имел место у всех женщин основной группы и у 17/21 (80,95 %) в группе сравнения ($p = 0,05$). При оценке состояния родильниц с использованием интегральных шкал при поступлении в основную группу отмечалось большее количество баллов по шкалам APACHE II ($p = 0,02$), SOFA ($p = 0,001$), NEWS2 ($p < 0,001$). В этой же группе септические осложнения развивались на 9 [4; 9] сутки после родоразрешения.

Заключение. Факторами риска развития септических осложнений после КАС являются: ПОН, почечная недостаточность, острое повреждение почек, сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, пневмония. У родильниц с риском септических осложнений после КАС изначально отмечается увеличение количества баллов по APACHE II, SOFA, NEWS2.

Ключевые слова: септические осложнения, послеродовый период, критические акушерские состояния, родильницы, акушерские кровотечения, тяжелая преэклампсия, полиорганная недостаточность, интегральные шкалы

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

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 140 от 13 октября 2021 г.). Информированное согласие не применимо.

Для цитирования: Интегральная оценка степени тяжести родильниц с септическими осложнениями после критических акушерских состояний / О. В. Лазарева, Е. М. Шифман, С. В. Баринов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 18–31. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.18>. EDN: <https://elibrary.ru/BZIWRW>.

An Integral Assessment of Patient's Condition in Postpartum Women with Critic Obstetric Complications

Oksana V. Lazareva¹✉, Efim M. Shifman^{2,3}, Sergey V. Barinov¹, Lyudmila L. Sckabarnya⁴, Alla B. Tolkach⁴, Natalia M. Noskova⁴, Yulia V. Martynova⁴, Yulia I. Tirskaia¹, Tatyana V. Kadtsyna¹, Jurij I. Chulovskij¹

¹ Omsk Medical University, Omsk, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

✉ lazow@mail.ru

Abstract

Introduction. Septic complications after critical obstetric conditions (COC) are a pressing problem in obstetrics.

The aim of the study is to conduct an integral assessment of the severity of postpartum women with septic complications after COC.

Materials and methods. We examined 39 postpartum women after COC (massive obstetric hemorrhage, severe preeclampsia). All patients were divided into 2 groups: the main group ($n = 18$) — with associated septic complications, the comparison group ($n = 21$) — without septic complications. The average age of the subjects was (29.80 ± 6.48) years.

Results. Obstetric bleeding was complicated by hemorrhagic shock in more than 75 % of patients in both groups. Premature detachment of a normally located placenta (PDNLP) was statistically significantly more often recorded in the main group ($p = 0.04$). All patients underwent total hysterectomy during childbirth or in the early postpartum period. Multiple organ failure syndrome (MODS) occurred in all women of the main group and in 17/21 (80.95 %) in the comparison group ($p = 0.05$). When assessing the condition of maternity hospitals using integral scales, a higher number of points were noted in the main group on the APACHE II scale ($p = 0.02$), SOFA ($p = 0.001$), NEWS2 ($p < 0.001$). In the main group, septic complications developed on the 9 [4; 9] day after delivery.

Conclusion. Risk factors for septic complications after COC are: MODS, renal failure, acute kidney injury, heart failure, respiratory distress syndrome, pneumonia. Maternity hospitals at risk of septic complications after COC initially show an increase in the number of points according to APACHE II, SOFA, NEWS2.

Keywords: septic complications, postpartum period, critical obstetric conditions, puerperium, obstetric bleeding, severe preeclampsia, multiple organ failure, integral scales

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

Conformity with the principles of ethics. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 140 dated 13 October 2021).

For citation: Lazareva OV, Shifman EM, Barinov SV, Sckabarnya LL, Tolkach AB, Noskova NM, et al. An integral assessment of patient's condition in postpartum women with critic obstetric complications. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):18–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.18>. EDN: <https://elibrary.ru/BZIWRW>.

© Лазарева О. В., Шифман Е. М., Баринов С. В., Шкабарня Л. Л., Толкач А. Б., Носкова Н. М., Мартынова Ю. В., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И., 2024

© Lazareva O. V., Shifman E. M., Barinov S. V., Sckabarnya L. L., Tolkach A. B., Noskova N. M., Martynova Yu. V., Tirskaia Yu. I., Kadtsyna T. V., Chulovskij Ju. I., 2024

Список сокращений

аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КАС — критическое акушерское состояние

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН — полиорганная недостаточность

ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РДС — респираторный дистресс-синдром

APACHE II, III — физиологическая оценка острых и хронических заболеваний II, III (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, III)

HELLP — гемолиз, повышение активности ферментов печени, тромбоцитопения (англ. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)

NEWS2 — национальный индекс раннего предупреждения 2 (англ. National Early Warning Score 2)

SOFA — последовательная оценка органной недостаточности (англ. Sequential Organ Failure Assessment)

Введение

В условиях демографического кризиса и направленности современной медицины на сохранение здоровья женщины проблема ведения родильниц с септическими осложнениями является крайне актуальной [1–4]. Частота септических осложнений послеродового периода во много раз выше после критических акушерских состояний (КАС), которые вызывают серьезные изменения в организме родильниц, сопровождаются синдромом полиорганной недостаточности (ПОН) и характеризуются внезапностью и непредсказуемостью, требующих значительных усилий для разрешения их последствий [5–9].

Наиболее частой причиной КАС являются акушерские кровотечения, которые характеризуются внезапностью начала и высоким темпом кровопотери. Это обстоятельство на фоне осложнений беременности, таких как преэклампсия, приводит к нарушению показателей центральной и регионарной гемодинамики и серьезным сдвигам во всех звеньях системы гемостаза и реологии, при которых присоединение инфекции вызывает быстрое прогрессирование септического процесса [6, 10–12].

Выявление факторов, определяющих прогноз развития септических осложнений после КАС, способствует успешной терапии и благоприятному исходу лечения.

Цель исследования — провести интегральную оценку степени тяжести родильниц с септическими осложнениями после КАС.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе гинекологического отделения Областной клинической больницы (Омск) — многопрофильного стационара, оказывающего помощь родильницам с КАС послеродового периода. Выполнено ретроспективное контролируемое исследование, в которое включено 39 родильниц после КАС (массивного акушерского кровотечения, тяжелой преэклампсии), подвергшихся лечению, за период с 2013 по 2023 г.

Проведен анализ данных анамнеза, особенностей течения беременности, родов, послеродового периода. Оценивался соматический статус, результаты клиничко-лабораторных

показателей на момент поступления: частоты дыхательных движений и сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, температура тела, насыщение артериальной крови кислородом, потребность в кислородной поддержке, уровень сознания по шкале Глазго, уровень лейкоцитов крови, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), стационаре, исход госпитализации (выписка из стационара или летальный исход). Проанализирована информационная ценность шкал APACHE II, APACHE III, SOFA, NEWS2¹.

В зависимости от исхода обследуемые разделены на 2 группы: с развившимися септическими осложнениями (основная, $n = 18$) и без них (сравнения, $n = 21$).

Средний возраст обследуемых женщин составил ($29,80 \pm 6,48$) лет. Пациентки обеих групп сопоставимы по возрасту: основной — ($30,20 \pm 6,21$) лет, сравнения — ($29,50 \pm 6,88$) лет.

Первородящими были 11/39 (28,21 %) обследуемых: 7/18 (38,89 %) и 4/21 (19,05 %) в основной и группе сравнения соответственно ($p = 0,17$); 2–4 роды — у 10/18 (55,56 %) и 14/21 (66,67 %) ($p = 0,48$); 5 и более роды — у 1/18 (5,56 %) и 3/21 (14,29 %) ($p = 0,37$).

В родовспомогательных учреждениях 1 уровня родоразрешены 21/39 (53,85 %) обследуемых женщин, 2 уровня — 8/39 (20,51 %), 3 уровня — 10/39 (25,64 %) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение в группах по уровню родовспомогательного учреждения, абс. (%)

Уровень лечебного учреждения	Основная группа ($n = 18$)	Группа сравнения ($n = 21$)	p -значение
1	10 (55,55)	11 (52,38)	0,84
2	5 (27,78)	3 (14,29)	0,29
3	3 (16,67)	7 (33,33)	0,23

Примечания. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения переменных использован χ^2 -критерий.

Срок родоразрешения у обследуемых составил 34,00 [32,00; 37,00] недели: в основной группе 34,00 [31,25; 36,50] недели беременности, в группе сравнения 35,00 [33,00; 37,00] недель (табл. 2).

Таблица 2

Распределение в группах по сроку родоразрешения, абс. (%)

Срок беременности	Основная группа ($n = 18$)	Группа сравнения ($n = 21$)	p -значение
22,0–27,6 недель	1 (5,56)	—	0,27
28,0–31,6 недель	4 (22,22)	3 (14,29)	0,52
32,0–33,6 недель	6 (33,33)	3 (14,29)	0,16
34,0–36,6 недель	3 (16,67)	9 (42,85)	0,08
37,0 недель и более	4 (22,22)	6 (28,57)	0,65

Примечания. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения переменных использован χ^2 -критерий.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи интегральных систем комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 10.0

¹ APACHE II, III — физиологическая оценка острых и хронических заболеваний II, III (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, III). SOFA — последовательная оценка органной недостаточности (англ. Sequential Organ Failure Assessment). NEWS2 — национальный индекс раннего предупреждения 2 (англ. National Early Warning Score 2).

и Microsoft Excel. Перекрестные данные были представлены в виде частот, процентных долей и статистики χ^2 -критерия Пирсона с определением p -значения. Для нормально распределенных переменных вычислялось среднее значение, стандартное отклонение. Для ненормально распределенных переменных вычислялись медиана (англ. Median, Me), 1 и 3 квартили (Q_1 и Q_3) в форме Me [Q_1 ; Q_3]. Для оценки статистической значимости различий между количественными признаками использовался U -тест Манна — Уитни. Проверка нормальности распределения значений переменных выполнялась с помощью критерия Шапиро (shapiro. test). В процедурах сравнения групп p критическое принималось равным 0,05.

Результаты

У обследуемых родильниц диагностированы следующие заболевания:

- железодефицитная анемия — 39/39 (100 %): 18/18 (100 %) в основной группе, 21/21 (100 %) в группе сравнения;
- болезни почек — 5/39 (12,82 %): 2/18 (11,11 %) в основной группе, 3/21 (14,29 %) в группе сравнения ($p = 0,77$);
- ожирение — 7/39 (17,95 %): 3/18 (16,67 %) в основной группе, 4/21 (19,05 %) в группе сравнения ($p = 0,85$);
- заболевания сердечно-сосудистой системы — 3/39 (7,69 %): 1/18 (5,56 %) в основной группе, 2/21 (9,52 %) в группе сравнения ($p = 0,64$);
- гестационный сахарный диабет — 1/39 (2,56 %): 0/18 (0 %) в основной группе, 1/21 (4,76 %) в группе сравнения ($p = 0,27$).

Все женщины родоразрешены путем кесарева сечения в экстренном порядке в связи с развитием КАС. Причиной КАС явились следующие осложнения: тяжелая преэклампсия — 27/39 (69,23 %), эклампсия — 2/39 (5,13 %), HELLP-синдром¹ — 7/39 (17,95 %), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — 1/39 (2,56 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — 24/39 (61,54 %), кровотечение в раннем послеродовом периоде — 22/39 (56,41 %). Геморрагический шок развивался у 33/39 (84,62 %) женщин, антенатальная гибель плода имела место у 19/39 (48,72 %) пациенток, синдром массивной гемотрансфузии — у 10/39 (25,64 %) родильниц (табл. 3).

Таблица 3

Распределение в группах по причинам КАС, абс. (%)

Признак	Основная группа ($n = 18$)	Группа сравнения ($n = 21$)	p -значение
Тяжелая преэклампсия	12 (66,67)	15 (71,43)	0,75
Эклампсия	2 (11,11)	—	0,11
HELLP	4 (22,22)	3 (14,29)	0,52
аГУС	1 (5,56)	—	0,27
ПОНРП	8 (44,44)	16 (76,19)	0,04
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	13 (72,22)	9 (42,86)	0,06
Геморрагический шок	15 (83,33)	18 (85,71)	0,84
Антенатальная гибель плода	9 (50,00)	10 (47,62)	0,88
Синдром массивной гемотрансфузии	7 (38,89)	3 (14,29)	0,08

Примечания. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения переменных использован χ^2 -критерий. Полушрифтом начертанием выделено статистически значимое p -значение.

¹ HELLP — гемолиз, повышение активности ферментов печени, тромбоцитопения (англ. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count).

Тотальная гистерэктомия выполнена во время кесарева сечения у 23/39 (58,97 %) женщин: 8/18 (44,44 %) основной группы, 15/21 (71,43 %) группы сравнения. В раннем послеродовом периоде гистерэктомия проведена у 16/39 (41,03 %) родильниц: 10/18 (55,56 %) основной группы, 6/21 (28,57 %) группы сравнения.

Объем кровопотери составил 3 000,0 [2 500,0; 3 560,0] мл: в основной группе — 3 500,0 [1 337,5; 3 905,0] мл; группе сравнения — 3 000,0 [2 500,0; 3 500,0] мл ($p = 0,43$).

Родильницы доставлены в стационар в течение первых 72 ч. после родоразрешения (табл. 4). При поступлении искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась у всех женщин основной группы, у 12/21 (57,14 %) группы сравнения ($p = 0,002$).

Таблица 4

Распределение в группах по времени с момента родоразрешения до поступления в многопрофильный стационар, абс. (%)

Время	Основная группа ($n = 18$)	Группа сравнения ($n = 21$)	p -значение
До 12 ч.	2 (11,11)	3 (14,29)	0,77
13–24 ч.	6 (33,33)	7 (33,33)	1,00
25–72 ч.	10 (55,56)	11 (52,28)	0,84

Примечания. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения переменных использован χ^2 -критерий.

Статистически значимо чаще симптомы ПОН, острое повреждение почек, сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром (РДС), пневмония встречались у пациентов основной группы (табл. 5).

Таблица 5

Распределение в группах по клиническим симптомам при поступлении, абс. (%)

Признак	Основная группа ($n = 18$)	Группа сравнения ($n = 21$)	p -значение
ПОН	18 (100)	17 (80,95)	0,050
Почечная недостаточность	17 (94,44)	11 (52,38)	0,003
Острое повреждение почек	7 (38,89)	2 (9,52)	0,030
Печеночная недостаточность	14 (77,78)	11 (52,38)	0,090
Сердечная недостаточность	13 (72,22)	7 (33,33)	0,020
Отек головного мозга	6 (33,33)	2 (9,52)	0,070
Энцефалопатия	12 (66,67)	18 (85,71)	0,160
РДС	17 (94,44)	13 (61,90)	0,020
Пневмония	9 (50,00)	3 (14,29)	0,020

Примечания. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения переменных использован χ^2 -критерий. Полушрифным начертанием выделено статистически значимое p -значение.

Септические осложнения развивались на 9 [4; 9] сутки с момента родоразрешения.

Оценка баллов при поступлении составила:

- по шкале APACHE II: в основной группе — 18,50 [15,25; 22,00], группе сравнения — 15,00 [5,00; 17,50] ($p = 0,02$);
- APACHE III: в основной группе — 83,84 [62,40; 115,80], группе сравнения — 70,80 [33,92; 86,08] ($p = 0,06$);

- SOFA: в основной группе — 11,00 [9,00; 12,00], группе сравнения — 7,00 [2,00; 10,00] ($p = 0,001$);
- NEWS2: в основной группе — 7,00 [6,00; 7,00], группе сравнения — 3,00 [1,00; 5,00] ($p < 0,001$) (рис.).

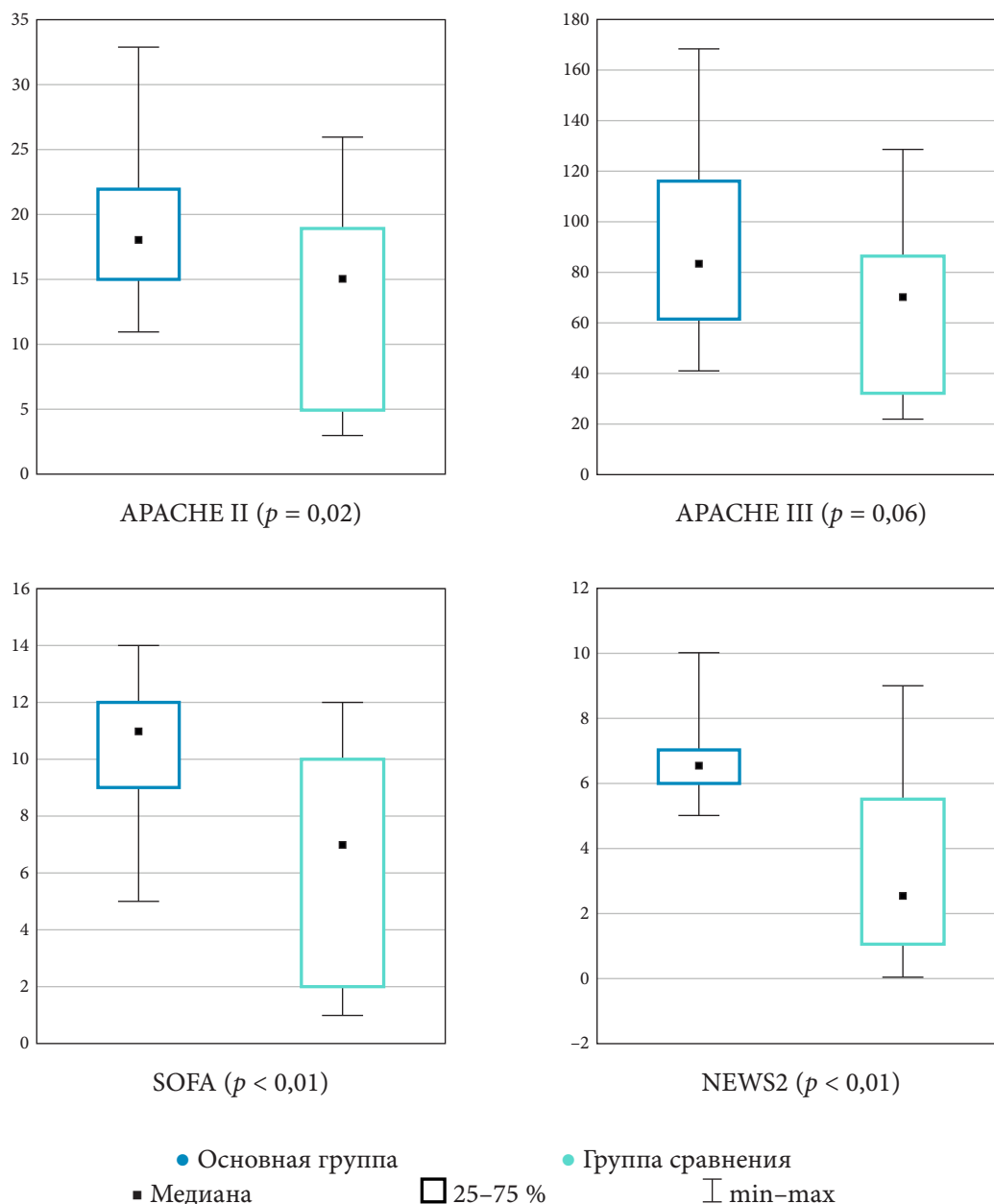


Рис. Сравнение показателей интегральных шкал при поступлении

Развитие септического процесса характеризовалось снижением количества баллов по интегральным шкалам к 7 суткам лечения. К 10 суткам показатели по APACHE II, APACHE III, SOFA несколько повышались, а по NEWS2 отмечалось их дальнейшее снижение (табл. 6).

Таблица 6

Оценка состояния обследуемых по суткам развития септического процесса, баллы

Шкала	Основная группа (n = 18)				p-значе- ние	Группа срав- нения (n = 21)
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	10 сутки		
APACHE II	19,00 [14,00; 22,00]	15,00 [8,50; 17,00]	15,00 [9,25; 20,00]	21,00 [17,50; 24,50]	0,004	15,00 [5,00; 17,50]
APACHE III	99,20 [83,52; 111,00]	62,72 [40,96; 117,76]	79,36 [47,36; 89,60]	90,52 [67,84; 129,90]	0,005	70,80 [33,92; 86,08]
SOFA	8,50 [6,00; 11,00]	7,00 [4,50; 10,50]	4,50 [4,00; 7,75]	9,50 [5,25; 12,75]	0,05	7,00 [2,00; 10,00]
NEWS2	7,00 [7,00; 9,00]	6,00 [6,00; 7,00]	4,50 [2,00; 6,50]	1,00 [0,25; 1,00]	<0,01	3,00 [1,00; 5,00]

Примечания. Данные представлены в виде Ме [Q₁; Q₃]. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$, которое рассчитывалось для 1 суток болезни основной группы и группы сравнения. Для сравнения переменных использован U-критерий Манна — Уитни. Полужирным начертанием выделено статистически значимое p-значение.

При оценке гематологических показателей у родильниц при поступлении отмечалось статистически значимое повышение количества палочкоядерных нейтрофилов ($p = 0,001$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($p = 0,03$), международного нормализованного отношения (МНО) ($p = 0,01$), альфа-амилазы ($p = 0,04$) у женщин основной группы. Остальные лабораторные данные не имели статистически значимых отличий (табл. 7).

Таблица 7

Сравнение гематологических показателей в группах при поступлении

Показатель	Основная группа (n = 18)	Группа сравнения (n = 21)	p-значение
Гемоглобин (115,00–145,00), г/л	85,00 [74,00; 95,00]	90,00 [83,00; 93,00]	0,81
Лейкоциты (4,00–9,00), 10 ⁹ /л	13,40 [11,08; 18,55]	14,40 [10,20; 18,40]	0,67
Палочкоядерные нейтрофилы (1,0–6,00), %	10,50 [8,00; 14,00]	6,00 [4,00; 11,00]	0,001
Лимфоциты (18,00–40,00), %	9,00 [6,00; 11,00]	11,00 [7,75; 13,00]	0,45
Тромбоциты (150,00–400,00), 10 ⁹ /л	114,00 [75,25; 157,00]	113,00 [88,00; 135,00]	0,09
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), у.е.	5,70 [4,00; 6,70]	6,10 [4,60; 8,32]	0,11
Белок (65,00–85,00), г/л	43,00 [39,25; 50,50]	51,00 [45,35; 57,75]	0,75
Билирубин общий (3,40–21,00), мкмоль/л	5,50 [4,15; 7,62]	6,60 [5,30; 10,25]	0,15
Креатинин (53,00–97,00), мкмоль/л	108,50 [101,00; 117,00]	166,00 [62,75; 241,50]	0,91
Мочевина (2,70–7,50), ммоль/л	12,60 [7,80; 14,90]	10,10 [5,05; 15,45]	0,53
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (200,00–400,00), у/л	855,50 [714,00; 1347,00]	825,00 [508,00; 1340,00]	0,28
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) (7,00–35,00), у/л	39,50 [24,00; 54,50]	23,00 [16,00; 50,25]	0,12
АСТ (13,00–31,00), у/л	62,00 [37,25; 77,75]	44,00 [37,25; 81,50]	0,03
Фибриноген (2,00–4,00), г/л	3,00 [2,90; 4,40]	3,10 [2,50; 3,87]	0,34
МНО (0,90–1,10), ед.	1,20 [1,16; 1,39]	1,11 [1,04; 1,13]	0,01
Креатининкиназа, у/л	536,50 [252,50; 918,50]	166,00 [62,75; 241,50]	0,53
Альфа-амилаза (24,00–80,00), у/л	128,00 [93,00; 180,50]	71,25 [43,50; 99,50]	0,04
Белок в моче, г/л	1,02 [0,47; 1,54]	1,03 [0,28; 1,62]	0,29

Примечания. Данные представлены в виде Ме [Q₁; Q₃]. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$. Для сравнения количественных переменных использован U-критерий Манна — Уитни. Полужирным начертанием выделено статистически значимое p-значение.

На фоне проводимой терапии у родильниц основной группы отмечалось улучшение клинических показателей крови: повышение уровня гемоглобина, лимфоцитов, снижение количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, тромбоцитов, белка, фибриногена, альфа-амилазы, креатининкиназы (табл. 8).

Таблица 8

Гематологические показатели по суткам развития септического процесса

Изучаемый показатель	Основная группа (n = 18)				p-значение	Группа сравнения (n = 21)
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	10 сутки		
Гемоглобин (115,00–145,00), г/л	80,50 [75,50; 91,50]	85,00 [77,00; 89,00]	81,00 [76,25; 94,50]	84,50 [76,50; 94,25]	0,34	90,00 [83,00; 93,00]
Лейкоциты (4,00–9,00), 10 ⁹ /л	14,00 [11,08; 18,55]	13,00 [10,20; 15,10]	8,70 [6,70; 12,15]	10,10 [6,62; 15,08]	0,87	14,40 [10,20; 18,40]
Палочкоядерные нейтрофилы (1,00–6,00), %	11,50 [8,00; 14,00]	13,00 [7,00; 16,00]	6,00 [3,00; 7,00]	5,00 [3,00; 21,25]	0,01	6,00 [4,00; 11,00]
Лимфоциты (18,00–40,00), %	9,00 [6,00; 11,00]	11,00 [7,00; 13,00]	14,00 [9,50; 21,00]	12,50 [6,50; 15,75]	0,25	11,00 [7,75; 13,00]
Тромбоциты (150,00–400,00), 10 ⁹ /л	115,00 [75,25; 157,00]	162,00 [87,00; 256,00]	231,50 [123,50; 363,80]	249,00 [129,00; 330,00]	0,89	113,00 [88,00; 135,00]
ЛИИ, у. е.	5,30 [4,00; 6,70]	4,60 [3,30; 7,10]	6,70 [4,30; 10,10]	10,00 [6,30; 12,40]	0,63	6,10 [4,60; 8,32]
Белок (65,00–85,00), г/л	43,00 [39,25; 50,50]	43,00 [39,00; 45,00]	44,00 [41,00; 48,00]	47,00 [43,50; 52,15]	0,08	51,00 [45,35; 57,75]
Билирубин, общий (3,40–21,00), мкмоль/л	5,05 [4,15; 7,62]	7,20 [5,30; 9,40]	7,05 [5,17; 18,75]	8,55 [4,60; 22,50]	0,09	6,60 [5,30; 10,25]
Креатинин (53,00–97,00), мкмоль/л	106,00 [101,00; 117,00]	108,00 [102,00; 130,00]	104,50 [92,50; 108,30]	105,00 [101,50; 214,50]	0,94	166,00 [62,75; 241,50]
Мочевина (2,70–7,50), ммоль/л	10,20 [7,80; 14,90]	10,40 [6,62; 17,75]	11,40 [7,90; 14,80]	4,60 [3,95; 8,52]	0,36	10,10 [5,05; 15,45]
ЛДГ (200,00–400,00), у/л	857,00 [714,00; 1347,00]	814,00 [756,25; 1003,80]	847,00 [503,00; 988,00]	881,00 [631,00; 910,00]	0,48	825,00 [508,00; 1340,00]
АЛТ (7,00–35,00), у/л	39,50 [24,00; 54,50]	34,00 [24,00; 40,75]	34,00 [23,75; 73,25]	24,00 [19,50; 58,50]	0,19	23,00 [16,00; 50,25]
АСТ (13,00–31,00), у/л	58,50 [37,25; 77,75]	46,50 [41,25; 61,75]	53,00 [30,50; 76,25]	59,00 [36,50; 75,00]	0,83	44,00 [37,25; 81,50]
Фибриноген (2,00–4,00), г/л	3,20 [2,90; 4,40]	3,20 [2,90; 4,10]	2,80 [2,50; 3,80]	2,75 [2,50; 3,25]	0,29	3,10 [2,50; 3,87]
МНО (0,90–1,10), ед.	1,24 [1,15; 1,39]	1,43 [1,19; 1,55]	1,38 [1,27; 1,69]	1,69 [1,45; 2,29]	<0,01	1,11 [1,04; 1,13]
Креатининкиназа, у/л	453,00 [252,50; 918,50]	403,00 [182,50; 877,50]	466,00 [107,50; 1036,00]	122,00 [107,00; 149,80]	0,85	166,00 [62,75; 241,50]
Альфа-амилаза (24,00–80,00), у/л	128,00 [93,00; 180,50]	131,50 [81,25; 162,00]	134,50 [83,50; 173,00]	90,00 [39,50; 143,80]	0,02	71,25 [43,50; 99,50]
Белок в моче, г/л	1,02 [0,47; 1,54]	1,02 [0,30; 1,42]	0,73 [0,54; 1,09]	1,11 [0,56; 1,77]	0,78	1,03 [0,28; 1,62]

Примечания. Данные представлены в виде Ме [Q₁; Q₃]. За статистически значимый уровень различий принято значение $p < 0,05$, которое рассчитывалось между показателями 1 суток болезни и группой сравнения. Для сравнения переменных использован U-критерий Манна — Уитни. Полужирным начертанием выделено статистически значимое p -значение.

Исходом септических осложнений у женщин основной группы в 5 случаях явилась материнская смертность — остальные родильницы выписаны из стационара. Продолжительность нахождения на ИВЛ — 28,0 (8,0; 25,5) суток в основной группе, 3,0 (1,0; 4,0) в группе сравнения ($p < 0,001$); в ОРИТ — 28,0 (11,0; 27,5) в основной группе, 6,0 (4,0; 8,0) в группе сравнения ($p < 0,001$); в стационаре — 29,0 (21,5; 35,0) в основной группы, 21,0 (16,0; 24,0) в группе сравнения ($p = 0,003$).

Обсуждение

При анализе клинико-анамнестических данных родильниц, перенесших КАС, обращает внимание молодой возраст пациенток с благоприятным соматическим анамнезом. Среди соматических заболеваний у всех обследуемых женщин отмечалась анемия. С одной стороны, ее можно расценить как наиболее часто встречаемую патологию у беременных, с другой — она является логичным следствием перенесенной катастрофы и значительно снижает адаптационные способности организма, увеличивая риски инфекционных осложнений [13]. Стоит отметить, что доля первородящих в основной группе (38,89 %) превышает таковую в группе сравнения (19,05 %).

Для успешной борьбы с последствиями КАС решающее значение имеют своевременность оказания квалифицированной медицинской помощи, активная акушерская тактика, адекватное восполнение кровопотери, проведение реанимационных мероприятий, слаженная работа бригады медицинских работников, которые определяют дальнейший прогноз развития возможных осложнений и их исход [5–7]. Более половины женщин родоразрешены в родовспомогательных учреждениях 1 уровня, что повлияло на качество оказания помощи. Как известно, экстренность и квалификация оказания помощи в первые часы развития критической хирургической патологии определяют дальнейшее течение болезни и развитие осложнений, однако поступление беременных и рожениц в родовспомогательные учреждения 1 уровня в критическом состоянии зачастую является непредсказуемым и требует времени для оказания квалифицированной помощи [6, 12]. Важным является своевременная госпитализация пациенток в ОРИТ многопрофильного стационара. Родильницы доставлены через 24 [20; 43] ч. после родоразрешения: в основной группе — через 26 [15; 37] ч., в группе сравнения — через 28 [24; 48] ч. ($p = 0,18$).

Основной причиной развития КАС у обследуемых родильниц являлись акушерские кровотечения вследствие ПОНРП и гипотонии матки в раннем послеродовом периоде с развитием геморрагического шока. При этом у большинства женщин кровотечение развивалось на фоне тяжелой преэклампсии, которая рассматривается большинством авторов как своеобразный порочный круг с вовлечением множества патогенетических звеньев, напряжением адаптивных возможностей организма, приводящих к фатальному срыву при критических состояниях, усугубляя полиорганную недостаточность и создавая благоприятный фон для развития септических осложнений [6, 14, 15]. Массивная кровопотеря на фоне тяжелой преэклампсии сопровождается выраженными проявлениями в связи с нарушениями на уровне микроциркуляторного русла, а также проблемами с доставкой и потреблением кислорода на периферии [14, 15]. Геморрагический шок, имеющий место более чем у 80 % обследуемых родильниц, приводит к недостаточной перфузии органов и дефициту кислорода для удовлетворения метаболических потребностей тканей. Следствием этих изменений являются воспаление, дисфункция эндотелия и нарушение нормальных обменных процессов в жизненно-важных органах [12, 14, 16, 17].

Усугубление анемии при присоединении септических осложнений обусловлено интоксикацией, токсическим угнетением эритропоэза. Подтверждением эндотоксикоза служит нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение ЛИИ. При сравнении гематологических показателей у родильниц при поступлении отмечено статистически значимое увеличение палочкоядерных лимфоцитов, МНО, АСТ, альфа-амилазы. Кроме того, у женщин основной группы отмечалась более выраженная гипопротеинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, свидетельствующие о повреждении гепатоцитов (цитоллиз, холестаза) и печеночной дисфункции.

Необходимы надежные предикторы потенциального ухудшения состояния пациента, которыми являются интегральные шкалы. В различных областях медицины применяются специфические шкалы раннего реагирования, позволяющие определить прогноз течения и исход заболевания у пациентов, которые прочно вошли в арсенал врачей-клиницистов [18]. Достоверная оценка состояния пациентов позволяет своевременно распределить ресурсы лечебного учреждения и повысить эффективность оказания медицинской помощи, что особенно актуально для пациентов ОРИТ. При анализе состояния пациенток с использованием интегральных шкал показано, что уже при поступлении имелись статистически значимые отличия между группами по количеству баллов шкал APACHE II ($p = 0,02$), SOFA ($p < 0,01$), NEWS2 ($p < 0,01$). Также имело место статистически значимое повышение количества баллов по APACHE II ($p = 0,004$), APACHE III ($p = 0,005$), SOFA ($p = 0,05$), NEWS2 ($p < 0,01$) у пациенток основной группы в 1 сутки развития септических осложнений в сравнении с группой сравнения. В результате лечения септических осложнений в динамике отмечалось снижение показателей интегральных шкал. Однако к 10 суткам лечения имело место увеличение числа баллов по APACHE II, APACHE III, SOFA, тогда как по шкале NEWS2 отмечалось дальнейшее снижение показателей. Шкала NEWS2 служит для стандартизации осмотра и раннего выявления рисков клинического ухудшения, а также обеспечения преемственности при оказании медицинской помощи, является определяющей в прогнозе госпитализации в ОРИТ, длительности пребывания более 1 суток, а также летальности [19, 20].

Заключение

Септические осложнения после перенесенных КАС являются актуальной проблемой акушерства, требующей комплексного подхода, и чаще развиваются на 9 [4; 9] сутки после родоразрешения. Факторами риска развития септических осложнений являются: синдром ПОН, острое повреждение почек, сердечная недостаточность, РДС, пневмония. Также у этих родильниц при поступлении в ОРИТ отмечался статистически значимо более высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов, МНО, альфа-амилазы. У родильниц с риском септических осложнений после перенесенных КАС количество баллов, рассчитанных при помощи интегральных шкал APACHE II, SOFA, NEWS2 статистически значимо выше в 1 сутки после родоразрешения.

Список источников | References

1. Ivannikov NYu, Mitichkin AE, Dimitrova VI, Slyusareva OA, Khlynova SA, Dobrokhotova YuE. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Medical Council*. 2019;7:58–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-58-69>.
2. Zhilinkova NG. Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance and the end of the antibiotic era. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):70–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13010>.

3. Hensley MK, Bauer ME, Admon LK, Prescott HC. Incidence of maternal sepsis and sepsis-related maternal deaths in the United States. *JAMA*. 2019;322(9):890–892. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9818>.
4. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2019;16(12):e1002984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002984>.
5. Murashko MA, Sukhikh GT, Pugachev PS, Filippov OS, Artemova OR, Sheshko EL, et al. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(3):5–11. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/fuuxbe>.
6. Pyregov AV, Shmakov RG, Fedorova TA, Yurova MV, Rogachevsky OV, Grishchuk KI, et al. Critical near-miss conditions in obstetrics: Difficulties in diagnosis and therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(3):228–238. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/uowoym>.
7. Belokrinitskaya TE, Iozefson SA, Frolova NI, Brum OYu. Critical obstetric conditions during pandemic (COVID-19) and pre-pandemic years. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3):56–63. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-56-63>.
8. Bodykov GJ, Kurmanova AM. Analysis of critical obstetric conditions in a megalopolis. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(10):193–197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/20>.
9. Lazareva OV, Barinov SV, Shifman EM, Popova LD, Shkabarnya LL, Tirskeya YuI, et al. Characterization of pathogenic microflora causing suppurative septic postpartum complications: A retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(3):15–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-15-24>.
10. Heitkamp A, Meulenbroek A, van Roosmalen J, Gebhardt S, Vollmer L, de Vries JJ, et al. Maternal mortality: Near-miss events in middle-income countries, a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2021;99(10):693–707. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.21.285945>.
11. Butwick A, Lyell D, Goodnough L. How do I manage severe postpartum hemorrhage? *Transfusion*. 2020;60(5):897–907. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.15794>.
12. Bashmakova NV, Davydenko NB, Malgina GB. Maternal near-miss monitoring as part of a strategy for the improvement of obstetric care. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):5–10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190315>.
13. Bakhtawar S, Sheikh S, Qureshi R, Hoodbhoy Z, Payne B, Azam I, et al. Risk factors for postpartum sepsis: A nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):297. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02991-z>.
14. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(2):101975. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975>.
15. Lazareva OV, Barinov SV, Shifman EM, Kadtsyna TV, Tirskeya YuI, Chulovskii YuI, et al. Diagnosis of septic complications of postpartum endometritis and treatment of laboring women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(1):69–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20242401169>.
16. Chainarong N, Deevongkij K, Petpichetchian C. Secondary postpartum hemorrhage: Incidence, etiologies, and clinical courses in the setting of a high cesarean delivery rate. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0264583. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264583>.
17. Vasiliev AG, Morozova KV, Brus TV, Zabezhinskij MM, Kravcova AA, Balashov LD, et al. Pathophysiologic features of massive hemorrhage in gynecology and obstetrics. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(4):23–36. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/rqecbl>.
18. Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the emergency department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211133. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211133>.
19. Lim WT, Fang AH, Loo CM, Wong KS, Balakrishnan T. Use of the National Early Warning Score (NEWS) to identify acutely deteriorating patients with sepsis in acute medical ward. *Annals of the Academy of Medicine*. 2019;48(5):145–149. PMID: <https://pubmed.gov/31210251>.
20. Astafieva MN, Bagin VA, Moldovanov AV, Rudnov VA, Baum VA, Filippova DV, et al. Scales of Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and National Early Warning Score (NEWS) aimed to predict outcomes in the patients in hospital ER: A prospective observation study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(3):84–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-84-85>.

Информация об авторах

Оксана Вячеславовна Лазарева ✉ — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: lazow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Ефим Мунович Шифман — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.В. Владимирского, Москва, Россия; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

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>

Людмила Леонидовна Шкабарня — заведующий отделением гинекологии, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: l_shka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Алла Борисовна Толкач — доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: tolkach_omsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2602-2336>

Наталья Митрофановна Носкова — руководитель лаборатории экспресс-диагностики лабораторного отделения, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: noskova0805@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8107-8819>

Юлия Викторовна Мартынова — врач лаборатории экспресс-диагностики лабораторного отделения, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: yulia_1179@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3609-184X>

Юлия Игоревна Тирская — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Татьяна Владимировна Кадцына — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: tatianavlad@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Юрий Игоревич Чуловский — кандидат медицинских наук, 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>

Information about the authors

Oksana V. Lazareva ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: lazow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Efim M. Shifman — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

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>

Lyudmila L. Sckabarnya — Head of the Department of Gynecology, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: l_shka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Alla B. Tolkach — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: tolkach_omsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2602-2336>

Natalia M. Noskova — Head of the Laboratory of Express Diagnostics of the Laboratory Department, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: noskova0805@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8107-8819>

Yulia V. Martynova — Physician of the Laboratory of Express Diagnostics of the Laboratory Department, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: yulia_1179@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3609-184X>

Yulia I. Tirkaya — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Tatyana V. Kadtsyna — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: tatianavlad@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Jurij I. Chulovskij — Candidate of Sciences (Medicine), 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>

Рукопись получена: 13 февраля 2024. Одобрена после рецензирования: 29 марта 2024. Принята к публикации: 30 июля 2024.

Received: 13 February 2024. Revised: 29 March 2024. Accepted: 30 July 2024.

УДК 616.717.9-001.5-053.2-08

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.32>

<https://elibrary.ru/DDDPEN>



Сравнительный анализ результатов лечения переломов шейки пястных костей у детей методами антеградного и ретроградного остеосинтеза спицами Киршнера

Иван Иванович Гордиенко^{1,2}✉, Анастасия Евгеньевна Слукина¹,
Софья Андреевна Шилина¹, Наталья Александровна Цап^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Аннотация

Введение. Среди травм кисти доля переломов пястных костей составляет 9,6–40,0 %. В настоящее время не существует единого подхода к лечению детей с такими повреждениями.

Цель — определить оптимальный метод хирургического лечения переломов пястных костей у детей путем сравнительного анализа результатов антеградного и ретроградного остеосинтеза спицами Киршнера.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включено 186 детей с закрытыми подголовчатными переломами II–V пястных костей. Основная группа — 103 ребенка (55,38 %), которым выполнен антеградный остеосинтез; контрольная — 83 ребенка (44,62 %), которым спицы установлены ретроградно. На 3 и 7 сутки после операции оценивали местные воспалительные изменения. Объем активных движений в пястно-фаланговых суставах измеряли спустя 3, 6 и 12 недель.

Результаты. На 3 неделе наблюдения медиана амплитуды движений в пястно-фаланговых суставах у пациентов основной группы составила 18 [13; 26] градусов, контрольной — 7 [4; 9] ($p < 0,001$); 6 неделе — 59 [49; 72] и 35 [32; 54] ($p < 0,001$); 12 неделе — 89 [84; 90] и 82 [74; 86] соответственно ($p < 0,001$). При макроскопической оценке области введения спиц на 3 сутки после операции отсутствие местных воспалительных изменений отмечено у 92 (89,3 %) и 73 пациентов (88,0 %) основной и контрольной групп ($p = 0,953$); на 7 сутки — у 100 (97,1 %) и 76 (92,5 %) соответственно ($p = 0,497$), однако различия не были статистически значимы.

Обсуждение. Оптимальный способ лечения переломов пястных костей у детей должен быть технически простым и малотравматичным. Значимость ранней реабилитации для восстановления объема движений в суставах кисти подтверждается многими исследованиями.

Заключение. Благодаря минимизации повреждений суставных поверхностей и раннему началу реабилитации в группе антеградного остеосинтеза достигнуты наилучшие функциональные результаты.

Ключевые слова: перелом, кисть, пястная кость, интрамедуллярный остеосинтез, спица Киршнера, дети

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделений травматологии и ортопедии № 1 и 2 Детской городской клинической больницы № 9 (Екатеринбург) за помощь в проведении исследования.

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

Соответствие принципам этики. От пациентов получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также возможность клинической демонстрации и публикации. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2013) и было одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 19 апреля 2024 г.).

Для цитирования: Сравнительный анализ результатов лечения переломов шейки пястных костей у детей методами антеградного и ретроградного остеосинтеза спицами Киршнера / И. И. Гордиенко, А. Е. Слукина, С. А. Шилина, Н. А. Цап // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 32–42. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.32>. EDN: <https://elibrary.ru/DDDPEN>.

Comparative Analysis of the Results of Treatment for Metacarpal Neck Fractures in Children with Antegrade and Retrograde Kirschner Wire Fixation

Ivan I. Gordienko^{1,2✉}, Anastasia E. Slukina¹, Sofia A. Shilina¹, Natalia A. Tsap^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Abstract

Introduction. Among hand injuries, the proportion of metacarpal fractures is 9.6–40.0 %. Currently, there is no single approach to the treatment of children with such injuries.

The aim is to determine the optimal method of surgical treatment of metacarpal fractures in children by comparative analysis of the results of antegrade and retrograde osteosynthesis with Kirschner spokes.

Materials and methods. A prospective cohort study included 186 children with closed head fractures of the II–V metacarpal bones. The main group consisted of 103 children (55.38 %) who underwent antegrade osteosynthesis; the control group consisted of 83 children (44.62 %) who had needles retrograde. Local inflammatory changes were assessed on the 3rd and 7th days after surgery. The volume of active movements in the metacarpophalangeal joints was measured after 3, 6 and 12 weeks.

Results. At week 3 of follow-up, the median amplitude of movements in the metacarpophalangeal joints in patients of the main group was 18 [13; 26] degrees, in the control group — 7 [4; 9] ($p < 0.001$); at week 6–59 [49; 72] and 35 [32; 54] ($p < 0.001$). At week 12–89 [84; 90] and 82 [74; 86], respectively ($p < 0.001$). Macroscopic assessment of the needle insertion area on the 3rd day after surgery showed the absence of local inflammatory changes in 92 (89.3 %) and 73 patients (88.0 %) of the main and control groups ($p = 0.953$); on day 7, in 100 (97.1 %) and 76 (92.5 %), respectively ($p = 0.497$), however, the differences were not statistically significant.

Discussion. The optimal way to treat metacarpal fractures in children should be technically simple and low-traumatic. The importance of early rehabilitation for restoring the volume of movement in the joints of the hand is confirmed by many studies.

Conclusion. Due to the minimization of damage to the articular surfaces and the early start of rehabilitation, the best functional results were achieved in the antegrade osteosynthesis group.

Keywords: bone fracture, hand, metacarpal bones, intramedullary fracture fixation, bone wires, child

Acknowledgments. The authors would like to express their gratitude to the staff of the Traumatology and Orthopedics Departments No. 1 and 2 of the Children's City Clinical Hospital No. 9 (Ekaterinburg) for their assistance with the study.

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 standards of the Declaration of Helsinki (2013) and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 4 dated 19 April 2024).

For citation: Gordienko II, Slukina AE, Shilina SA, Tsap NA. Comparative analysis of the results of treatment for metacarpal neck fractures in children with antegrade and retrograde Kirschner wire fixation. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):32–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.32>. EDN: <https://elibrary.ru/DDDPEH>.

© Гордиенко И. И., Слукина А. Е., Шилина С. А. Цап Н. А., 2024

© Gordienko I. I., Slukina A. E., Shilina S. A., Tsap N. A., 2024

Введение

Переломы пястных костей по-прежнему остаются актуальной проблемой травматологии детского возраста. Несмотря на накопленный опыт, в настоящее время не существует единого подхода к лечению детей с такими повреждениями [1, 2].

Среди детских травм кисти на долю переломов пястных костей приходится от 9,6 до 40 % [3–5]. Чаще всего такие переломы получают подростки в возрасте от 12 до 17 лет, причем мальчики травмируются в 2–3 раза чаще, чем девочки [3, 6, 7]. Как правило, переломы пястных костей являются результатом случайного или намеренного удара кистью о твердый объект или следствием спортивных травм [2, 5, 8].

Самой распространенной разновидностью повреждений пястных костей являются подголовчатые переломы (переломы шейки) — 56–80 % [1, 9]. Большая часть пациентов с переломами шейки пястной кости может получать амбулаторное лечение, включая иммобилизацию гипсовым лонгетом на 3–4 недели и закрытую одномоментную ручную репозицию под местной анестезией [6, 10].

По данным различных авторов, к остеосинтезу переломов пястной кости у детей прибегают в 10,4–20,9 % случаев [7]. Показаниями к оперативному лечению являются неудовлетворительное стояние отломков после двух попыток закрытой репозиции, а также следующие переломы: с ротационным смещением, смещением по длине и укорочением кости, внутрисуставные, с интерпозицией мягких тканей [4, 6, 11].

Оперативное лечение у детей в большинстве случаев подразумевает фиксацию костных отломков спицей после осуществления закрытой или открытой репозиции [8, 9]. Отдавая предпочтение технически более простой методике, многие травматологи осуществляют введение спицы ретроградно, что приводит к значительной травматизации суставных поверхностей и зоны роста, блокирует пястно-фаланговые суставы, препятствует раннему началу реабилитации [2, 11, 12].

Цель работы — определить оптимальный метод хирургического лечения переломов пястных костей у детей путем сравнительного анализа результатов антеградного и ретроградного остеосинтеза спицами Киршнера.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включали детей и подростков с закрытыми подголовчатыми переломами II–V пястных костей, находившихся на стационарном лечении в отделениях травматологии и ортопедии № 1, 2 Детской городской клинической больницы № 9 (Екатеринбург) с 2020 по 2022 г.

Пациенты с открытыми, оскольчатыми, внутрисуставными переломами, переломами I пястной кости, а также пациенты, не явившиеся на контрольные осмотры через 3, 6 и 12 недель после травмы исключены из выборки.

В исследование вошло 186 детей в возрасте от 4 до 17 лет. Средний возраст пациентов составил $(13,6 \pm 2,0)$ лет, Me $[Q_1; Q_3]$ ¹ — 14 [12; 16] лет. В половом соотношении значительно преобладали мальчики — 167 (89,78 %).

Большинство переломов пястных костей было обусловлено спортивной травмой, реже причиной повреждений являлись физические столкновения, демонстративное поведение (например, удары кулаком по стене как проявление эмоций) и падения с опорой на кисть.

В представленной выборке преобладали изолированные переломы V пястной кости — 126 (67,74 %), реже — II–IV пястных костей (19 (10,22 %), 11 (5,91 %) и 16 (8,60 %) соответственно). Переломы нескольких пястных костей имели место в 14 случаях (7,53 %), в основном это были сочетанные повреждения IV–V и III–IV лучей. Травмы правой кисти встречались значительно чаще, чем левой (141 (75,81 %) против 45 (24,19 %)).

¹ Me — медиана (англ. Median); Q_1 и Q_3 — нижний и верхний квантили.

Большая часть пациентов госпитализирована в 1 сутки после травмы — 78 (41,94 %). В сроки от 2 до 7 суток поступило 65 пациентов (34,95 %), от 8 до 14 суток — 30 пациентов (16,13 %), более 14 суток — 13 пациентов (6,99 %).

Пациенты разделены на две группы:

- основная — 103 ребенка (55,38 %), которым выполнен антеградный остеосинтез;
- контрольная — 83 ребенка (44,62 %), которым спицы установлены ретроградно через суставную поверхность дистального отломка.

Выбор методики лечения в каждом конкретном случае определялся предпочтениями оперирующего хирурга.

Исследуемые группы были сопоставимыми по основным количественным (возраст пациентов, срок с момента травмы, койко-день) и категориальным показателям (пол ребенка, пораженная кисть, пораженная кость, способ репозиции) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группы исследования		p
	Основная (n = 103)	Контрольная (n = 83)	
Количественные показатели, Me [Q ₁ ; Q ₃]			
Возраст, лет	14 [12; 16]	14 [12; 16]	0,767
Срок с момента травмы, суток	1,50 [0,20; 6,70]	2,70 [0,85; 6,95]	0,063
Койко-день	5 [4; 5]	4 [4; 5]	0,825
Категориальные показатели, n (%)			
Пол ребенка:			
девочки	7 (6,8)	12 (14,5)	0,087
мальчики	96 (93,2)	71 (85,5)	
Локализация:			
левая кисть	29 (28,2)	16 (19,3)	0,160
правая кисть	74 (71,8)	67 (80,7)	
Количество вовлеченных костей:			
изолированные переломы	95 (2,2)	77 (2,8)	0,891
множественные переломы	8 (7,8)	6 (7,2)	
Способ репозиции:			
закрытая	96 (93,2)	71 (85,5)	0,087
открытая	7 (6,8)	12 (14,5)	

Примечание: для количественных показателей уровень значимости — по U-критерию Манна — Уитни; качественных — по χ^2 -критерию Пирсона.

Описание медицинского вмешательства

Оперативное вмешательство выполнялось в отсроченном порядке, но не позднее 5 суток с момента поступления. Всем пациентам предварительно проведен комплекс диагностических мероприятий, включая общеклинические исследования крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиограмму.

Окончательная репозиция отломков и остеосинтез во всех случаях выполнялись в операционной под общей анестезией. Контроль стояния отломков осуществлялся с помощью электронно-оптического преобразователя.

Закрытая репозиция выполнена в 167 случаях (89,78 %), открытая — в 19 (10,22 %). Детям, поступившим в поздние сроки с неправильно консолидирующимися переломами (более 14 суток с момента травмы), произведена остеотомия — 13 случаев (6,99 %).

Остеосинтез осуществляли спицами Киршнера соответствующего диаметра (1,2–2,0 мм). По завершении оперативного приема проксимальные концы спиц во всех случаях оставляли над кожей, чтобы обеспечить возможность их удаления в амбулаторных условиях (рис. 1, 2).



Рис. 1. Интраоперационное фото кисти ребенка 14 лет с переломом шейки V пястной кости после проведения и антеградного остеосинтеза спицей



Рис. 2. Рентгенограммы кисти ребенка 14 лет с переломом шейки V пястной кости после проведения и антеградного остеосинтеза спицей

Для иммобилизации в послеоперационном периоде всем пациентам накладывали гипсовый лонгет. Перевязки выполняли на следующий день после операции и далее через день до момента удаления спиц. Спицы во всех случаях удаляли через 3 недели по факту формирования костной мозоли в области перелома по данным рентгенологического исследования.

Комплекс реабилитационных мероприятий был одинаков для всех пациентов и заключался в активной сгибательно-разгибательной гимнастике и превентивной стимуляции активных захватов различных предметов.

Методы регистрации исходов

Объем восстановленных активных движений в пястно-фаланговом суставе оценивали спустя 3, 6 и 12 недель после операции с помощью угломера.

На 3 и 7 сутки для выявления местных воспалительных изменений производили макроскопическую оценку зоны введения спиц с использованием разработанной шкалы [12], где 0 — это отсутствие признаков воспаления, 1 — наличие гиперемии в области введения спиц, 2 — наличие экссудативных выделений по спице.

Статистический анализ

Оцифровку базы данных пациентов осуществляли в программе Microsoft Office Excel 2016 (США), статистические критерии рассчитывали с помощью программы StatTech (Россия).

Соответствие количественных показателей нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, описывали с помощью $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнение двух независимых выборок по количественному показателю выполнено с помощью U -критерия Манна — Уитни. Различия в исследуемых группах считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Категориальные данные описаны с указанием абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для их сравнения использовали χ^2 -критерий Пирсона, применяемый при анализе многопольных таблиц, если переменная исхода принимала 3 и более значений. При значениях $p < 0,05$ различия в исследуемых группах считали статистически значимыми.

Результаты

Основные результаты исследования

На 3 неделе наблюдения Me амплитуды движений в пястно-фаланговых суставах у пациентов основной и контрольной групп составила 18 [13; 26] и 7 [4; 9] градусов ($p < 0,001$); на 6 неделе — 59 [49; 72] и 35 [32; 54] градусов ($p < 0,001$); на 12 неделе — 89 [84; 90] и 82 [74; 86] градусов соответственно ($p < 0,001$).

Сравнительная диаграмма объема движений в пястно-фаланговых суставах в основной и контрольной группах представлена на рис. 3.

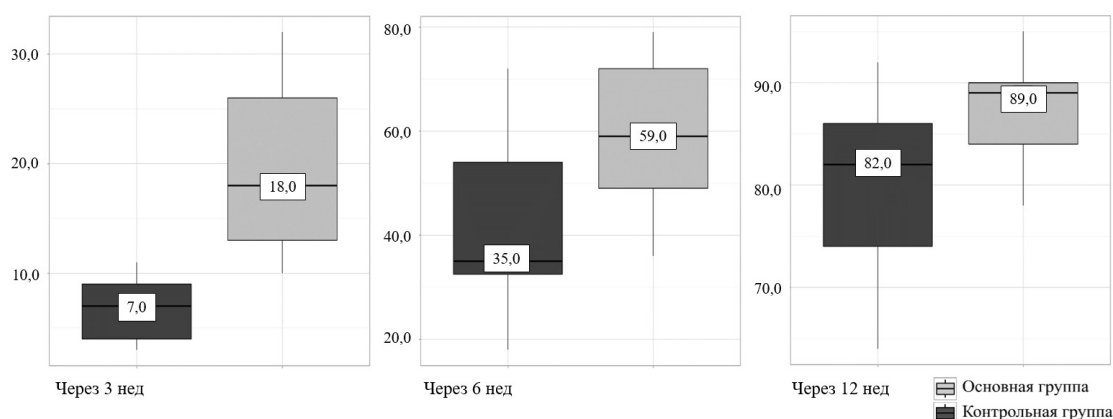


Рис. 3. Объем движений в пястно-фаланговых суставах у пациентов основной и контрольной групп через 3, 6 и 12 недель, градусы

Дополнительные результаты исследования

Результаты макроскопической оценки воспалительных изменений в области введения спиц представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка местных воспалительных изменений в послеоперационном периоде, n (%)

Показатель	Группа		$p(\chi^2)$
	Основная ($n = 103$)	Контрольная ($n = 83$)	
Признаки воспаления на 3 сутки:			
0 баллов	92 (89,4)	73 (88,0)	0,953
1 балл	9 (8,7)	8 (9,6)	
2 балла	2 (1,9)	2 (2,4)	
Признаки воспаления на 7 сутки:			
0 баллов	100 (97,1)	79 (95,2)	0,497
1 балл	3 (2,9)	4 (4,8)	

При макроскопической оценке области введения спиц на 3 сутки после операции полное отсутствие местных воспалительных изменений отмечено у 92 (89,3 %) и 73 (88,0 %) пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,953$), на 7 сутки — у 100 (97,1 %) и 76 (92,5 %) пациентов ($p = 0,497$).

Случаев развития остеомиелита, абсцесса мягких тканей не зафиксировано. У всех пациентов местный воспалительный процесс удалось купировать проведением регулярных перевязок и переходом на стандартный курс антибиотикотерапии.

На контрольных рентгенограммах у всех детей отмечены признаки формирования костной мозоли.

Нежелательные явления

У одного ребенка в основной группе отмечено вторичное смещение на спице ввиду недостаточной фиксации дистального отломка, однако это не помешало разработать достаточный объем движений в пястно-фаланговом суставе.

Обсуждение

В настоящее время не существует единых подходов к оперативному лечению переломов шейки пястной кости. В литературе описан опыт применения пластин, винтов, стержней, аппаратов внешней фиксации [2, 11, 14]. Выбор методики остеосинтеза в каждом конкретном случае может зависеть от характеристик перелома, сроков с момента травмы, возраста пациента, оснащения лечебного учреждения и предпочтений оперирующего хирурга [8, 15].

Наиболее часто врачи-травматологи прибегают к остеосинтезу спицами Киршнера [4, 10, 16]. Такая методика проста и может быть успешно освоена большинством специалистов [8]. Установка спицы не требует широкого доступа и может осуществляться чрескожно, что в некоторых случаях позволяет выполнять подобные манипуляции под местной или проводниковой анестезией у детей старшего возраста [4]. Кроме того, процедура остеосинтеза спицами занимает меньше времени в сравнении с другими методиками [17].

Широкая вариабельность диаметров спиц позволяет безопасно выполнять остеосинтез у детей различных возрастных групп в отличие от методик с применением винтов или стержней, имеющих возрастные ограничения. Соответствие поперечного сечения фиксатора размеру кости ребенка имеет существенное значение, поскольку экспериментально

установлено, что травмирование 7–9 % площади зоны роста может впоследствии привести к укорочению поврежденной кости относительно здоровой [18].

Еще одним преимуществом остеосинтеза спицами является возможность удаления фиксаторов амбулаторно, если репозиция была осуществлена непогружным способом. Последние исследования не выявили статистически значимой разницы между частотой развития инфекционных осложнений при погружении спиц и без него [19–21]. Наличие локальной гиперемии кожи в области непогруженного фиксатора является распространенным явлением, однако в большинстве случаев связано не с инфицированием, а механическим раздражением [20].

Существуют различные способы фиксации переломов пястных костей с помощью спиц: ретроградный интрамедуллярный остеосинтез одной или несколькими спицами, антеградный интрамедуллярный остеосинтез, поперечная фиксация, L-образная фиксация и различные авторские модификации [14].

Методика антеградного остеосинтеза пястных костей впервые описана Г. Фушером (*фр.* G. Foucher) в 1976 г. [22] и в настоящее время широко применяется для лечения взрослых. При этом эффективность и безопасность этого способа у детей и подростков остается недостаточно исследованной [8, 23, 24]. Ввиду высокого потенциала ремоделирования костной ткани и наличия функционирующих зон роста показания к оперативному лечению детей ограничены по сравнению со взрослыми пациентами (зоны роста закрыты и потенциала для ремоделирования нет), хирургическая активность при переломах пястных костей остается низкой — 10,4–20,9 % [7].

В 2021 г. С.-Л. Фэн и др. (*англ.* X.-L. Fan et al.) представили серию случаев переломов шейки пястных костей у подростков, подвергшихся лечению методом антеградной фиксации спицами Киршнера. В исследование вошел 21 ребенок в возрасте от 11 до 16 лет, период наблюдения в среднем составил 16,57 месяцев. Достигнутый объем движений в пястно-фаланговых суставах в среднем соответствовал $(87,97 \pm 2,35)$ градусам и был сопоставим с диапазоном движений контралатеральной кисти. Средний балл по опроснику неспособности верхних конечностей (*англ.* Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand, DASH) составил 1,76 [8].

В той же работе имеет место рекомендация начинать разработку движений в пястно-фаланговых суставах уже на следующий день после операции [8]. В нашем исследовании активную реабилитацию в основной группе начинали на 4–5 сутки (к моменту уменьшения послеоперационного отека), однако это также позволило разработать сопоставимый объем движений к 12 неделе послеоперационного наблюдения — 89 [84; 90] градусов. Пациенты контрольной группы могли полноценно приступить к реабилитационным мероприятиям только спустя 3 недели с момента операции (после удаления фиксаторов), что значительно негативно отражалось на функциональных результатах на протяжении всего периода наблюдения. Значимость раннего начала реабилитации (в течение 1 недели после оперативного вмешательства) для восстановления объема движений в суставах кисти после травмы подтверждается многими исследованиями [12, 25, 26].

Ограничения исследования

Несмотря на то, что объем движений в пястно-фаланговых суставах широко применяется исследователями как критерий успешности восстановления после травмы, этот параметр не позволяет достоверно оценить функциональность кисти ребенка в быту, что

предполагает проведение дальнейшего исследования ее функции с использованием валидированных опросников (DASH, QuickDASH и т. д.).

При интерпретации показателей объема движений в пястно-фаланговых суставах не учитывалась погрешность измерений.

Период наблюдения за пациентами в исследовании ограничен 12 неделями, что не позволяет отследить дальнейшую динамику восстановления объема движений.

Заключение

Оптимальный способ лечения переломов пястных костей у детей должен быть технически простым, малотравматичным, обеспечивать хорошее сопоставление костных отломков, а также способствовать скорейшему восстановлению подвижности суставов — этим требованиям отвечает методика антеградного остеосинтеза спицами Киршнера.

При подголовчатых переломах пястных костей применение рассматриваемого способа позволяет не блокировать пястно-фаланговые суставы и начинать активную разработку движений уже на 4–5 сутки после операции. Благодаря минимизации повреждений суставных поверхностей и раннему началу реабилитации показатели объема движений через 3, 6 и 12 недель после операции у пациентов основной группы значительно превосходили таковые в контрольной группе.

Область и направление введения спицы при непогружном остеосинтезе переломов пястных костей не оказывает существенного влияния на частоту развития местных воспалительных изменений.

Список источников | References

1. Semenov SU, Zhila NG, Komarov KM, Komarov PB. Metacarpal fractures in children (literature review). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(2):85–88. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-85-88>.
2. Kiely AL, Griffin M, Jeon FHK, Nolan GS, Butler PE. Phalangeal and metacarpal fractures in children: A 10-year comparison of factors affecting functional outcomes in 313 patients. *Journal of Hand and Microsurgery*. 2023;15(2):124–132. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730885>.
3. Kreutz-Rodrigues L, Gibreel W, Moran SL, Carlsen BT, Bakri K. Frequency, pattern, and treatment of hand fractures in children and adolescents: A 27-year review of 4356 pediatric hand fractures. *Hand*. 2022;17(1):92–97. DOI: <https://doi.org/10.1177/1558944719900565>.
4. Hartley RL, Lam J, Kinlin C, Hulin K, Temple-Oberle C, Harrop AR, et al. Surgical and nonsurgical pediatric hand fractures: A cohort study. *Plastic and Reconstructive Surgery — Global Open*. 2020;8(3):e2703. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002703>.
5. Bergman E, Lempesis V, Jephsson L, Rosengren BE, Karlsson MK. Time trends in pediatric hand fracture incidence in Malmö, Sweden, 1950–2016. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021;16(1):245. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02380-y>.
6. Arneitz C, Bartik C, Weitzer CU, Schmidt B, Gasparella P, Tschauner S, et al. Distribution and pattern of hand fractures in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2023;182(6):2785–2792. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04915-3>.
7. Walsh LR, Nuzzi LC, Taghinia AH, Labow BI. Presentation and referral patterns in pediatric closed hand fractures. *Hand*. 2023;18(2):288–293. DOI: <https://doi.org/10.1177/15589447211008590>.
8. Fan XL, Wang J, Zhang DH, Mao F, Liao Y, Xiao R. Antegrade intramedullary fixation for adolescent fifth metacarpal neck fracture and its impact on epiphyseal growth. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):546. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04436-w>.
9. Liao JCY, Chong AKS. Pediatric hand and wrist fractures. *Clinics in Plastic Surgery*. 2019;46(3):425–436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.02.012>.
10. Taghinia AH, Talbot SG. Phalangeal and metacarpal fractures. *Clinics in Plastic Surgery*. 2019;46(3):415–423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.02.011>.
11. Neumeister MW, Winters JN, Maduakolum E. Phalangeal and metacarpal fractures of the hand: Preventing stiffness. *Plastic and Reconstructive Surgery — Global Open*. 2021;9(10):e3871. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003871>.

12. Gordienko II, Tsap NA, Kutepov SM. Treatment of fractures of the main phalanx of the fingers in children. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2022;10(3):247–253. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS108751>.
13. Antoniadu YV. Provision of specialized medical care to trauma patients in an urban multidisciplinary hospital. *Ural Medical Journal*. 2022;21(2):93–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-2-93-96>.
14. Egiazyryan KA, Danilov MA, Ratyev AP, Badriev DA, Kazakov KA. Treatment of metacarpophyseal fractures of the metacarpal bones. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2021;3(45):77–82. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/mwpdes>.
15. Haddad E, Zemmour M, Belkacemi Y, Al Khoury Salem H, Dohin B. L-pinning for fifth metacarpal neck fracture in adolescents. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2022;108(1):102992. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.102992>.
16. Shaftel ND, Capo JT. Fractures of the digits and metacarpals: When to splint and when to repair? *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2014;22(1):2–11. DOI: <https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000004>.
17. Wang K, Du W, Deng C, Hu N, Zhuang W. Treatment of fifth metacarpal neck fracture in adolescents with minimally invasive surgery: percutaneous Kirschner wire fixation versus elastic stable intramedullary nailing. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(5):030006052311749. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605231174981>.
18. Janarv PM, Wikström B, Hirsch G. The influence of transphyseal drilling and tendon grafting on bone growth: An experimental study in the rabbit. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 1998;18(2):149–154. PMID: <https://pubmed.gov/9531394>.
19. Hsu LP, Schwartz EG, Kalainov DM, Chen F, Makowicz RL. Complications of K-wire fixation in procedures involving the hand and wrist. *The Journal of Hand Surgery*. 2011;36(4):610–616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.01.023>.
20. Khan H, Adil A, Ul Ain N, Qureshi BA, Chishti UF, Malik TS. Outcome of buried versus exposed kirchner wires in terms of infection in fractures of phalanges and metacarpal bones of hand. *Cureus*. 2022;14(2):e22515. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.22515>.
21. Terndrup M, Jensen T, Kring S, Lindberg-Larsen M. Should we bury K-wires after metacarpal and phalangeal fracture osteosynthesis? *Injury*. 2018;49(6):1126–1130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.02.027>.
22. Foucher G, Chemorin C, Sibilly A. A new technic of osteosynthesis in fractures of the distal 3d of the 5th metacarpus. *La Nouvelle Presse Médicale*. 1976;5(17):1139–1140. (In French). PMID: <https://pubmed.gov/934828>.
23. Kim JK, Kim DJ. Antegrade intramedullary pinning versus retrograde intramedullary pinning for displaced fifth metacarpal neck fractures. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2015;473(5):1747–1754. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-014-4079-7>.
24. Fujitani R, Omokawa S, Tanaka Y, Shigematsu K. Comparison of the intramedullary nail and low-profile plate for unstable metacarpal neck fractures. *Journal of Orthopaedic Science*. 2012;17(4):450–456. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00776-012-0223-y>.
25. Schädel-Höpfner M, Wild M, Windolf J, Linhart W. Antegrade intramedullary splinting or percutaneous retrograde crossed pinning for displaced neck fractures of the fifth metacarpal? *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2007;127(6):435–440. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-006-0254-y>.
26. Shen K, Xu Y, Cao D, Wang Z, Cai H. Outcome of antegrade intramedullary fixation for juvenile fifth metacarpal neck fracture with titanium elastic nail. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(6):2997–3002. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4369>.

Информация об авторах

Иван Иванович Гордиенко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; травматолог-ортопед, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Анастасия Евгеньевна Слукина — студент педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: anast.slukina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3431-7813>

Софья Андреевна Шилина — ординатор кафедры детской хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: shilina-as@yandex.ru

Наталья Александровна Цап — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; детский хирург, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Information about the authors

Ivan I. Gordienko  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Orthopedic Traumatologist, Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Anastasia E. Slukina — Student of the Faculty of Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: anast.slukina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3431-7813>

Sofia A. Shilina — Resident of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: shilina-as@yandex.ru

Natalia A. Tsap — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pediatric Surgeon, Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Рукопись получена: 16 января 2024. Одобрена после рецензирования: 16 июля 2024. Принята к публикации: 30 июля 2024.

Received: 16 January 2024. Revised: 16 July 2024. Accepted: 30 July 2024.

УДК 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.43><https://elibrary.ru/GWMWIF>

Функциональные нарушения легких у курящих больных с туберкулезом легких

Никита Владимирович Чумоватов^{1✉}, Наталья Александровна Черных¹,
Оксана Геннадьевна Комиссарова^{1,2}

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

✉ Necro5412@mail.ru

Аннотация

Введение. Табакокурение широко распространено среди населения. Имеются доказательства, что эта привычка влияет на течение и эффективность лечения больных туберкулезом легких. При этом табакокурение и туберкулез являются значимыми факторами риска в развитии функциональных нарушений легких.

Цель исследования — изучить характер изменений показателей спирометрии и особенности течения туберкулезного процесса у курящих больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, в которое включено 102 больных туберкулезом легких. Пациенты разделены на две группы: 1 — курящие больные (47 человек), 2 — некурящие больные (55 человек).

Результаты. Проведенное исследование демонстрирует некоторые различия в течении туберкулезного процесса среди курящих и некурящих больных. Показано, что среди первых достоверно чаще встречаются мужчины, тогда как среди вторых — женщины ($p = 0,001$). Среди курильщиков чаще встречаются двусторонние поражения легочной ткани по сравнению с некурящими. Особый интерес вызывает структура функциональных нарушений легких среди больных. Показано, что снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) крайне тяжелой степени достоверно чаще наблюдается среди курильщиков ($p = 0,028$). При этом легкая степень встречается чаще среди некурящих ($p = 0,039$).

Обсуждение. Таким образом, важнейшей проблемой в проведении противотуберкулезного лечения среди курящих и некурящих больных являются нарушения функциональных показателей легких. В настоящее время существует необходимость поиска оптимальных подходов для предотвращения снижения функциональных показателей легких.

Заключение. Показано, что снижение функциональных показателей легких наблюдается чаще среди курящих больных. Также среди курящих чаще наблюдается респираторная симптоматика по сравнению с некурящими. В структуре клинических форм заболевания среди некурящих чаще регистрируется инфильтративный туберкулез легких. Необходимо отметить, что среди курильщиков чаще встречаются двусторонние поражения легочной ткани.

Ключевые слова: туберкулез, курение, функциональные нарушения, ОФВ₁, ФЖЕЛ

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

Соответствие принципам этики. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в обезличенной форме. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации; одобрено локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (протокол № 7/6 от 28 октября 2020 г.).

Для цитирования: Чумоватов Н. В., Черных Н. А., Комиссарова О. Г. Функциональные нарушения легких у курящих больных с туберкулезом легких // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 43–51. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.43>. EDN: <https://elibrary.ru/GWMWIF>.

Functional Lung Disorders in Smoking Patients with Pulmonary Tuberculosis

Nikita V. Chumovaton¹✉, Natalya A. Chernyh¹, Oksana G. Komissarova^{1,2}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ Necro5412@mail.ru

Abstract

Introduction. There is evidence that smoking affects the course and effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis. At the same time, tobacco smoking and pulmonary tuberculosis are significant risk factors in the development of functional lung disorders.

The purpose of the study to study the nature of changes in spirometry parameters and the peculiarities of the course of the tuberculosis process in smoking patients.

Materials and methods. A retrospective cohort study, which included 102 patients with pulmonary tuberculosis. The patients were divided into two groups: 1 — smoking patients (47 people), 2 — non-smoking patients (55 people).

Results. It is shown that men are significantly more common among the former, while women are more common among the latter ($p = 0.001$). Bilateral lung tissue lesions are more common among smokers compared to non-smokers. It is shown that a decrease in the volume of forced exhalation in the first second (OFV1) of an extremely severe degree is significantly more often observed among smokers ($p = 0.028$). At the same time, a mild degree is more common among non-smokers ($p = 0.039$).

Discussion. Thus, the most important problem among smokers and non-smokers is a violation of the functional parameters of the lungs. Currently, there is a need to find optimal approaches to prevent a decrease in lung function.

Conclusion. It has been shown that a decrease in lung function is observed more often among smoking patients. Also, respiratory symptoms and infiltrative pulmonary tuberculosis are more common among smokers compared to non-smokers.

Keywords: tuberculosis, smoking, functional disorders, FEV₁, FVC

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

Conformity with the principles of ethics. All participants in the study provided their informed consent, agreeing to participate and to have the results published in an anonymous form. The research adheres to the ethical principles outlined in the Helsinki Declaration and has been granted approval by the local ethics committee of the Central Tuberculosis Research Institute (protocol No. 7/6 dated 28 October 2020).

For citation: Chumovaton NV, Chernyh NA, Komissarova OG. Functional lung disorders in smoking patients with pulmonary tuberculosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):43–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.43>. EDN: <https://elibrary.ru/GWMWIF>.

© Чумоватов Н. В., Черных Н. А., Комиссарова О. Г., 2024

© Chumovaton N. V., Chernyh N. A., Komissarova O. G., 2024

Введение

В работе бронхолегочной системы человека существует комплекс механизмов, которые препятствуют попаданию инфекционных агентов с частицами пыли, воды и т. д., предотвращают развитие активного заболевания. Табачный дым и его компоненты имеют вещества (раздражающие, токсические), которые провоцируют раздражение бронхов, развитие воспалительного ответа, поражение микрососудистого русла, что, в свою очередь, приводит к возникновению бронхолегочных заболеваний. Длительное влияние неблагоприят-

ных факторов, таких как табакокурение и туберкулезная инфекция, приводит к снижению функции бронхолегочных механизмов. Нарушение механизмов очищения бронхов приводит к развитию бронхиальной обструкции, возрастанию риска легочной инфекции и бактериальной колонизации [1]. Туберкулезное воспаление, как правило, вызывает необратимые нарушения анатомических структур легких, что может приводить к потере функциональных показателей. Во многих странах мира среди больных туберкулезом легких наблюдается высокая распространенность табакокурения [2, 3]. В исследовании Дж. Жао и др. (англ. J. Zhao et al.) показано, что курение табака значительно снижало функциональные показатели легких и способствовало формированию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4]. Несомненно, важным фактором снижения функциональных показателей легких является развитие туберкулеза. Показано, что при этом заболевании практически у всех курящих и некурящих больных имеется наличие бронхиальной гиперреактивности [5]. При этом отказ от табакокурения и эффективное проводимое противотуберкулезное лечение способствуют нивелированию гиперреактивности бронхов к 4 месяцу лечения. Стоит отметить, что большое количество работ свидетельствует о высокой связи между туберкулезом и табакокурением [6–8]. Доказательством связи между ХОБЛ и предшествующим туберкулезом легких является то, что около половины больных имеют посттуберкулезные изменения, которые приводят к снижению функциональных показателей легких [9, 10]. Недавний метаанализ, который включал 54 исследования по изучению нарушений функциональных показателей легких, продемонстрировал, что показатели объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у больных туберкулезом снижаются на 24 % и 20 % соответственно [11]. Кроме того, отмечено, что ведущим фактором развития функциональных нарушений является регулярное поступление табачного дыма и его компонентов. Структурные повреждения легких увеличиваются с возрастанием числа эпизодов рецидива туберкулезного процесса, что может сказываться на качестве жизни больных. На современном этапе имеются убедительные доказательства риска дебюта неспецифических заболеваний легких после перенесенного туберкулезного процесса. У больных туберкулезом отмечается широкий спектр последствий легочного здоровья от бессимптомного течения до тяжелой инвалидности. Таким образом, изучение частоты встречаемости нарушений функциональных показателей легких ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) среди больных туберкулезом является актуальным направлением во фтизиатрии, в т. ч. у курящих больных.

Цель исследования — изучить характер изменений показателей спирометрии и особенности течения туберкулезного процесса у курящих больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе отдела фтизиатрии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, в которое включено 102 больных туберкулезом легких. Пациенты группы исследования в зависимости от наличия табакокурения разделены на две группы: 1 — курящие больные (47 человек); 2 — некурящие больные (55 человек).

Критерии включения в исследование: совершеннолетние больные, курильщики и больные некурящие с подтвержденным диагнозом «туберкулез легких». Критерии невключения: отсутствие данных по статусу курения в истории болезни у больных с туберкулезом легких.

Проведено детальное клиническое, рентгенологическое (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК)), лабораторное обследование каждого больного, согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания¹. Изучена частота и структура функциональных нарушений легких по данным спирометрии. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (англ. European Respiratory Society) [12], для оценки тяжести бронхиальной обструкции использовалась степень отклонения $ОФВ_1$ от должного значения:

- 1) легкая — $ОФВ_1$ 79–70 % от должного;
- 2) умеренная — $ОФВ_1$ 60–69 %;
- 3) средняя — $ОФВ_1$ 50–59 %;
- 4) тяжелая — $ОФВ_1$ 35–49 %;
- 5) крайне тяжелая — $ОФВ_1$ <35 %.

Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и возможную публикацию его результатов. Протокол этической экспертизы № 7/6 от 28.10.2020 г. утвержден локальным этическим комитетом ФГБНУ ЦНИИТ. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SigmaPlot 12.5. Анализировались количественные и качественные признаки. В связи с тем, что вид распределения количественных данных изучаемой совокупности был непараметрическим, рассчитывались медиана (англ. Median) и нижний и верхний квартили — $Me [Q_1; Q_3]$; для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U -критерий Манна — Уитни; статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$. Анализ различия групп по частоте встречаемости качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности с применением χ^2 -критерия; при малом размере выборки в таблицах сопряженных признаков (частоте менее 5) использовался точный критерий Фишера (F).

Результаты

Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Половая и возрастная структура больных

Показатель	Группа 1 ($n = 47$)		Группа 2 ($n = 55$)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Количество, абс. (%)	40 (85,1)	7 (14,9)	20 (36,4)	35 (63,6)
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$	43,0 [34,5; 53,5]	33,0 [30,0; 39,0]	37,5 [30,0; 47,5]	29,0 [26,0; 36,0]

Данные из табл. 1 демонстрируют, что в группе курящих больных достоверно чаще встречались мужчины (85,1 %), доля женщин составила 14,9 % ($p = 0,001$). В группе некурящих наблюдалось преобладание женщин (63,6 %), доля мужчин — 36,4 %. Стоит отметить, что больные в группах исследования были лицами молодого трудоспособного возраста (18–40 лет).

Респираторные жалобы (кашель, выделение мокроты, одышка) достоверно чаще наблюдались среди курящих больных: 34 (72,3 %) и 26 (47,3 %) человек в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,018$). При анализе характера туберкулезного процесса значимых различий не выявлено (табл. 2).

¹ Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во фтизиатров ; Ассоц. фтизиатров. URL: <https://clck.ru/3CNYJ9> (дата обращения: 25.04.2024).

Таблица 2

Распределение больных по характеру туберкулезного процесса, абс. (%)

Характер туберкулезного процесса	Группа 1 (n = 47)	Группа 2 (n = 55)	p
Впервые выявленные случаи	10 (21,3)	22 (40,0)	0,069
Ранее леченные случаи	20 (42,5)	23 (41,8)	0,540
Рецидивы	17 (36,2)	10 (18,2)	0,068

По данным МСКТ ОГК, абсолютные показатели распространенности туберкулезного процесса одинаковы в обеих группах: 41/47 (87,2 %) и 41/55 (74,5 %) в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,174$). Однако обращает на себя внимание то, что значительно чаще в группе 1 встречались двусторонние поражения легочной ткани: 22 случая (46,8 %) против 9 (16,3 %) соответственно ($p = 0,002$). Структура клинических форм туберкулезного процесса представлена в табл. 3.

Таблица 3

Структура клинических форм туберкулеза легких в группах исследования, абс. (%)

Клиническая форма	Группа 1 (n = 47)	Группа 2 (n = 55)	p
Инфильтративный	6 (12,7)	23 (41,8)	<0,001*
Диссеминированный	3 (6,4)	0 (0)	0,090†
Фиброзно-кавернозный	17 (36,2)	13 (23,6)	0,243*
Цирротический	7 (14,8)	6 (10,9)	0,761*
Очаговый	2 (4,3)	0 (0)	0,209†
Туберкулемы	11 (23,4)	11 (20,0)	0,861*
Казеозная пневмония	1 (2,2)	2 (3,7)	1,000†

Примечания: * уровень значимости по χ^2 -критерию; † уровень значимости по F-критерию.

Представленные в табл. 3 данные демонстрируют, что инфильтративный туберкулез легких значительно чаще встречался в группе некурящих: 12,7 % против 41,8 % ($p < 0,001$). Встречаемость других клинических форм туберкулеза легких существенно не различалась.

По таким характеристикам туберкулезного процесса, как наличие полостей распада и бактериовыделения, спектр лекарственной устойчивости возбудителя, существенных различий не выявлено (табл. 4.).

Таблица 4

Распределение больных по характеристикам туберкулезного процесса, абс. (%)

Характеристика туберкулезного процесса	Группа 1 (n = 47)	Группа 2 (n = 55)	p
Полости распада	32 (68,0)	34 (61,8)	0,651
Бактериовыделение	32 (68,0)	37 (67,3)	0,901
Лекарственная устойчивость возбудителя:			
лекарственная чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам	21 (44,7)	25 (45,5)	0,903
лекарственная устойчивость к изониазиду	2 (4,3)	4 (7,3)	0,823
множественная и претирирая лекарственная устойчивость	24 (51,0)	26 (47,2)	0,855

Статистически значимых различий по режимам противотуберкулезного лечения, проводимых в группах, также не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Распределение больных по режимам противотуберкулезного лечения, абс. (%)

Режим	Группа 1 (<i>n</i> = 47)	Группа 2 (<i>n</i> = 55)	<i>p</i>
Лекарственно-чувствительный туберкулез	17 (36,2)	23 (41,8)	0,705
Лекарственно-устойчивый к изониазиду туберкулез	1 (2,1)	2 (3,7)	0,890
Туберкулез с множественной и преширо- кой лекарственной устойчивостью	25 (53,2)	27 (49,0)	0,830

Оценка функциональных нарушений легких в группах больных проводилась с помощью спирометрии и представлена в табл. 6 и 7.

Таблица 6

Частота снижения показателя ОФВ₁ в группах наблюдения, абс. (%)

Снижение ОФВ ₁	Группа 1 (<i>n</i> = 47)	Группа 2 (<i>n</i> = 55)	<i>p</i>
Общее количество	23 (48,9)	15 (27,3)	0,040*
Легкая степень	2 (8,7)	6 (40,0)	0,039†
Умеренная степень	3 (13,0)	5 (33,3)	0,223†
Средняя степень	7 (30,4)	1 (6,7)	0,114†
Тяжелая степень	2 (8,7)	2 (13,3)	1,000†
Крайне тяжелая степень	9 (39,2)	1 (6,7)	0,028†

Примечания: * уровень значимости по χ^2 -критерию; † уровень значимости по *F*-критерию.

Как видно из табл. 6, в группе курильщиков достоверно чаще встречалось снижение показателя ОФВ₁ по сравнению с некурящими ($p = 0,040$). При анализе степени снижения показателя ОФВ₁ отмечается более частая встречаемость легкой степени в группе некурящих ($p = 0,039$). Умеренная степень снижения показателя ОФВ₁ в группах исследования достоверно не различалась ($p = 0,223$). Однако установлено, что снижение показателя ОФВ₁ крайне тяжелой степени достоверно чаще наблюдалось среди курящих больных — 39,2 % и 6,7 % в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,028$).

Таблица 7

Частота снижения показателя ФЖЕЛ в группах наблюдения, абс. (%)

Снижение ФЖЕЛ	Группа 1 (<i>n</i> = 47)	Группа 2 (<i>n</i> = 55)	<i>p</i> (χ^2)
ФЖЕЛ <80 %	20 (42,5)	12 (21,8)	0,042
ФЖЕЛ >80 %	27 (57,5)	43 (78,2)	0,042

Как видно из табл. 7, в группе курильщиков достоверно чаще наблюдалось снижение показателя ФЖЕЛ по сравнению с некурящими ($p = 0,042$).

Таким образом, снижение функциональных показателей легких (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) значительно чаще встречается именно среди курящих больных туберкулезом.

Обсуждение

Важнейшей проблемой в работе противотуберкулезной службы является рост заболеваемости туберкулезом за последние годы. Активное табакокурение также имеет широкую

распространенность среди населения, в т. ч. среди больных туберкулезом легких¹. Доказано, что табакокурение входит в пятерку наиболее значимых факторов риска развития и более тяжелого течения туберкулеза легких. В большом количестве исследований выявлена взаимосвязь табакокурения и этого заболевания [13–15]. Стоит отметить, что имеются результаты неудачного противотуберкулезного лечения среди курящих больных, что приводило к высокому риску рецидива специфического процесса [16, 17]. Также большое количество исследований свидетельствует о широкой распространенности функциональных нарушений легких при развитии туберкулеза легких и активном потреблении табака. Однако этой проблеме в настоящее время уделяется недостаточное внимание. Знаковое исследование здоровья легких между 1986 и 1994 гг., включавшее почти 6 000 испытуемых, показало, что у бросивших курить через 1 год улучшилась функция легких [18]. Бронхообструктивные нарушения, которые влияют на эффективность проводимого лечения и развитие нежелательных побочных реакций, широко распространены среди больных туберкулезом легких [19–21]. Полученные данные демонстрируют, что перенесенный туберкулез легких тесно связан с формированием ХОБЛ в дальнейшем. Также имеются сообщения, что течение туберкулеза легких в сочетании с бронхообструкцией протекает с более выраженной симптоматикой: частым развитием полостей распада и наличием бактериовыделения [22, 23]. Учитывая нарастание заболеваемости туберкулезом во всем мире за последние годы и широкое распространение потребления табака, изучение частоты встречаемости снижения показателей спирометрии (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) является актуальным направлением.

Проведенное исследование демонстрирует некоторые различия в течении туберкулезного процесса среди курящих и некурящих больных. Показано, что среди курящих больных с туберкулезом легких достоверно чаще встречаются мужчины по сравнению с некурящими. Также среди курящих больных чаще наблюдается респираторная симптоматика (кашель, выделение мокроты, одышка) по сравнению с некурящими. При изучении структуры клинических форм туберкулеза легких в обеих группах мы не получили существенных различий, однако достоверно чаще среди некурящих регистрировался инфильтративный вид этого заболевания. Обращает на себя внимание, что среди курильщиков чаще встречаются двусторонние поражения легочной ткани по сравнению с некурящими. При этом при анализе наличия бактериовыделения и полостей распада в легочной ткани существенных отличий мы не получили. Особый интерес вызывает структура функциональных нарушений легких среди курящих и некурящих больных. Показано, что снижение ОФВ₁ крайне тяжелой степени достоверно чаще наблюдается среди курильщиков, легкая степень встречается среди некурящих больных.

Таким образом, важнейшей проблемой в течении и проведении противотуберкулезного лечения среди курящих и некурящих больных являются нарушения функциональных показателей легких (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). В настоящее время существует необходимость поиска оптимальных подходов для предотвращения снижения функциональных показателей легких. Это направление может способствовать повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких, показатели которого сохраняются на низком уровне в последние годы.

Заключение

Туберкулез легких и курение табака может способствовать снижению функциональных показателей легких, что приводит к ухудшению качества жизни больных. Показано,

¹ Global Tuberculosis Report 2018. Geneva : World Health Organization, 2018. X, 265 p. URL: <https://clck.ru/3CNZMg> (date of access: 08.04.2024).

что снижение функциональных показателей легких, респираторная симптоматика (кашель, выделение мокроты, одышка) и двусторонние поражения легочной ткани наблюдаются чаще среди курящих больных туберкулезом легких по сравнению с некурящими.

Список источников | References

1. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(5):571–577. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI15217>.
2. Wessels J, Walsh CM, Nel M. Smoking habits and alcohol use of patients with tuberculosis at Standerton Tuberculosis Specialised Hospital, Mpumalanga, South Africa. *Health SA Gesondheid*. 2019;8(24):1146. DOI: <https://doi.org/10.4102/hsag.v24i0.1146>.
3. Chan ED, Keane J, Iseman MD. Should cigarette smoke exposure be a criterion to treat latent tuberculous infection? *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2010;182(8):990–992. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0861ED>.
4. Zhao J, Li M, Chen J, Wu X, Ning Q, Zhao J, et al. Smoking status and gene susceptibility play important roles in the development of chronic obstructive pulmonary disease and lung function decline: A population-based prospective study. *Medicine*. 2017;96(25):e7283. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007283>.
5. Chumovatonov NV, Sakharova GM, Antonov NS, Chernyh NA, Ergeshov AE. Impairment of bronchial patency in pulmonary tuberculosis and tobacco smoking. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):72–80. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mvujbr>.
6. Gambhir HS, Kaushik RM, Kaushik R, Sindhwani G. Tobacco smoking-associated risk for tuberculosis: A case-control study. *International Health*. 2010;2(3):216–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inhe.2010.07.001>.
7. den Boon S, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Bateman ED, Lombard CJ, et al. Association between smoking and tuberculosis infection: A population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax*. 2005;60(7):555–557. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030924>.
8. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: A qualitative systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(10):1049–1061. PMID: <https://pubmed.gov/17945060>.
9. Khosa C, Bhatt N, Massango I, Azam K, Saathoff E, Bakuli A, et al. Development of chronic lung impairment in Mozambican TB patients and associated risks. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;20(1):127. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1167-1>.
10. Meghji J, Lesosky M, Joekes E, Banda P, Rylance J, Gordon S, et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: A prospective cohort study. *Thorax*. 2020;75(3):269–278. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213808>.
11. Ivanova O, Hoffmann VS, Lange C, Hoelscher M, Rachow A. Post-tuberculosis lung impairment: Systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people. *European Respiratory Review*. 2023;32(168):220221. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0221-2022>.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948–968. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
13. Hassmiller KM. The association between smoking and tuberculosis. *Salud Publica de Mexico*. 2006;48(1):201–216. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0036-36342006000700024>.
14. Smith GS, Van Den Eeden SK, Baxter R, Shan J, Van Rie A, Herring AH, et al. Cigarette smoking and pulmonary tuberculosis in Northern California. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2015;69(6):568–573. DOI: <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204292>.
15. Wang EY, Arrazola RA, Mathema B, Ahluwalia IB, Mase SR. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(2):170–175. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0002>.
16. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:873–887. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S164596>.
17. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2007;4(1):e20. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020>.
18. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study*. *JAMA*. 1994;272(19):1497–1505. PMID: <https://pubmed.gov/7966841>.

19. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim J, Muino A, Lopez M, et al.; Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: Evidence from the PLATINO study in Latin America. *European Respiratory Journal*. 2017;30(6):1180–1185. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>.
20. Vlzel A, Vlzel I, Gizatullina E. Pneumonia in COPD patients receiving inhaled glucocorticosteroids. *Vrach*. 2017;(2):17–23. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yicfev>.
21. Yablonskii PK, Galkin VB, Shulgina MV, Vizel AA. Tuberculosis in Russia: Its history and its status today. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(4):372–376. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0926OE>.
22. Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E, Aydogan S. The role of tuberculosis in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:323–329. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S116086>.
23. Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42(5):374–385. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>.

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>

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>

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>

Information about the authors

Nikita V. Chumovатов — Candidate of Sciences (Medicine), Junior Researcher of the Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Natalya A. Chernyh — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

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 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>

Рукопись получена: 15 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 29 июня 2024. Принята к публикации: 30 июля 2024..

Received: 15 April 2024. Revised: 29 June 2024. Accepted: 30 July 2024.

УДК 616-002.2

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.52>

<https://elibrary.ru/MWEWYN>



Нарушения цитокинового статуса и их роль в патогенезе хронического абактериального простатита невоспалительной природы

Андрей Сергеевич Соловьёв¹, Магомед Исламович Азизов^{2✉},
Дмитрий Николаевич Щедров^{1,3}, Сергей Алексеевич Жигалов¹,
Христина Александровна Соколова¹, Игорь Сергеевич Шорманов¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Клиническая больница № 9, Ярославль, Россия

³ Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия

✉ azizov.m.i@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Несмотря на продолжительную историю изучения хронического абактериального простатита (ХАП) невоспалительной природы, это заболевание остается непонятным с точки зрения доказанных этиологических факторов и патогенетических механизмов. Последние исследования трактуют его как нозологию, в основе которой лежат нарушения гомеостаза на разных уровнях, с повреждающим воздействием, направленным в сторону простаты. Основная роль в патогенезе принадлежит цитокиновому асептическому воспалению и перекисному окислению липидов, происходящих в условиях скомпрометированной антиоксидантной защиты.

Цель исследования — изучить особенности цитокинового статуса при экспериментальном воспроизведении моделей ХАП невоспалительной природы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 100 особях самцов белых крыс, 25 из которых составили контрольную группу, а оставшиеся животные разделены на 3 равные группы для выполнения опытов по созданию различных моделей ХАП и системного хронического стресса. По окончании эксперимента произведен забор крови и удалена простата, из которой получен гомогенат. Субстраты использовали для определения уровней про- и противовоспалительных цитокинов.

Результаты. В изолированной модели ХАП категории IIIВ выявлены нарушения цитокинового обмена не только в ткани предстательной железы (в большей степени), но и на системном уровне (в меньшей степени). Модель системного иммобилизационного стресса доказала его возможность запускать в ткани предстательной железы нарушения обмена цитокинов, характерные для ХАП IIIВ. Наиболее тяжелые нарушения гомеостаза на системном и локальном уровнях наблюдались в серии опытов, в рамках которых моделировался как системный стресс, так и локальная модель ХАП.

Заключение. В патогенезе ХАП IIIВ одну из ключевых ролей играет цитокиновый дисбаланс. При этом системные и органные нарушения обмена цитокинов взаимодействуют между собой и при определенных обстоятельствах способны усугублять повреждающее действие друг друга.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, патогенез, эксперимент, цитокины, оксидативный стресс, системный и локальный гомеостаз

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

Соответствие принципам этики. Исследования одобрены локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 19 от 26 октября 2017 г.).

Для цитирования: Патогенетические особенности хронического абактериального простатита невоспалительной природы / А. С. Соловьёв, М. И. Азизов, Д. Н. Щедров [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 52–62. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.52>. EDN: <https://elibrary.ru/MWEWYN>.

Cytokine Status Disorders and Their Role in the Pathogenesis of Chronic Abacterial Prostatitis of Non-Inflammatory Nature

Andrey S. Solovyov¹, Magomed I. Azizov^{2✉}, Dmitry N. Shchedrov^{1,3},
Sergey A. Zhigalov¹, Christina A. Sokolova¹, Igor S. Shormanov¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Clinical Hospital No. 9, Yaroslavl, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

✉ azizov. m.i@gmail.com

Abstract

Relevance. Chronic abacterial prostatitis (CAP) of a non-inflammatory nature remains a complex disease in terms of proven etiological factors and pathogenetic mechanisms. Recent studies define it as a nosology based on homeostasis disorders with damaging effects directed towards the prostate. Pathogenetically, this is cytokine aseptic inflammation and lipid peroxidation, which occurs under conditions of compromised antioxidant protection.

Objective — to study the cytokine status in the experimental reproduction of non-inflammatory CAP models.

Materials and methods. 100 male white rats were studied, 25 formed a control group, and the remaining ones were divided into 3 equal groups for experiments on creating various models of CAP and systemic chronic stress. At the end of the experiment, blood was taken and the prostate was removed to obtain a homogenate. The substrates were used to determine pro- and anti-inflammatory cytokines.

Results. In the isolated CAP model of category IIIB, cytokine disorders were detected in prostate tissue (to a greater extent), and at the systemic level (to a lesser extent). The model of systemic immobilization stress proved the possibility of triggering cytokine disorders in prostate tissue characteristic of CAP IIIB. Severe homeostasis disorders at the systemic and local levels were observed in experiments where both systemic stress and the local CAP model were modeled.

Conclusion. Cytokine imbalance plays a key role in the pathogenesis of CAP IIIB. At the same time, systemic and organ cytokine disorders interact with each other and, under certain circumstances, aggravate the damaging effect of each other.

Keywords: chronic abacterial prostatitis, pathogenesis, experiment, cytokines, oxidative stress, systemic and local homeostasis

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

Conformity with the principles of ethics. The studies were approved by the Local Ethics Committee of the Yaroslavl State Medical University (protocol No. 19 dated 26 October 2017).

For citation: Solovyov AS, Azizov MI, Shchedrov DN, Zhigalov SA, Sokolova CA, Shormanov IS. Cytokine status disorders and their role in the pathogenesis of chronic abacterial prostatitis of non-inflammatory nature. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):52–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.52>. EDN: <https://elibrary.ru/MWEWYN>.

© Соловьёв А. С., Азизов М. И., Щедров Д. Н., Жигалов С. А., Соколова Х. А., Шорманов И. С., 2024

© Solovyov A. S., Azizov M. I., Shchedrov D. N., Zhigalov S. A., Sokolova C. A., Shormanov I. S., 2024

Введение

Хронический простатит — одно из наиболее часто диагностируемых урологических заболеваний у мужчин независимо от возраста, которое может протекать в двух клинико-лабораторных вариантах: в виде инфекционного (бактериального) простатита, частота которого в структуре всех форм простатита не превышает 5–8 %, и неинфекционного (абактериального) простатита (ХАП), встречающегося в 90 % случаев. Последний, в свою

очередь, может иметь воспалительную (ХАП категории IIIA) или невоспалительную (ХАП категории IIIB) природу [1–3].

Невоспалительная форма ХАП является наиболее сложным в диагностическом отношении вариантом последнего и в настоящее время рассматривается большинством исследователей как диагноз исключения [4, 5]. Не меньшие проблемы вызывают вопросы, касающиеся выбора способов лечения рассматриваемой патологии, которые к настоящему времени не регламентированы действующими клиническими рекомендациями [6].

Кроме того, несмотря на продолжительную историю изучения ХАП IIIB, сегодня эта нозология остается невыясненной с точки зрения доказанных этиологических факторов и патогенетических механизмов [7, 8].

Исследования последнего десятилетия трактуют невоспалительный вариант хронического простатита как нозологию, лежащую на границе ряда медицинских и биологических специальностей, в основе которой лежат множественные нарушения гомеостаза на разных уровнях, имеющие вектор повреждающего воздействия, направленный в сторону простаты¹ [9]. Кроме того, появляется все больше работ (как клинического, так и экспериментального плана), доказывающих, что гомеостатические расстройства простатического и органического уровней, лежащие в основе заболевания, могут взаимно отягощать друг друга [10–12]. Наиболее точно эта концепция отражена в теории Дж. К. Никеля (*англ.* J. C. Nickel), которая трактует заболевание как мультипричинную цепочку патологических процессов, которые инициируются любым агентом и приводят к возникновению простатического болевого синдрома [13].

Интегративная оценка результатов исследований российских и зарубежных авторов позволяет сделать вывод о том, что в патогенезе ХАП IIIB основная роль принадлежит цитокиновому асептическому воспалению и перекисному окислению липидов, происходящим в условиях скомпрометированной антиоксидантной защиты на разных уровнях [14–16]. С точки зрения современной патофизиологии эти факторы являются частными механизмами более общего универсального патогенетического фактора — оксидативного стресса² [17].

Следует отметить, что нарушениям цитокинового и оксидативного балансов при ХАП IIIB посвящено немало исследований, однако корреляции между системными и органными нарушениями этих составляющих гомеостаза и сегодня остаются малопонятными [18]. При этом нарушения обменных процессов в простате и организме в целом, приводящие к возникновению заболевания, определенно связаны между собой и способны изменять интенсивность друг друга [19]. Принимая во внимание концепцию мультипричинного каскада, при обследовании пациентов и назначении лечения этой формы хронического простатита возникает необходимость в применении системного подхода, учитывающего все звенья системного и органного патогенеза.

Цель работы — изучить особенности цитокинового статуса при экспериментальном воспроизведении моделей ХАП невоспалительной природы.

¹ Белоусов И. И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д., 2014. 47 с. EDN: <https://elibrary.ru/zpeqor>; Кузнецкий Ю. Я. Синдром хронической тазовой боли при хроническом простатите — патогенез, диагностика и лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 42 с.

² Голубчиков В. А., Краевой К. А., Перепелица А. Х. Особенности иммунного статуса при хроническом простатите // Пленум правления Российского общества урологов. М., 1998. С. 173–174.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 100 половозрелых особях самцов белых крыс массой тела 180–250 г. 25 особей составили контрольную группу, результаты исследования крови и препаратов простаты этих животных использованы для получения референсных значений. Остальные животные разделены на 3 группы по 25 особей, на которых выполнено три серии опытов.

Первая серия опытов выполнена на животных (группа 1), у которых в эксперименте создавали модель ХАП, формировавшегося в течение 3 месяцев. По окончании этого периода производили забор крови из каудальной вены, крыс выводили из эксперимента путем декапитации под внутривенным введением этаминала натрия (4 мг/100 г массы тела). Затем у животных удалялась простата, из которой получали гомогенат¹. Последний вместе с полученной ранее кровью использовали для последующих биохимических исследований. Целью настоящего этапа эксперимента явилось изучение особенностей локальных изменений в ткани предстательной железы при ХАП и возможностей локальной модели заболевания выступать в роли потенциального индуктора системных нарушений гомеостаза.

Во второй серии опытов у экспериментальных животных (группа 2) выполнялось лабораторное моделирование хронического системного стресса по методу иммобилизации в течение 1 месяца при интактной предстательной железе. В дальнейшем животные также выводились из эксперимента с забором периферической крови и ткани простаты. Целью второго этапа экспериментального исследования явилось изучение возможностей системной модели хронического стресса выступать в роли индуктора локальных нарушений гомеостаза, характерных для ХАП, в исходно неповрежденной предстательной железе.

Третья серия опытов выполнена на животных (группа 3), у которых сначала создавалась экспериментальная модель ХАП в течение 3 месяцев, а затем (следующий месяц) — модель хронического стресса. Спустя 4 месяца животные группы 3 также выводились из эксперимента с забором периферической крови и ткани простаты. Целью третьего этапа эксперимента явилось изучение возможных патогенетических взаимосвязей и взаимовлияний между локальными и системными нарушениями гомеостаза при ХАП.

Для создания лабораторной модели системного хронического стресса применяли методику моделирования иммобилизационного стресса по И. А. Коломейцевой (1988)².

Моделирование ХАП воспроизводилось по модели Б. В. Алёшина (1977) путем прошивания простаты лабораторной крысы шелковой лигатурой через надлонный доступ [20].

Цитокиновый статус оценивали с помощью определения уровней провоспалительного (интерлейкина 8, ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина (интерлейкина 10, ИЛ-10) в плазме крови и гомогенате предстательной железы путем иммуноферментного анализа (ИФА). В настоящем исследовании применялись тест-системы фирмы BioSource (Бельгия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием описательной и сравнительной статистики. Готовые результаты эксперимента заносились в персональный компьютер на базе Microsoft Excel 2007, а также Statistica 6.0. Для интерпретации межгрупповых различий показателей признаков с непрерывным распределением использовался *t*-критерий Стьюдента. Пограничный уровень значимости нулевой гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) был принят за 0,05. Средние

¹ Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Основы гистологической техники. СПб. : СпецЛит, 2010. 95 с. EDN: <https://elibrary.ru/rttusb>.

² Коломейцева И. А. Экспериментальные неврозы и их фармакологическая терапия. М. : Наука, 1988.

значения представлены в виде арифметического среднего (*англ.* Mean, M) и стандартного отклонения (*англ.* Standard Deviation) — M (SD).

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (*англ.* European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (*англ.* Federation of European Laboratory Animal Science Associations) и Международным советом по науке о лабораторных животных (*англ.* International Council for Laboratory Animal Science; Страсбург, 1986). Исследования одобрены локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 19 от 26 октября 2017 г.).

Результаты

Результаты определения показателей цитокинового статуса представлены в таблице.

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови
и ткани простаты экспериментальных животных, M (SD)

Цитокины	Контроль (n = 25)	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)	Группа 3 (n = 25)
Плазма крови, пг/мл				
ИЛ-8	–15,6 (1,1)*	–16,2 (1,3)**	–20,2 (2,2)*	–35,0 (6,2)*†
ИЛ-10	–203,3 (13,1)*	–206,8 (2,2)**	–237,3 (5,1)*†	–212,3 (4,2)*†
Ткань простаты, пг/мг				
ИЛ-8	–12,1 (1,7)*	–17,9 (2,3)*†	–19,5 (3,4)*†	–34,8 (6,5)*†
ИЛ-10	–22,7 (2,4)*	–26,4 (3,3)†	–29,6 (4,7)*†	–16,7 (1,4)*†

Примечания. * различия достоверны при сравнении с контролем ($p < 0,05$). † различия достоверны при сравнении в исследуемых группах ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных демонстрирует, что уровень цитокинов в группах претерпевал существенные изменения, но при этом наблюдались существенные различия динамики про- и противовоспалительных цитокинов как в простате, так и в крови.

У животных группы 1 наиболее выраженные достоверные изменения цитокинового баланса происходили непосредственно в ткани предстательной железы ($p < 0,05$), при этом изменения системного обмена цитокинов достоверно не отличались от тех же показателей в контроле ($p > 0,05$), но были менее выраженными, чем в группах 2 и 3 ($p < 0,05$).

У животных группы 2 (в модели хронического стресса) зафиксирован достоверный подъем в крови показателей провоспалительного ИЛ-8 на 28,5 % и противовоспалительного ИЛ-10 на 15,9 % в сравнении с контролем ($p < 0,05$), что явилось отражением сбалансированной адаптационно-приспособительной реакции стресс-индуцированного системного асептического воспаления цитокинового генеза. Этот подъем показателей ИЛ-8 и ИЛ-10 в рассматриваемой группе животных с первично здоровой предстательной железой, носило компенсированный физиологический характер, т. к. одновременно с повышением уровня провоспалительных цитокинов происходило гармоничное увеличение уровня противовоспалительных цитокинов в плазме крови без нарушений системного цитокинового баланса.

При этом стресс-индуцированное системное хроническое асептическое воспаление закономерно развивалось и у животных группы 3 с предварительно созданной моделью ХАП,

но динамика плазменных уровней цитокинов у них отличалась от этого показателя как у животных групп 1 и 2, так и группы контроля. Различия заключались в том, что хронический стресс у животных группы 3 вызывал более значимое повышение уровня ИЛ-8 в плазме крови, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,05$). В результате увеличение в крови животных группы 3 уровня провоспалительного ИЛ-8 по сравнению с животными группы 2 составило 77,0 %, контролем — 127,0 % (или в 2,2 раза) ($p < 0,05$). Таким образом, хроническое асептическое воспаление, обусловленное хроническим стрессом, у животных с моделью длительно существующего хронического простатита носило чрезмерный характер. Подобная гиперергия является результатом того, что хроническое воспаление в предстательной железе способно инициировать системную воспалительную реакцию.

Показатель противовоспалительного ИЛ-10 в плазме крови крыс группы 3 в сравнении с группой контроля был выше только на 5,7 %, относительно группы 2 — понижался на 1,3 % ($p < 0,05$), что говорит о функциональной недостаточности системного противовоспалительного звена системы цитокинов при ХАП.

Одновременно в изучаемых моделях выявлялись различной степени выраженности и направленности локальные нарушения обмена цитокинов, причем в широком диапазоне колебаний их абсолютных значений. Изучение динамики показателей внутрипростатической концентрации цитокинов позволило выявить следующие особенности.

В ткани простаты наименее выраженные нарушения обмена цитокинов выявлялись у животных группы 1. В группе 2 сбалансированное физиологически оправданное усиление активности системных про- и противовоспалительных реакций на фоне хронического стресса сопровождалось практически такими же сбалансированными изменениями обмена цитокинов в ткани предстательной железы: от исходного показателя группы контроля уровень ИЛ-8 повышался на 64,7 %, ИЛ-10 — на 31,0 % ($p < 0,05$). В противоположность этому у животных группы 3 в предстательной железе выявлялись признаки тяжелых нарушений локального цитокинового баланса, которые проявлялись тем, что значения ИЛ-8 в ткани простаты лабораторных животных этой группы достоверно увеличился фактически в 2 раза (95 %) по отношению к аналогичным показателям группы 1, почти в 3 раза (197 %) — к контролю ($p < 0,05$). При этом уровень ИЛ-10 в гомогенате простаты не только не вырастал, но даже достоверно уменьшался на 25,5 % от уровня группы контроля, на 42,5 % — группы 2 ($p < 0,05$), что свидетельствовало об истощении локальной противовоспалительной цитокин-опосредованной системы защиты предстательной железы при длительно протекающем ХАП.

Обсуждение

Полученные нами данные о роли цитокинового дисбаланса согласуются с выводами, к которым пришли другие исследователи, о том, что в основе патогенеза многих воспалительных заболеваний, в т.ч. хронического простатита, лежит каскад патологических иммунных цитокин-опосредованных реакций. Известно, что предстательная железа способна вырабатывать активный иммунный ответ [21]. При этом нейтрофилы являются первыми иммунокомпетентными клетками, мигрирующими в очаг воспаления, а активированные мононуклеарные фагоциты являются основными клетками, секретирующими воспалительные эффекторные молекулы. Помимо нейтрофилов способностью секретировать цитокины обладают почти все типы клеток: лимфоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, адипоциты и другие [22]. Важным фактором,

определяющим вектор развития заболевания, является баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Его соблюдение обеспечивает наиболее гибкие адаптационные реакции на системном и органном уровнях, а также течение воспалительного процесса в пределах физиологически необходимых границ, в противном случае системная или локальная воспалительные реакции становятся патологическими и склонными к длительному сохранению и прогрессированию¹. Таким образом, персистенция и прогрессирование хронического асептического воспаления в ткани предстательной железы, выраженность альтеративно-деструктивных и регенеративных изменений, а также степень манифестации его клинических проявлений во многом зависят от поддержания динамического баланса про- и противовоспалительных цитокинов [23]. Роль цитокинового дисбаланса в патогенезе хронического простатита категории IIIВ выяснена как на экспериментальных лабораторных моделях хронического простатита [24], так и в многочисленных клинических исследованиях, показавших, что воспаление в простате увеличивает продукцию различных провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, вызывают экспрессию других активных молекул, главным образом хемокинов, привлекающих нейтрофилы в область воспаления [25, 26].

В связи с этим, по мнению некоторых авторов, снижение содержания противовоспалительных цитокинов в секрете предстательной железы на этом фоне может объяснить возникновение болей у больных хроническим простатитом [27]. У пациентов с рассматриваемым заболеванием категории IIIВ некоторыми исследователями обнаруживаются более высокие средние уровни провоспалительных цитокинов в секрете простаты по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин [28]. Согласно Ж.-Г. Дуану и др. (англ. Z.-G. Duan et al.; 2005), при ХАП IIIВ имеет место выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в секрете предстательной железы, который характеризовался достоверно более высоким уровнем провоспалительного ИЛ-8 на фоне более низкого уровня противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой [29].

По мнению Р. А. Садретдинова и др. (2015) уровень ИЛ-8 в эякуляте соматически здоровых мужчин был достоверно ниже, чем у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом, но при бактериальной форме заболевания содержание ИЛ-8 было в 2,5 раза выше, чем при хроническом простатите категории III В. Уровень ИЛ-8 в крови больных с последним снижался в фазу ремиссии, но оставался статистически значимо выше, чем в группах соматически здоровых и больных бактериальным простатитом после лечения. Авторы предлагают определение ИЛ-8 в эякуляте как показатель активности воспалительного процесса в простате [30].

Похожие результаты иммунологических исследований получены в работах и других российских и зарубежных авторов [31–35]. Данные свидетельствуют о выраженном дисбалансе цитокинов в дериватах простаты у больных ХАП и том, что цитокин-опосредованные иммунновоспалительные реакции играют исключительно важную патогенетическую роль как в индукции, так и поддержании, а также потенциальном прогрессировании хронического асептического воспаления, представляющего ключевую патоморфологическую характеристику ХАП.

Выполненное нами экспериментальное исследование по моделированию ХАП позволило выявить двусторонние патогенетические связи между нарушениями гомеостаза систем-

¹ Ярилин А. А. Основы иммунологии : учебник. М. : Медицина, 1999. 608 с. URL: <https://clck.ru/3CVzUy> (дата обращения: 10.01.2024) ; Литвицкий П. Ф. Патифизиология : учебник. 2-е изд., испр. и доп. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. Т. 1. 752 с. URL: <https://clck.ru/3CVzak> (дата обращения: 10.01.2024).

ного и органного уровней, имеющиеся при рассматриваемом заболевании. Моделирование только ХАП в группе 1 показало, что наряду с преимущественно локальными изменениями цитокинового баланса при нем закономерно развиваются аналогичные нарушения на системном уровне, выраженные в меньшей степени, чем локальные.

В экспериментальной модели системного стресса у животных с исходно интактной предстательной железой установлено, что под влиянием системного стресса в системном кровотоке и ткани предстательной железы закономерно развивались адаптационно-направленные реакции цитокинового характера как проявления физиологической адаптационной реактивности.

Эта же серия опытов позволила сделать еще два важных вывода. Здоровая предстательная железа характеризовалась высокой степенью природной устойчивости к стресс-индуцированным патологическим системным воздействиям, которые одновременно проявлялись и в ней, но протекали как физиологически необходимые процессы, направленные на поддержание необходимого предстательной железе метаболического гомеостаза.

Кроме того, при здоровой предстательной железе не наблюдались достоверно избыточные реакции цитокинового характера в системном кровотоке, которые следовало бы уже рассматривать как проявления не физиологического, а патологического окислительного стресса. Иными словами, при воздействии любого стрессорного фактора в отсутствие патологического процесса в органах и тканях, очевидно, до определенного времени не наблюдается известный феномен взаимного отягощения патологий. Подтверждением этого вывода стали результаты третьей серии опытов, в которой воздействию системного стресса подвергались животные с поврежденной простатой. Для комбинированной модели был характерен прогрессирующий дисбаланс протекающих прежде всего в предстательной железе цитокиновых реакций, которые функционировали на грани своего физиологического предела, предопределяя достоверное снижение природной резистентности предстательной железы, пораженной хроническим воспалительным процессом, к влияниям любого системного стресса.

Таким образом, наши исследования показали, что интактная предстательная железа даже в условиях системного окислительного стресса, индуцирующего системную цитокиновую воспалительную реакцию, имеет некоторый достаточный резерв системы локальной антицитокиновой защиты. Это позволяет ей адекватно реагировать на системные изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов и противостоять таким образом агрессии системного изменения гомеостаза.

Однако в модели длительно протекающего ХАП непосредственная связь между системными и локальными факторами стрессорной агрессии так отчетливо, как при ранних стадиях заболевания, уже не наблюдалась. В этих условиях асептический воспалительный процесс в предстательной железе становился автономным и практически не зависящим от влияния системных нарушений цитокинового баланса. Адекватность протекания локальных цитокиновых защитно-компенсаторных реакций в железе утрачивалась, ранее физиологические реакции уже приобретали характер патологических, деструктивно ориентированных, отражением которых стали выявленные нарушения локального цитокинового статуса, проявлявшиеся в достоверном подъеме показателя провоспалительного ИЛ-8 на фоне одновременного дефицита противовоспалительного ИЛ-10 в гомогенатах простаты ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, в патогенезе ХАП невоспалительной природы одну из ключевых ролей играет цитокиновый дисбаланс. Под влиянием хронического стресса в системном кровотоке и ткани неповрежденной предстательной железы развиваются адаптационно направленные реакции цитокинового характера, нивелирующие последствия системного стресса, в отношении как системного гомеостаза, так и метаболизма предстательной железы. Последняя, пораженная хроническим воспалительным процессом, обладает сниженной резистентностью к влияниям любого системного стресса, что проявляется дисбалансом цитокиновых реакций, главным образом в предстательной железе и в меньшей степени на системном уровне. Исходя из вышеизложенного, лечение пациентов, страдающих невоспалительным вариантом ХАП, должно основываться на четком понимании сложности его патогенеза, принимая во внимание как системные, так и органические нарушения гомеостаза при рассматриваемой патологии.

Список источников | References

1. Kulchavenya EV, Shevchenko SYu, Cherednichenko AG. New possibilities of application of hyaluronidase in chronic prostatitis. *Urologiia*. 2020;(3):56–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.3.56-62>.
2. Tyuzikov IA. Interrelation of systemic factors in the pathogenesis of chronic pelvic pain syndrome in men. *Urologiia*. 2012;(6):48–51. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pivkel>.
3. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: It is time to change our management and research strategy. *BJU International*. 2020;125(4):479–480. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.15036>.
4. Strotsky AV. Chronic prostatitis: A “new” approach to an old problem? *Meditsinskie novosti*. 2006;(8):19–22. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3CVkBT> [accessed 10 January 2024].
5. Alyaev YuG, Vinarov AZ, Pshikhachev AM, Varshavsky VA, Stoilov SV. Chronic abacterial prostatitis: Do we know everything? *Andrology and Genital Surgery*. 2010;11(3):90–94. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mwgpft>.
6. Sivkov AV, Romikh VV, Zakharchenko AV. Category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and sexual dysfunction. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(4):18–26. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vkpnqj>.
7. Cohen JM, Fagin AP, Hariton E, Niska JR, Pierce MW, Kuriyama A, et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e41941. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041941>.
8. Alyaev YuG, Rapoport LM, Tsarichenko DG, Demidko LJ. Diagnosis and treatment of prostate diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2011;(41):36–38. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sgidgn>.
9. Tyuzikov IA. Chronic pelvic pain in men: Optimization of pathogenetic pharmacotherapy from the standpoint of an interdisciplinary approach. *RMJ*. 2016;24(23):1535–1541. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xrmamp>.
10. Tyuzikov IA, Ivanov AP. Abacterial syndrome of chronic pelvic pain in men as a multidisciplinary problem. *Fundamental Research*. 2012;(1):121–124. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pazaut>.
11. Tyuzikov IA. Interrelation of systemic factors in the pathogenesis of chronic pelvic pain syndrome in men. *Urologiia*. 2012;(6):48–51. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pivkel>.
12. Dolgov AB, Popkov VM, Churakov AA. Chronic abacterial pro-statitis/chronic pelvic pain syndrome: A modern view on the aspects of pathogenesis. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(4):62. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wiqbvl>.
13. Curtis Nickel J, Baranowski AP, Pontari M, Berger RE, Tripp DA. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. *Reviews in Urology*. 2007;9(2):63–72. PMID: <https://pubmed.gov/17592539>.
14. Kulchavenya EV, Kholobin DP, Shevchenko SYu, Potapov VV, Zulin VV. The frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological care. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(1):16–19. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/udfiwv>.
15. Konoplya AI, Shatokhin MN, Gavrilyuk VP. Immunological problems of chronic prostatitis. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015;(2):29–34. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vaoebj>.

16. Breser ML, Salazar FC, Rivero VE, Motrich RD. Immunological mechanisms underlying chronic pelvic pain and prostate inflammation in chronic pelvic pain syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:898. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00898>.
17. Carmeli E, Coleman R, Reznick AZ. The biochemistry of aging muscle. *Experimental Gerontology*. 2002;37(4):477–489. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(01\)00220-0](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00220-0).
18. Dorofeev SD, Kudryavtsev YuV, Kudryavtseva LV. Immunohistochemical aspects of chronic abacterial prostatitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(2):26–38. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rwhiov>.
19. Jang TL, Schaeffer AJ. The role of cytokines in prostatitis. *World Journal of Urology*. 2003;21(2):95–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-003-0335-2>.
20. Aleshin BV, Bondarenko LA, Breslavskii AS, Vartapetov BA, Gladkova AI. Functional and structural changes in the adrenal cortex of rabbits with chronic prostatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1977;83(3):308–309. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00799345>.
21. McClinton S, Eremin O, Miller ID. Inflammatory infiltrate in prostatic hyperplasia — Evidence of a host response to intraprostatic spermatozoa? *BJU International*. 1990;65(6):606–610. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1990.tb14828.x>.
22. Kovalchuk IV, Gankovskaya IV, Nikankina IV, Dolgina EN, Shcheglovitova ON. From autolymphokino-therapy to the controlled preparation of the cytokine complex Superlimf. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2001;(6):28–33. (In Russ.).
23. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Current Opinion in Urology*. 2006;16(1):25–29. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000193368.91823.1b>.
24. Tsvetkov IS, Makarova OV, Mkhitarov VA. Experimental models of chronic prostatitis. *Clinical and Experimental Morphology*. 2013;(1):60–65. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pxwmv>.
25. Bostwick DG, De la Roza G, Dundore P, Corica FA, Iczkowski KA. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *The Prostate*. 2003;55(3):187–193. DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.10224>.
26. Hua VN, Schaeffer AJ. Acute and chronic prostatitis. *Medical Clinics of North America*. 2004;8(28):483–494. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-7125-\(03\)00169-x](https://doi.org/10.1016/s0025-7125-(03)00169-x).
27. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Association with diagnosis and treatment response. *Journal of Urology*. 2002;168(1):331–335. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64916-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64916-6).
28. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 1998;5(52):744–749. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00390-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00390-2).
29. Duan ZG, Yang WM. Analysis of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10) in the expressed prostatic secretions of chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005;11(3):201–203. (In Chin.). PMID: <https://pubmed.gov/15804113>.
30. Sadretdinov RA, Polunin AA, Asfandiyarov FR. Analysis of the level of interleukin-8 in chronic prostatitis. *International Journal of Experimental Education*. 2015;(3–1):69–70. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tjdkhl>.
31. Konoplya AI, Teodorovich OV, Shatokhin MN, Gavriluk VP, Mavrin MY. Chronic prostatitis, prostate adenoma and immunity: Disorders and correction. *Urologiia*. 2013;(4):99–103. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rloiwf>.
32. Neymark BA, Neymark AI, Davydov AV, Klepikova II, Nozdrachev NA, Razdorskaya MV. The role of cyto-medines in the treatment of patients with chronic prostatitis accompanied by disorders of spermatogenesis. *Urologiia*. 2015;(5):70–73. (In Russ.). DOI: <https://elibrary.ru/uymtrh>.
33. Razumov SV, Medvedev AA, Chirun NV, Sivkov AV, Oschepkov VN, Sinyukhin VN. The role of cytokines in the diastics of chronic prostatitis. *Urologiia*. 2003;(6):25–28. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/myzpwk>.
34. Totolyan AA, Al-Shukri SH, Kozlov VV. Diagnostic significance of the determination of interleukin-8 in chronic prostatitis. *Urologiia*. 2001;(6):6–8.
35. Shatokhin MI, Teodorovich OV, Konoplya AI, Gavriluk VP, Mavrin MYu, Krasnov AV. Immunometabolic disorders in chronic bacterial prostatitis and their correction. *Urologiia*. 2011;(5):39–42. EDN: <https://elibrary.ru/oklgvr>.

Информация об авторах

Андрей Сергеевич Соловьёв — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Магомед Исламович Азизов✉ — врач-уролог урологического отделения № 2, Клиническая больница № 9, Ярославль, Россия.

E-mail: azizov.m.i@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3700-5190>

Дмитрий Николаевич Щедров — доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; заведующий отделением урологии и андрологии, Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия.

E-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>

Сергей Алексеевич Жигалов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: sergey.zhigalow@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Христина Александровна Соколова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: manoylov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-7745>

Игорь Сергеевич Шорманов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Information about the authors

Andrey S. Solovyov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Magomed I. Azizov✉ — Urologist of the Department of Urology No. 2, Clinical Hospital No. 9, Yaroslavl, Russia.

E-mail: azizov.m.i@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3700-5190>

Dmitry N. Shchedrov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; Head of the Department of Urology and Andrology, Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia.

E-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>

Sergey A. Zhigalov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: sergey.zhigalow@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Christina A. Sokolova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: manoylov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-7745>

Igor S. Shormanov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Рукопись получена: 17 января 2024. Одобрена после рецензирования: 30 апреля 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 17 January 2024. Revised: 30 April 2024. Accepted: 8 August 2024.

УДК 616-036.882-08

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.63><https://elibrary.ru/OGJTOU>

Биомаркеры как предикторы тяжести полиорганной недостаточности после операций на сердце

Юрий Иванович Петрищев^{1✉}, Ольга Геннадьевна Малкова¹,
Александр Львович Левит^{1,2,3,4}

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

✉ jurpetr76@rambler.ru

Аннотация

Введение. Вопрос о возможности предсказания тяжести полиорганной недостаточности, развившейся в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов, в литературе освещен недостаточно. Многообещающим видится поиск предикторов тяжести полиорганной недостаточности, в т.ч. среди маркеров системной воспалительной реакции.

Цель исследования — определить перспективность исследования связи уровня биомаркеров с тяжестью полиорганной недостаточности у пациентов, оперированных на сердце.

Материалы и методы. Проведена серия из 7 наблюдений за клиническим течением ближайшего послеоперационного периода у пациентов, которым проведено плановое кардиохирургическое вмешательство. В дооперационном периоде оценивался риск наступления внутригоспитальной летальности с помощью шкалы EuroSCORE II и наличие полиорганной недостаточности с использованием шкалы SOFA. До операции и в начале первых послеоперационных суток исследовался плазменный уровень пресепсина. Также в начале первых послеоперационных суток исследовались плазменные уровни трансфераз и тропонина Т, проводился анализ тяжести полиорганной недостаточности с использованием шкалы SOFA. Оценивалась продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Результаты исследования оформлены в виде таблиц и графиков, подвергнуты визуальному анализу.

Результаты. Полученные данные не позволяют точно связать уровень маркеров повреждения тканей (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, тропонина Т) и маркера системной воспалительной реакции пресепсина с тяжестью полиорганной недостаточности у пациентов, после операции на сердце. В то же время они не исключают существование такой связи.

Ключевые слова: операции на сердце, полиорганная недостаточность, системная воспалительная реакция, биомаркеры, пресепсин

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

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (версия 2013 г.). Предприняты все меры предосторожности для обеспечения конфиденциальности персональных данных пациентов, принявших участие в исследовании.

Для цитирования: Петрищев Ю. И., Малкова О. Г., Левит А. Л. Биомаркеры как предикторы тяжести полиорганной недостаточности после операций на сердце // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 63–76. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.63>. EDN: <https://elibrary.ru/OGJTOU>.

Biomarkers as Predictors of Severity Multiple Organ Dysfunctions After Cardiac Surgery (Case Series Study)

Yury I. Petrishchev^{1✉}, Olga G. Malkova¹, Alexander L. Levit^{1,2,3,4}

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Ministry of Health of the Sverdlovsk Oblast, Ekaterinburg, Russia

⁴ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉ jurpetr76@rambler.ru

Abstract

Introduction. The question of the possibility of predicting the severity of multiple organ failure that developed in the postoperative period in cardiac surgery patients is not sufficiently covered in the literature.

The aim of the study is determine the prospects of studying the relationship between the level of biomarkers and the severity of multiple organ failure in patients undergoing cardiac surgery.

Materials and methods. A series of seven observations was carried out on the clinical course of the immediate postoperative period in patients who underwent elective cardiac surgery. In the preoperative period, the risk of in-hospital mortality was assessed using the EuroSCORE II scale and the presence of multiple organ failure using the SOFA scale. Before surgery and at the beginning of the first postoperative day, the plasma level of presepsin was studied. Also, at the beginning of the first postoperative day, plasma levels of transferases and troponin T were studied, and the severity of multiple organ failure was analyzed using the SOFA scale. The length of stay of patients in the ICU was assessed. The results of the study are presented in the form of tables and graphs and subjected to visual analysis.

Results. The obtained data do not allow us to accurately link the level of tissue damage markers (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, troponin T) and the marker of the systemic inflammatory reaction presepsin with the severity of multiple organ failure in patients after cardiac surgery. At the same time, they do not exclude the existence of such a connection.

Keywords: heart surgery, multiple organ dysfunctions, systemic inflammatory response, biomarkers, presepsin

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

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration (version 2013). All precautions were taken to ensure the confidentiality of the personal data of the patients who participated in the study.

For citation: Petrishchev YI, Malkova OG, Levit AL. Biomarkers as predictors of severity multiple organ dysfunctions after cardiac surgery (case series study). *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):63–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.63>. EDN: <https://elibrary.ru/OGJTOU>.

© Петрищев Ю. И., Малкова О. Г., Левит А. Л., 2024

© Petrishchev Y. I., Malkova O. G., Levit A. L., 2024

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

КФК — креатинфосфокиназа

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН — полиорганная недостаточность

ПСП — пресепсин

APACHE — интегральная система определения степени тяжести состояния пациента (*англ.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

EuroSCORE — модель риска, которая позволяет рассчитать риск смерти после операции на сердце (*англ.* European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

MODS — шкала оценки полиорганной дисфункции (*англ.* Multiple Organs Disfunction Score)

NTproBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (*англ.* N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide)

SOFA Score — шкала для оценки степени органной недостаточности (*англ.* Sequential Organ Failure Assessment Score)

TnT — тропонин Т (*англ.* Troponin T)

Введение

Полиорганная недостаточность (ПОН) широко распространена в популяции кардиохирургических пациентов. Согласно литературным данным, в раннем послеоперационном периоде она наблюдается более чем у 10 % пациентов, оперированных на сердце. У половины пациентов развившаяся ПОН может способствовать наступлению летального исхода. Отмечено, что частота встречаемости ПОН в послеоперационном периоде увеличивается при нарастании количества оперативных вмешательств, поскольку этот процесс сопровождается увеличением количества повторных операций на сердце, утяжелением исходного состояния пациентов, которое, в свою очередь, ассоциировано с увеличением возраста пациентов, подвергаемых хирургическому вмешательству, количества и тяжести сопутствующей патологии [1].

Особая роль среди факторов, связанных с исходным состоянием пациента, способствующих возникновению ПОН после операций на сердце, по мнению ряда исследователей, отводится возрасту старше 75 лет [2], предсуществующим хроническим почечной недостаточности и обструктивной болезни легких, а также анамнестическим данным о предшествующих острых нарушениях мозгового кровообращения [3].

Среди ассоциированных с периоперационным периодом факторов развития ПОН связаны: продолжительное искусственное кровообращение, массивное кровотечение, периоперационный инфаркт миокарда, синдромы острого легочного повреждения и диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Не остался без внимания исследователей и тот факт, что у пациентов с развившейся ПОН в послеоперационном периоде наблюдается дисбаланс между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов за счет преобладания провоспалительного звена. У пациентов без ПОН такой дисбаланс не наблюдается [4]. В послеоперационном периоде основной причиной развития ПОН считается синдром низкого сердечного выброса, приводящий к гипоперфузии органов, в первую очередь печени и почек [5]. Эндогенная интоксикация, определяемая как увеличение в ближайшем послеоперационном периоде молекул средней массы, малонового диальдегида и сопряженных триенов в плазме крови, по мнению ряда авторов, является еще одной из причин развития ПОН у пациентов, оперированных на сердце. Эти изменения сохраняются в течение нескольких послеоперационных суток и коррелируют с тяжестью ПОН, оцененной с помощью шкалы SOFA¹ [6].

В качестве еще одной причины развития ПОН некоторые авторы относят гемотрансфузию. Проведены исследования, направленные на оценку влияния самого факта гемотрансфузии как такового [7], объема перелитых доз крови и сроков ее хранения до момента

¹ SOFA Score — шкала для оценки степени органной недостаточности (*англ.* Sequential Organ Failure Assessment Score).

трансфузии [8] на вероятность развития ПОН в послеоперационном периоде. Рассматривались пациенты, перенесшие как прямую реваскуляризацию миокарда [9], так и вмешательства на клапанном аппарате сердца [10]. Результатом этих исследований стали рекомендации о целесообразности трансфузии лейкоредуцированных эритроцитов. Вне зависимости от причин, приведших к развитию ПОН, пациенты, пережившие ее, отмечают неудовлетворительное качество жизни в течение как минимум года после выписки [11].

В связи с многочисленными указаниями на участие системной воспалительной реакции в патогенезе ПОН исследователи провели большую работу, направленную на уменьшение ее выраженности, что должно привести к снижению тяжести полиорганной недостаточности. В части исследований оценивалось влияние хорошо известных препаратов, используемых при сепсисе, для лечения пациентов с развившейся после операций на сердце ПОН. К таким работам относится попытка использования концентрата активированного протеина С, приведшая к значимому улучшению клинических результатов, нормализации параметров воспаления, коагуляции и снижению тридцатидневной летальности [12]. Не менее многообещающими были исследования, направленные на уменьшение повреждения, вызванного развитием системного воспаления и оксидативного стресса, с помощью витамина С [13]. К сожалению, представленные направления не нашли широкого применения в клинике. В отличие от указанных препаратов хорошо себя зарекомендовал и нашел широкое клиническое применение левосимендан [14].

Не осталась без внимания исследователей и умеренная гипотермия во время проведения искусственного кровообращения. Отмечено, что такая методика перфузии сопровождается уменьшением уровня циркулирующих в крови маркеров цитолиза и почечного повреждения без значительного влияния на уровень коагуляции, что расценено как положительный эффект в плане предупреждения развития ПОН в послеоперационном периоде [15]. Аналогичным образом положительно оценен и эффект легочнопротективной искусственной вентиляции легких с малым дыхательным объемом, особенно значимые результаты получены у пациентов женского пола и больных с избыточной массой тела [16]. Особое место занимают исследования эффективности почечнозаместительной терапии у пациентов с развившейся в ближайшем послеоперационном периоде ПОН. Как можно более раннее начало почечнозаместительной терапии способствует снижению выраженности системной воспалительной реакции посредством нормализации баланса цитокинов. Последняя, в свою очередь, ассоциирована с уменьшением продолжительности искусственной вентиляции легких и укорочением сроков нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Особо примечательным оказался тот факт, что раннее начало применения почечнозаместительной терапии достоверно снижало продолжительность ее применения и 28-дневную летальность у пациентов этого профиля [17]. Некоторые исследователи пошли дальше и использовали комбинированную экстракорпоральную детоксикацию, сочетающую в себе ультрагемодиализацию и плазмаферез. Такая методика позволяла снизить летальность у пациентов с тяжелой ПОН в 3 раза [18].

Таким образом, ПОН утяжеляет течение послеоперационного периода, увеличивает продолжительность и стоимость лечения, имеет отдаленные неблагоприятные последствия для здоровья пациентов, оперированных на сердце. Однако вопрос о возможности предсказания тяжести ПОН, развившейся в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов, в литературе освещен недостаточно. Вероятно, это объясняется многофакторностью причин, лежащих в ее основе. Многообещающим видится поиск предикторов тя-

жести ПОН среди маркеров системной воспалительной реакции. В результате проведенного литературного поиска мы увидели, что в последнее время внимание исследователей обращено на биомаркер системной воспалительной реакции пресепсин (ПСП). Он является растворимым фрагментом мультифункционального гликопротеина CD14, расположенного на поверхности клеток, отвечающих за врожденный иммунитет. В плазме здоровых людей он присутствует в очень небольшой концентрации, но его уровень повышается при сепсисе не только у взрослых пациентов, но и детей. В то же время такое увеличение ПСП встречается не только при сепсисе и септическом шоке, но и в послеоперационном периоде — как при внесердечных операциях, так и у пациентов, оперированных на сердце. В этом качестве он используется для предсказания периоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и наступления летального исхода [19]. У пациентов, оперированных на сердце, ПСП и прокальцитонин имеют сравнимую между собой способность предсказывать развитие не только инфекционных осложнений [20, 21], но и сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточностей. В то же время ПСП лучше, чем прокальцитонин предсказывает наступление госпитальной 30-дневной и 6-месячной летальности [22, 23]. Также в представленной популяции уровень ПСП начинает повышаться раньше, чем уровень прокальцитонина и С-реактивного белка [24]. Ряд авторов указывает на то, что дооперационный уровень ПСП лучше, чем уровень прокальцитонина, NTproBNP¹ и цистатина С, а также шкалы EuroSCORE II², предсказывает вероятность наступления летального исхода и развития инфекционных осложнений [25].

Для оценки тяжести ПОН широко используется шкала SOFA, которая может быть использована у больных кардиохирургического профиля без специальной адаптации и позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском послеоперационной летальности [26]. Ежедневный подсчет балла по шкале SOFA может быть использован для стратификации риска и риск-ориентированной терапии в кардиохирургических палатах интенсивной терапии [27]. Максимальный балл шкалы SOFA, наблюдавшийся у взрослых пациентов в ближайшем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств, предсказывает 30-дневную летальность и продолжительность нахождения пациентов в палате интенсивной терапии так же хорошо, как и оценка по шкале EuroSCORE в дооперационном периоде [28]. Более того, при анализе прогностического значения для клинического использования шкал APACHE III, MODS³ и SOFA у пациентов кардиохирургического профиля не обнаружено статистически значимой разницы в их динамическом изменении в течение первых трех послеоперационных дней [29]. Важно не только оценивать тяжесть ПОН, развившейся в ближайшем послеоперационном периоде после операций на сердце, но и отслеживать динамику отсроченной органной дисфункции, которая, изменяясь с течением времени, увеличивает нагрузку на ресурсы палаты интенсивной терапии и приводит к наступлению летального исхода в течение года после операции [30, 31].

Давно и хорошо известные маркеры цитолиза аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) не являются органспецифичными ферментами. Они при-

¹ NTproBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (англ. N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide).

² EuroSCORE — модель риска, которая позволяет рассчитать риск смерти после операции на сердце (англ. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).

³ APACHE — интегральная система определения степени тяжести состояния пациента (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). MODS — шкала оценки полиорганной дисфункции (англ. Multiple Organs Dysfunction Score).

сутствуют во многих органах и тканях человеческого организма, где происходят реакции трансаминирования, принимают участие во многих биохимических циклах. Несмотря на это, плазменный уровень этих ферментов традиционно и широко используется для оценки степени повреждения печени [32, 33]. Основными причинами повреждения печени у кардиохирургических пациентов является взаимодействие низкого перфузионного артериального и высокого венозного давления. Факторами, способствующими повреждению печени в дооперационном периоде, являются хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, женский пол. В послеоперационном периоде повреждение печени часто связано с низким сердечным выбросом и развитием синдрома системного воспалительного ответа [34, 35]. Повышение плазменного уровня АЛТ и АСТ в послеоперационном периоде часто встречается при операциях на сердце как у взрослых пациентов, так и детского возраста. В обоих случаях уровень рассматриваемых энзимов ассоциирован как с ранней, так и поздней летальностью [36, 37].

Традиционно для оценки степени повреждения кардиомиоцитов используются плазменные уровни таких ферментов, как креатинфосфокиназа (КФК) и МВ-фракция КФК, тропонин I и высокоспецифичный тропонин T (*англ.* Troponin T, TnT). В последнее время сложилось мнение, что изолированное использование КФК нецелесообразно для этой цели [38, 39], а уровень TnT более оптимален, чем тропонина I, для оценки периоперационного повреждения миокарда, поскольку является специфичным маркером апоптоза кардиомиоцитов, вне зависимости от причин повреждения миокарда, посредством хирургической травмы или ишемии [40]. Ориентируясь на уровень этого маркера, можно оценивать послеоперационную сердечную недостаточность [41] и строить прогноз возникновения внезапной остановки сердца [42].

Согласно современной концепции, в основе ПОН лежит повреждение и гибель клеток в различных органах [43], сопровождаемые выбросом в системный кровоток соответствующих маркеров, что приводит к развитию системной воспалительной реакции, которая, в свою очередь, усугубляет дисфункцию органов [44] и способствует прогрессированию ПОН (см. подробнее в нашей статье 2022 г. [45], настоящая работа является продолжением этого исследования).

Цель — определить перспективность исследования связи уровня биомаркеров с тяжестью ПОН у пациентов, оперированных на сердце.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (версия 2013 г.). Предприняты все меры предосторожности для обеспечения конфиденциальности персональных данных пациентов, принявших участие в исследовании.

Проведена серия из 7 наблюдений за клиническим течением ближайшего послеоперационного периода у пациентов, которым проведено плановое кардиохирургическое вмешательство.

Критерий включения — наличие показаний для проведения операции на сердце. Критерии исключения: наличие у пациентов инфекционного процесса или декомпенсации хронических заболеваний до операции либо осложнения, связанные с операцией, анестезией или искусственным кровообращением.

Таким образом, в исследование включено 3 мужчин и 4 женщины. Пациентам проведены следующие операции: реваскуляризация миокарда без искусственного кровообращения.

ния — двум пациентам; реваскуляризация миокарда с искусственным кровообращением — одному; реваскуляризация миокарда с одновременной клапанной коррекцией — одному; клапанная коррекция — двум; вмешательство на восходящей аорте — одному.

Пациентам проводились комбинированная анестезия и искусственное кровообращение в нормотермическом режиме по принятым в клинике методикам.

В дооперационном периоде оценивались риск наступления внутригоспитальной летальности с помощью шкалы EuroSCORE II и наличие ПОН с использованием шкалы SOFA. В начале первых послеоперационных суток проводилась повторная оценка тяжести ПОН посредством подсчета баллов по шкале SOFA.

Для определения выраженности:

- 1) цитолиза в ближайшем послеоперационном периоде использован плазменный уровень ферментов АЛТ и АСТ, наблюдавшийся у пациентов в 10:00 на следующий после операции день, с помощью биохимического анализатора AU5800 (Beckman Coulter, США);
- 2) повреждения кардиомиоцитов в ближайшем послеоперационном периоде — плазменный уровень TnT, который оценивался в 18:00 в день операции с помощью анализатора AQT90 FLEX (Radiometer, Дания);
- 3) системной воспалительной реакции в периоперационном периоде — плазменный уровень ПСП, который оценивался при поступлении пациента в операционную и в 10:00 на следующий после операции день с помощью иммунохемилюминесцентного анализатора Pathfast (LSI Medience Corporation, Япония).

По окончании нахождения пациентов в ОРИТ проводился подсчет количества суток, проведенных больным в ОРИТ.

Полученные данные оформлены в виде таблиц и графиков, подвергнуты визуальному анализу.

Результаты

Возраст пациентов, риск внутригоспитальной летальности, определенный по шкале EuroSCORE II, и продолжительность нахождения пациентов в ОРИТ после операции представлены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические показатели пациентов

Показатель	1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	59	52	61	60	70	73	68
EuroSCORE II, %	0,9	0,7	5,7	1	12,1	14,9	9,5
Пребывание в ОРИТ, сут.	1	1	2	2	5	15	3

Как видно из табл. 1, в исследование вошли пациенты разного возраста с различными объемом и риском оперативного вмешательства, продолжительностью послеоперационного нахождения в ОРИТ.

Исходно у пациентов ПОН отсутствовала. Результаты, полученные при подсчете балла по шкале SOFA в 1 сутки после операции, уровни АЛТ, АСТ, TnT и ПСП как до, так и после операции представлены в табл. 2 и на рис. 1–7.

Таблица 2

Уровни биомаркеров и значение по шкале SOFA в 1 сутки у пациентов

Показатель	1	2	3	4	5	6	7
SOFA в 1 сут., баллы	2	3	3	6	7	10	11
ПСП (до операции), пг/л	49,6	105	53,5	211	78,9	548	383
ПСП (после операции), пг/л	243	218	89,2	574	294	980	399
АСТ, Ед/л	28	30	24	58	99	619	38
АЛТ, Ед/л	23	50	10	8	32	162	55
TnT, нг/мл	0,11	0,01	0,01	0,59	0,36	1,5	0,34

Как видно из табл. 2, в исследование вошли пациенты с различной тяжестью ПОН и различным уровнем биомаркеров в послеоперационном периоде.

При визуальном анализе рис. 1 можно предположить наличие связи дооперационного уровня ПСП и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1, 2, 4 и 6.

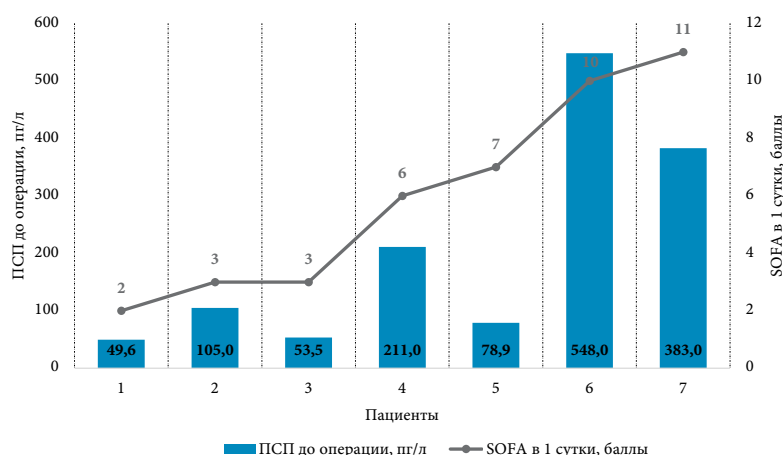


Рис. 1. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и дооперационный уровень ПСП

При визуальном анализе рис. 2 можно предположить наличие связи послеоперационного уровня ПСП и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 4 и 6.

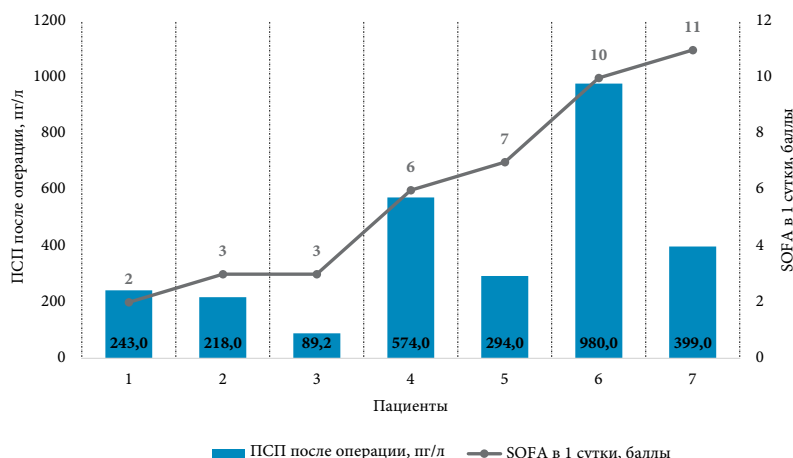


Рис. 2. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и послеоперационный уровень ПСП

При визуальном анализе рис. 3 можно предположить наличие связи послеоперационного прироста уровня ПСП в абсолютных значениях и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 4 и 6.

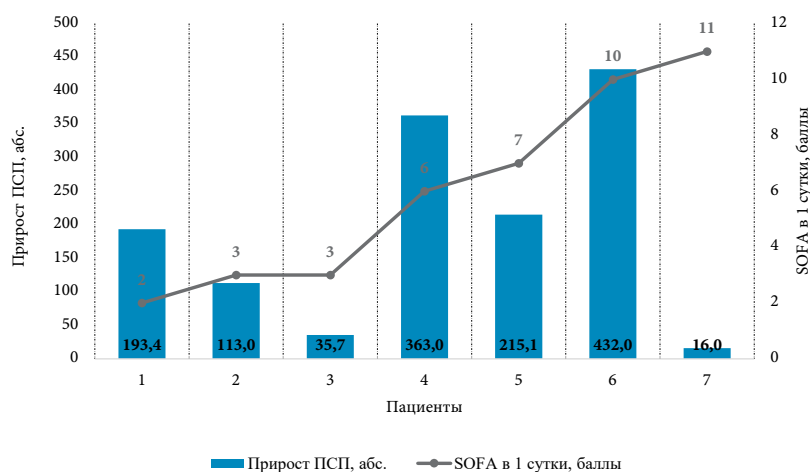


Рис. 3. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и послеоперационный прирост уровня ПСП в абсолютных значениях

При визуальном анализе рис. 4 можно предположить наличие связи послеоперационного прироста уровня ПСП в процентах к исходному значению и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 3, 4 и 5.

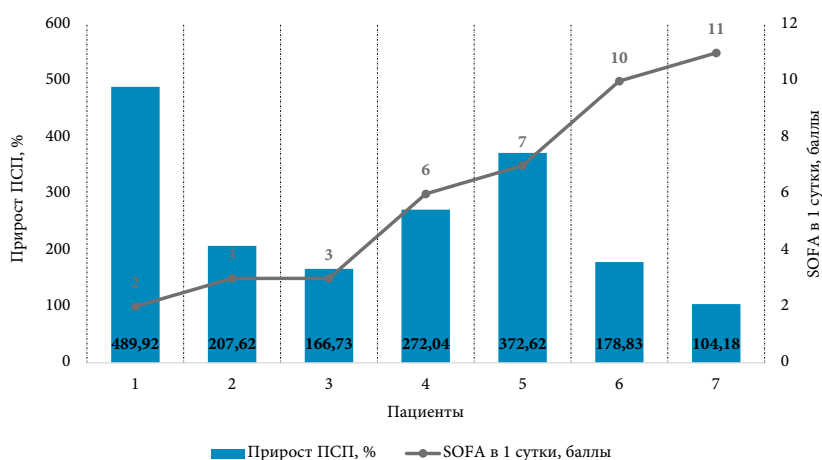


Рис. 4. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и послеоперационный прирост уровня ПСП в процентах к дооперационному значению

При визуальном анализе рис. 5 можно предположить наличие связи послеоперационного уровня АСТ и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1–6.

При визуальном анализе рис. 6 можно предположить наличие связи послеоперационного уровня АЛТ и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 2 и 6.

При визуальном анализе рис. 7 можно предположить наличие связи послеоперационного уровня ТнТ и тяжести ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1, 4 и 6.

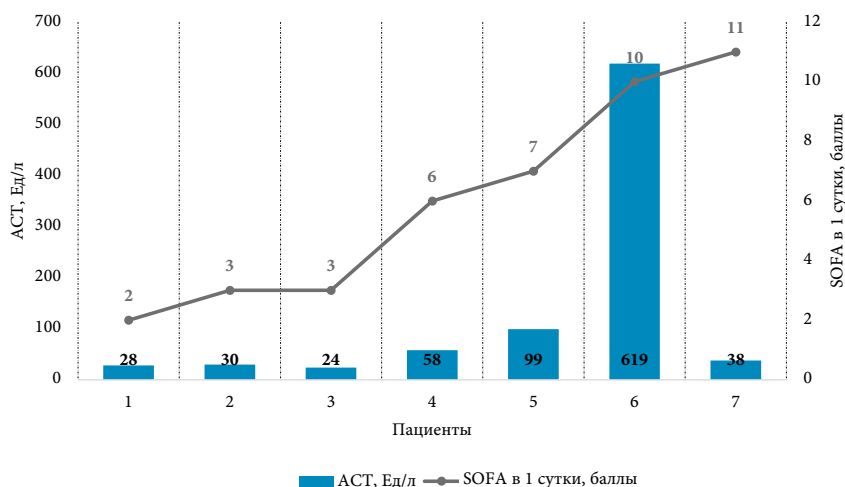


Рис. 5. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и уровень АСТ

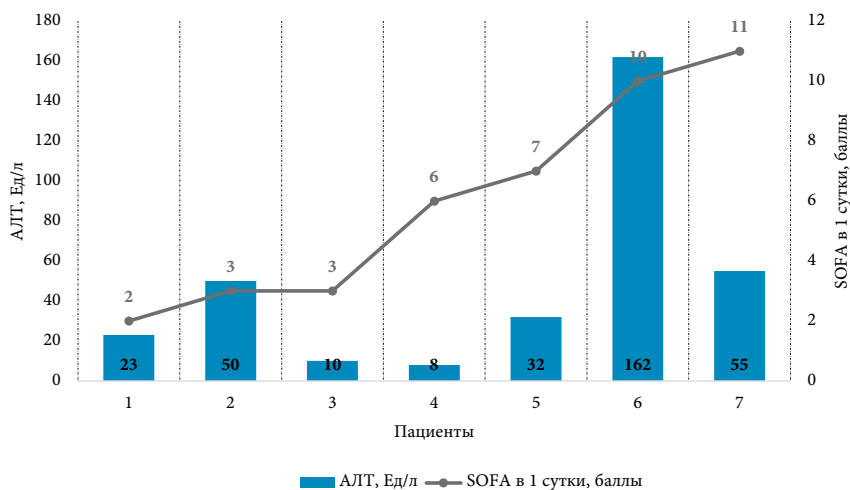


Рис. 6. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и уровень АЛТ

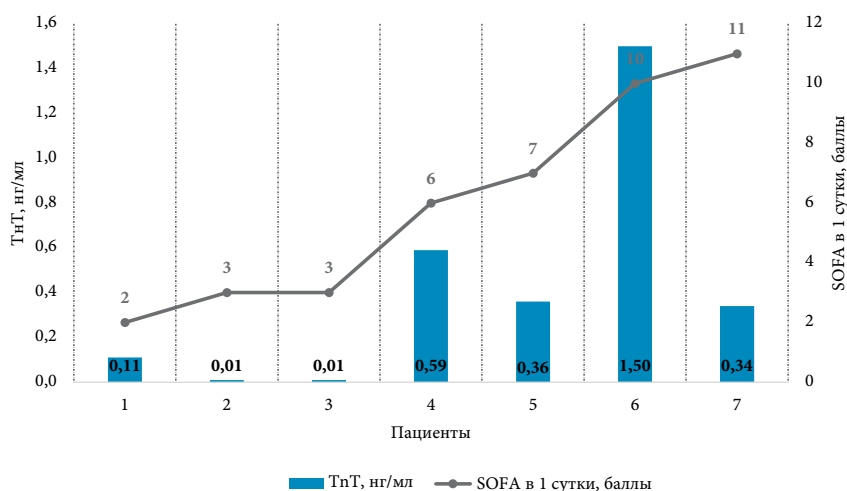


Рис. 7. Значение по шкале SOFA в 1 сутки и уровень ТнТ

Заключение

Несмотря на наличие литературных данных, говорящих о связи между повреждением клеток с последующим развитием системной воспалительной реакции и тяжестью ПОН, полученные нами предварительные результаты не позволяют точно связать уровень исследованных биомаркеров с тяжестью ПОН у пациентов, оперированных на сердце. Вероятными причинами этого видятся небольшой размер выборки, разнородность пациентов как по объему и риску оперативного вмешательства, так и демографическим показателям и исходному уровню ПСП. В то же время наши данные не исключают существование такой связи. Настоящее обстоятельство является основанием для продолжения исследований в этом направлении. Вероятно, что увеличение размеров выборки и ее бóльшая однородность позволят провести статистический анализ для выявления эффектов комплексного воздействия уровня цитолиза различных тканей и развившейся системной воспалительной реакции на тяжесть ПОН.

Список источников | References

1. Barbarash LS, Grigoryev YV, Plotnikov GP, Hayes BL, Moiseyenko GV, Shukevich DL, et al. Multiple organ dysfunction after cardiosurgical interventions. *General Reanimatology*. 2010;6(5):31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-5-31>.
2. Curiel-Balsera E, Mora-Ordoñez JM, Castillo-Lorente E, Benitez-Parejo J, Herruzo-Avilés A, Ravina-Sanz JJ, et al. Mortality and complications in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Critical Care*. 2013;28(4):397–404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.12.011>.
3. Thourani VH, Chowdhury R, Gunter RL, Kilgo PD, Chen EP, Puskas JD, et al. The impact of specific preoperative organ dysfunction in patients undergoing aortic valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95 (3):838–845. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.09.035>.
4. Babayev MA, Yermenko AA, Vinnitsky LI, Bunyatyan KA. Causes of multiple organ dysfunction during cardiosurgical operations under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*. 2010;6(3):76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>.
5. Orime Y, Hasegawa T, Kitamura S, Ohira M, Shindo S, Shiono M, et al. Multiple organ failure following open heart surgery in adults. *Rinsho Kyobu Geka*. 1989;9(3):246–251. (In Japan.). PMID: <https://pubmed.gov/9301925>.
6. Nepomnyashchih VA, Lomivorotov VV, Deriagin MN, Knyazkova LG, Lomivorotov VN, Novikov MA. Role of endogenous intoxication in multiple organ dysfunction development in cardiosurgical patients in early postoperative period. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2011;(6):16–20. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/22379907>.
7. Sitniakowsky LS, Later AF, van de Watering LM, Bogaerts M, Brand A, Klautz RJ, et al. The effect of RBC transfusions on cytokine gene expression after cardiac surgery in patients developing post-operative multiple organ failure. *Transfusion Medicine*. 2011;21(4):236–246. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01075.x>.
8. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1419–1429. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414219>.
9. Koster A, Zittermann A, Börgermann J, Knabbe C, Diekmann J, Schirmer U, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells does not increase mortality and organ failure in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2016;49(3):931–936. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv252>.
10. Duchnowski P, Hryniewicz T, Kuśmierczyk M, Szymanski P. Red cell distribution width as a predictor of multiple organ dysfunction syndrome in patients undergoing heart valve surgery. *Biology Open*. 2018;7(10):bio036251. DOI: <https://doi.org/10.1242/bio.036251>.
11. Nielsen D, Sellgren J, Ricksten SE. Quality of life after cardiac surgery complicated by multiple organ failure. *Critical Care Medicine*. 1997;25(1):52–57. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-199701000-00012>.
12. Crivellari M, Della Valle P, Landoni G, Pappalardo F, Gerli C, Bignami E, et al. Human protein C zymogen concentrate in patients with severe sepsis and multiple organ failure after adult cardiac

- surgery. *Intensive Care Medicine*. 2009;35(11):1959–1963. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1584-3>.
13. Hill A, Wendt S, Benstoem C, Neubauer C, Meybohm P, Langlois P, et al. Vitamin C to improve organ dysfunction in cardiac surgery patients-review and pragmatic approach. *Nutrients*. 2018; 10(8):974. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10080974>.
 14. Guerrero-Orriach JL, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, Garrido-Sánchez L, Moreno-Cortés MI, Galán-Ortega M, et al. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: Evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016;12:623–630. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S102772>.
 15. Zhao X, Gu T, Xiu Z, Shi E, Yu L. Mild hypothermia may offer some improvement to patients with MODS after CPB surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016;31(3):246–251. PMID: <https://pubmed.gov/27737408>.
 16. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussi eres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(5): 1072–1082. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182522df5>.
 17. Eremenko AA, Pavlov MV, Kolpakov PE, Minbolatova NM, Buniatian KA, Inviaeva EV. The influence of continuous veno-venous haemodiafiltration start time on multiple organ dysfunction syndrome treatment results in cardiac surgery patients. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; (2):63–66. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/24000655>.
 18. Babaev MA, Eremenko AA, Minbolatova NM, Dzemeshevich SL. The multiple organ failure syndrome after cardiac surgery with artificial blood circulation. *Khirurgiya*. 2013;(2):119–123. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/23503395>.
 19. Handke J, Piazza O, Larmann J, Tesoro S, De Robertis E. Presepsin as a biomarker in perioperative medicine. *Minerva Anestesiologica*. 2020;86(7):768–776. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14169-5>.
 20. Popov DA, Plushch MG, Ovseenko ST, Abramian MV, Podshchekoldina OO, Iarustovskii MB. sCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013;(3):30–35. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/24340993>.
 21. Popov D, Plushch M, Ovseenko S, Abramyan M, Podshchekoldina O, Yaroustovsky M. Prognostic value of sCD14-ST (presepsin) in cardiac surgery. *Kardiokirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2015;12(1):30–36. DOI: <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.50565>.
 22. Clementi A, Virzi GM, Muci no-Bermejo MJ, Nalesso F, Giavarina D, Carta M, et al. Presepsin and procalcitonin levels as markers of adverse postoperative complications and mortality in cardiac surgery patients. *Blood Purification*. 2019;47(1–3):140–148. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494207>.
 23. Spanuth E, Bomberg H, Klingele M, Thomae R, Groesdonk H. Presepsin for early detection of acute kidney injury and mortality prediction in cardiac surgery patients. *Critical Care*. 2017; 21(1):502. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1629-x>.
 24. Saito J, Hashiba E, Mikami A, Kudo T, Niwa H, Hirota K. Pilot study of changes in presepsin concentrations compared with changes in procalcitonin and C-reactive protein concentrations after cardiovascular surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(4):1262–1267. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.007>.
 25. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S, Spanuth E, Volk T, Sessler D, et al. Presepsin (sCD14-ST) is a novel marker for risk stratification in cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2017;126(4): 631–642. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001522>.
 26. Ceriani R, Mazzoni M, Bortone F, Gandini S, Solinas C, Susini G, et al. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients. *Chest*. 2003;123(4):1229–1239. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1229>.
 27. Badreldin A, Elsobky S, Lehmann T, Brehm BB, Doenst T, Hekmat K. Daily-Mean-SOFA, a new derivative to increase accuracy of mortality prediction in cardiac surgical intensive care units. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2012;60(1):43–50. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295568>.
 28. P til  T, Kukkonen S, Vento A, Pettil  V, Suojaranta-Ylinen R. Relation of the Sequential Organ Failure Assessment score to morbidity and mortality after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(6):2072–2078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.06.025>.
 29. Cui HJ, Xin WQ, Tan YF. Analysis of prognosis assessment with acute physiology and chronic health evaluation III, multiple organ dysfunction score and sequential organ failure assessment for the postoperative patients in cardiovascular surgery. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004;16(11):673–676. PMID: <https://pubmed.gov/15535906>.

30. Ryan TA, Rady MY, Bashour CA, Leventhal M, Lytle B, Starr NJ. Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest*. 1997;112(4):1035–1042. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.112.4.1035>.
31. Mc Isaac DI, Mc Donald B, Wong CA, van Walraven C. Long-term survival and resource use in critically ill cardiac surgery patients: A population-based study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2018;65(9):985–995. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1159-2>.
32. Senior JR. Alanine aminotransferase: A clinical and regulatory tool for detecting liver injury—past, present, and future. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012;92(3):332–339. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.108>.
33. Otto-Ślusarczyk D, Graboń W, Mielczarek-Putna M. Aspartate aminotransferase — key enzyme in the human systemic metabolism. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*. 2016;70:219–230. (In Polish). DOI: <https://doi.org/10.5604/17322693.1197373>.
34. Raman JS, Kochi K, Morimatsu H, Buxton B, Bellomo R. Severe ischemic early liver injury after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002;74(5):1601–1606. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)03877-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03877-8).
35. Güvener M, Korun O, Demirtürk OS. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015;30(1):92–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocs.12465>.
36. Shteyer E, Yatsiv I, Sharkia M, Milgarter E, Granot E. Serum transaminases as a prognostic factor in children post cardiac surgery. *Pediatrics International*. 2011;53(5):725–728. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03356.x>.
37. Almdahl SM, Rynning SE, Veel T, Halvorsen P, Mølsted P. Postoperatively increased serum alanine aminotransferase level is closely associated with mortality after cardiac surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2015;63(1):67–72. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393958>.
38. Jo MS, Lee J, Kim SY, Kwon HJ, Lee HK, Park DJ, et al. Comparison between creatine kinase MB, heart-type fatty acid-binding protein, and cardiac troponin T for detecting myocardial ischemic injury after cardiac surgery. *Clinica Chimica Acta*. 2019;488:174–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.040>.
39. Fleming JJ, Janardhan HP, Jose A, Selvakumar R. Anomalous activity measurements of creatine (phospho) kinase, CK-MB isoenzyme in Indian patients in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011;26(1):32–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0089-8>.
40. Kocak EF, Kocak C, Aksoy A, Isiklar OO, Akcilar R, Ozdomanic IF, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is more helpful in detecting perioperative myocardial injury and apoptosis during coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2015;26(6):234–241. DOI: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-052>.
41. Jabagi H, Mielniczuk LM, Liu PP, Ruel M, Sun LY. Biomarkers in the diagnosis, management, and prognostication of perioperative right ventricular failure in cardiac surgery — are we there yet? *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(4):559. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8040559>.
42. Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kuśmierczyk M, Szymański P. Postoperative high-sensitivity troponin T as a predictor of sudden cardiac arrest in patients undergoing cardiac surgery. *Cardiology Journal*. 2019;26(6):777–781. DOI: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0005>.
43. Koch T, Funk RH. Zelluläre dysfunktion in der pathogenese des organversagens. *Der Anaesthesist*. 2001;50(10):742–749. (In Germ.). DOI: <https://doi.org/10.1007/s001010100201>.
44. Meng-Yu Wu, Giou-Teng Yiang, Wan-Ting Liao, Andy Po-Yi Tsai, Yeung-Leung Cheng, Pei-Wen Cheng, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;46(4):1650–1667. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489241>.
45. Petrishchev Yul, Levit AL. Predictors of multiple organ failure after cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(3):68–76. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/anesthesiology202203168>.

Информация об авторах

Юрий Иванович Петрищев — кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: jurpetr76@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8750-8426>

Ольга Геннадьевна Малкова — доктор медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог, 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, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии, Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия; главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии по Уральскому федеральному округу, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

E-mail: al_levit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Information about the authors

Yury I. Petrishchev — Candidate of Sciences (Medicine), Anesthesiologist-Resuscitator, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: jurpetr76@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8750-8426>

Olga G. Malkova — Doctor of Sciences (Medicine), Anesthesiologist-Resuscitator, 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), Head of the Department Anesthesiology & Intensive Care, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Chief Freelance Specialist in Anesthesiology and Resuscitation, Ministry of Health of the Sverdlovsk Oblast, Ekaterinburg, Russia; Chief Freelance Specialist in Anesthesiology and Resuscitation in the Ural Federal District, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: al_levit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Рукопись получена: 18 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 26 августа 2024. Принята к публикации: 9 августа 2024.

Received: 18 March 2024. Revised: 26 August 2024. Accepted: 9 August 2024.

УДК 616-053.3

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.77><https://elibrary.ru/PZNXRF>

Младенческая смертность вне стационара, ассоциированная с герпесвирусами

Владислав Игоревич Чалапа¹, Алебай Усманович Сабитов²,
Александр Григорьевич Сергеев^{1,2}✉, Тарек Мохамедович Итани¹,
Мария Сергеевна Кунгурцева¹, Анна Алексеевна Шарова², Василий Николаевич Слаутин^{1,2},
Мария Николаевна Корейша³, Дмитрий Павлович Гришанин³

¹ Федеральное научное исследовательское учреждение вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Бюро судебно-медицинской экспертизы, Екатеринбург, Россия

✉ aldr131250@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Младенческая смертность является общепризнанным показателем социального благополучия населения. Доля детей, умерших вне стационара, к общему числу умерших детей до 1 года в России составляет 19,6 %. Очевидной является необходимость проведения углубленного анализа причин и факторов, приводящих к смерти младенцев на дому, в т. ч. определение этиологии инфекционных заболеваний, ставших основной причиной смерти.

Цель исследования — определить долю вирусов группы герпеса в структуре смерти младенцев, умерших вне стационара.

Материалы и методы. Проведено исследование образцов аутопсийного материала (кровь, тонкая кишка, сердце, легкие, печень, головной мозг) у 23 младенцев, умерших на дому, на наличие ДНК и РНК вирусов из различных семейств, включая герпесвирусы, ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы, аденовирусы, коронавирусы, парвовирусы, а также кишечные вирусы.

Результаты. Из 23 случаев смерти младенцев на дому в 10 обнаружена ДНК вирусов герпеса во внутренних органах и крови погибших (43,5 %). Среди обнаруженных вирусов герпеса преобладал цитомегаловирус (34,8 %), в т. ч. в комбинации с вирусами Эпштейна — Барр и герпеса человека 6 типа. У всех младенцев при жизни отсутствовали клинические признаки, характерные для генерализованной герпетической инфекции. У одного погибшего ребенка с гипертрофической кардиомиопатией в образцах внутренних органов обнаружен генетический материал коронавируса, энтеровируса и ротавируса.

Заключение. Результаты исследования показали доминирующую роль вирусов герпеса в развитии генерализованной инфекции с летальным исходом в случаях смерти младенцев на дому.

Ключевые слова: младенческая смертность на дому, герпесвирусы, цитомегаловирус, ПЦР аутопсийных тканей, генерализованная вирусная инфекция

Финансирование. Исследование выполнено в рамках НИОКТР Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром» по теме «Генетическая характеристика возбудителей генерализованной вирусной инфекции с летальным исходом у детей первого года жизни» (регистрационный номер 121041500041-1 от 11 мая 2023 г.).

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром» (протокол № 3 от 1 сентября 2023 г.).

Для цитирования: Младенческая смертность вне стационара, ассоциированная с герпесвирусами / В. И. Чалапа, А. У. Сабитов, А. Г. Сергеев [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 77–88. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.77>. EDN: <https://elibrary.ru/PZNXRF>.

Out-of-Hospital Infant Mortality Associated with Herpesviruses

Vladislav I. Chalapa¹, Alebay U. Sabitov², Alexander G. Sergeev^{1,2}✉, Tarek M. Itani¹,
Maria S. Kungurtseva¹, Anna A. Sharova², Vasilii N. Slautin^{1,2}, Maria N. Koreisha³,
Dmitriy P. Grishanin³

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

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Bureau of Forensic Medical Examination, Ekaterinburg, Russia

✉ aldr131250@yandex.ru

Abstract

Introduction. Infant mortality is a universally recognized indicator for social well-being of the population. There is a need for an in-depth analysis of the causes and factors leading to the death of infants at home, including determining the etiology of infectious diseases potentially causing death.

The purpose of the study — to determine the implication of herpesviruses in infant out-of-hospital death.

Materials and methods. Samples from autopsy material of 23 infants (blood, small intestine, heart, lungs, liver, brain), who died at home from various causes, were analyzed by PCR for the presence of viral DNA and RNA from herpesviruses, orthomyxoviruses, paramyxoviruses, picornaviruses, adenoviruses, coronaviruses, parvoviruses, as well as intestinal viruses.

Results and discussion. Positive PCR results were found in 11 cases (43.5 %), of which herpesviruses DNA was detected in 10 cases. In these samples, cytomegalovirus predominated, in association with Epstein — Barr virus and human herpesvirus type 6. This association was detected in blood and internal organs samples from four infants diagnosed with generalized viral infection, and from two infants with acute respiratory viral infection. This suggests the presence of a causal relationship between the lethal outcome and the detection of these viruses. Not all infants showed clinical signs characteristic of generalized herpes infection. In one infant with hypertrophic cardiomyopathy, coronavirus, enterovirus and rotavirus DNA was found in samples of internal organs.

Conclusion. Results showed the dominant role of the herpesviruses in out-of-hospital infant death cases.

Keywords: Out-of-hospital infant mortality at home, herpesviruses, cytomegalovirus, PCR of autopsy tissues, systemic viral infection

Funding. The study was conducted as part of the research work of the Federal Research Institute of Viral Infections “Virome” on the topic of “Genetic Characteristics of Pathogens in Generalized Viral Infection with Fatal Outcome in Children of the First Year of Life” (Registration Number 121041500041-1 dated 11 May 2023).

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

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Research Institute of Viral Infections “Virome” (protocol No. 3 dated 1 September 2023).

For citation: Chalapa VI, Sabitov AU, Sergeev AG, Itani TM, Kungurtseva MS, Sharova AA, et al. Out-of-hospital infant mortality associated with herpesviruses. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):77–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.77>. EDN: <https://elibrary.ru/PZNXRF>.

Список сокращений

ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6 типа

ВПГ — вирус простого герпеса

ВПС — врожденный порок сердца

ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

НПЭВ — неполиомиелитные энтеровирусы

ОРВИ — острая респираторная инфекция

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СВСМ — синдром внезапной смерти младенца

ЦМВ — цитомегаловирус

COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019)

Me — медиана (*англ.* Median)

Q₁, Q₃ — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

Введение

Детская смертность (прежде всего младенческая) является общепризнанным индикатором социально-экономического благополучия населения [1, 2]. Показатель смертности детей в возрасте до 5 лет определяется уровнем младенческой смертности, на долю которой приходится более 80 % случаев гибели детей этого возраста [3].

Следует остановиться на двух показателях, характеризующих младенческую смертность: общей летальности детей в первые сутки госпитализации (досуточная летальность) и доле детей, умерших вне стационара, к общему числу умерших детей до 1 года, которые в России составляют 17,0 % и 19,6 % соответственно. Оба показателя находятся на высоком уровне и в сумме достигают более 30 %, т.е. каждый третий ребенок, умерший в возрасте до 1 года, погибает без оказания ему адекватной медицинской помощи [3].

В соответствии с Концепцией демографической политики РФ на период до 2025 г.¹, важнейшей задачей в стране является сокращение уровня младенческой смертности не менее чем в 2 раза. Таким образом, становится очевидной необходимость проведения углубленного анализа причин и факторов, приводящих к смерти младенцев на дому, в т. ч. определение этиологии инфекционных заболеваний, ставших основной причиной смерти. Однако экспертиза младенческой смертности на дому представляет сложности как для клиницистов, так и для и судебно-медицинских экспертов [4–6].

В Свердловской области удельный вес инфекционных причин в структуре младенческой смертности в течение последних лет имел тенденцию к снижению и составлял в 2020 г. 14,2 %, 2021 г. — 13,5 %, 2023 г. — 8,1 %. Однако сохраняется проблема низкой выявляемости этиологических факторов, среди которых основная роль принадлежит вирусам [7–9]. В предыдущих исследованиях в секционных материалах младенцев, умерших на дому в Свердловской области в период до пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19), обнаруживались вирусы респираторной группы: гриппа, парагриппа, адено-, риновирусы [10, 11]. Во время пандемии COVID-19 среди младенцев, умерших на дому, обнаружена рибонуклеиновая кислота SARS-CoV-2. Этот факт трактовался судебными медиками как носительство коронавируса. При этом за рамками исследования оставались вирусы

¹ Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. : указ Президента РФ от 9 окт. 2007 г. № 1351. Доступ из справ.-правовой системы «Кодекс». URL: <https://clck.ru/3DKRSh> (дата обращения: 01.08.2024).

группы герпеса, которые являются основными этиологическими агентами внутриутробной инфекции [12], способными вызывать генерализованную инфекцию [13], пороки развития органов [14] и фетодисплазии [15, 16]. Согласно данным литературы, среди вирусов герпеса основная роль в развитии генерализованной инфекции и младенческой смертности принадлежит цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу простого герпеса (ВПГ) [17–21].

При этом авторы отмечают сложности в прижизненной диагностике внутриутробных вирусных инфекций [15].

Цель исследования — определить долю вирусов группы герпеса в структуре смерти младенцев, умерших вне стационара.

Материалы и методы

Объектом изучения являлись первичная медицинская документация, карты экспертной оценки смерти ребенка, заключения судебно-медицинской экспертизы, протоколы лабораторных тестов полимеразной цепной реакции (ПЦР) аутопсийного материала 23 младенцев из Свердловской области, умерших на дому, за 7 месяцев (период с сентября 2023 г. по апрель 2024 г.). Проводилась оценка анамнеза, показателей массы и роста младенцев при рождении, баллов по шкале Апгар, социального статуса семьи.

Исследованы образцы аутопсийного материала от умерших лиц, соответствующих следующим критериям: возраст до 1 года (до 365 дней включительно), наступление смерти на дому (исключая случаи смерти при оказании скорой медицинской помощи), отсутствие поздних трупных явлений. Образцы органов и тканей (кровь, стенка тонкой кишки, головной мозг, печень, легкое, сердце) отбирались в ходе судебно-медицинской экспертизы с использованием индивидуальных наборов стерильной посуды и инструментов. Отобранные образцы предварительно хранились и транспортировались при температуре от –16 до –20 °С.

Образцы органов гомогенизировали в фосфатном буферном растворе (рН 6,8) и в дальнейшем хранили при температуре –80 °С. Из полученных суспензий органов и нативной крови выделяли нуклеиновые кислоты методом переосаждения с использованием набора «РИ-БО-преп» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии (ЦНИИЭ), Москва). С помощью коммерческих наборов реагентов для ПЦР в реальном времени (тот же производитель) проводилось молекулярно-генетическое исследование образцов аутопсийного материала для индикации широкого спектра возбудителей вирусных инфекций:

- 1) «АмплиСенс HSV I, II-FL» — ВПГ1, ВПГ2;
- 2) «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6A/B-скрин-FL» — ЦМВ, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6);
- 3) «АмплиСенс Enterovirus/Parechovirus-FL» — неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ), пареховирусов;
- 4) «АмплиСенс Parvovirus B19-FL» — парвовируса B19;
- 5) «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» — вирусов гриппа А, В;
- 6) «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» — вирусов парагриппа 1–4 типов; респираторно-синцитиального вируса; метапневмовируса; непандемических (сезонных) коронавирусов (штаммы NL63, 229E, HKU1, OC43); риновирусов А–С; аденовирусов В, С, Е; бокавирусов;
- 7) «АмплиСенс Cov-Bat-FL» — коронавируса SARS-CoV-2;
- 8) «АмплиСенс Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL» — ротавируса, норовируса GII; астровирусов.

Статистической обработке подвергнуты количественные (абсолютные показатели массы и роста при рождении, баллы по шкале Апгар на 1 и 5 мин. жизни) и качественные данные (абсолютные данные и доли в процентном выражении). Количественные данные имели отличное от нормального распределение, в качестве меры центральной тенденции рассчитывались медиана (*англ.* Median, Me) и интерквартильный размах (первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 , Q_3)) — Me [Q_1 ; Q_3]. Поскольку изучаемое состояние является редким, исследование носило описательный характер и не предполагало тестирования статистических гипотез.

Результаты и обсуждение

При анализе первичной медицинской документации сведений об обследовании матерей умерших младенцев на наличие герпесвирусной инфекции в период беременности не обнаружено ни в одном из случаев.

Наибольшее количество случаев смерти младенцев приходилось на Екатеринбург — 9 случаев; в Нижнем Тагиле и Первоуральске по 3 случая; Серове и Верхней Пышме — по 2; Асбесте, Качканаре, Сысерти, Полевском — по 1. Распределение по полу следующее: мальчиков — 10, девочек — 13. Возраст умерших младенцев варьировал от 17 дней до 11 месяцев, в т.ч. новорожденных (до 28 дней) — 2, от 29 дней до 3 месяцев — 8, от 3 до 6 месяцев — 8, от 6 до 12 месяцев — 5. Таким образом, удельный вес умерших младенцев в возрасте первых 6 месяцев жизни составил 78,2 %. Недоношенных детей — 6 (26,0 %), в паллиативном статусе находились 2 (8,7 %). Отклонения в социальном статусе семьи выявлены в 11 случаях (47,8 %): невыполнение врачебных рекомендаций (ненадлежащий уход, совместный сон), алкоголизм и наркомания.

В судебно-медицинском диагнозе фигурировали следующие причины смерти: механическая асфиксия — 8 случаев; генерализованная вирусная инфекция — 4; острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и синдром внезапной смерти младенца (СВСМ) — по 2; острый обструктивный ларингит, сепсис, двусторонняя очаговая гнойная пневмония, митохондриальная миопатия, врожденный порок сердца (ВПС) и магистральных сосудов, гипертрофическая кардиомиопатия, тетравертикулярная постгеморрагическая гидроцефалия — по 1.

При молекулярно-генетическом исследовании дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) герпесвирусов выявлена в образцах аутопсийного материала у 10 из 23 младенцев (43,5 %).

В зависимости от основной причины смерти, указанной в судебно-медицинском диагнозе, выделено четыре группы исследованных случаев:

- 1) генерализованная вирусная инфекция — 4/23 (17,4 %);
- 2) ОРВИ — 2/23 (8,7 %);
- 3) механическая асфиксия — 8/23 (34,8 %);
- 4) другие причины смерти — 9/23 (39,1 %).

Для младенцев, умерших на дому, характерным признаком была низкая масса тела при рождении (табл. 1), что может быть признаком незрелости в периоде внутриутробного развития.

Таблица 1

Масса и рост тела при рождении младенцев с разной причиной смерти, Me [Q_1 ; Q_3]

Показатель	Механическая асфиксия	Генерализованные инфекции и ОРВИ	Другие заболевания
Масса, г	2 810 [2 150; 3 390]	2 560 [2 430; 3 045]	2 500 [2 140; 3 395]
Рост, см	49,0 [47,0; 51,0]	50,0 [46,5; 50,5]	50,0 [46,5; 54,0]

Оценка по шкале Апгар для новорожденных, проведенная на 1 мин. жизни, менее 7 баллов была у 5 новорожденных (21,7 %), в т. ч. среди младенцев с генерализованной вирусной инфекцией — у 1 новорожденного (16,6 %), механической асфиксией — у 1 (12,5 %), другими заболеваниями — у 3 (33,3 %). На 5 мин. у 95,6 % новорожденных показатель стал 7 и более баллов, кроме 1 ребенка (4,3 %) из группы с другими заболеваниями (5 баллов). Показатели представлены в табл. 2. Из приведенных данных следует, что в периоде новорожденности среди детей, умерших впоследствии от генерализованной вирусной инфекции и ОРВИ, на 1 мин. жизни были легкие признаки гипоксии, которые исчезали к 5 мин.

Таблица 2

Оценка новорожденных по шкале Апгар в выделенных группах, Ме [Q₁; Q₃]

Время	Механическая асфиксия	Генерализованная инфекция и ОРВИ	Другие заболевания
1 мин.	7,0 [6,0; 7,5]	7,0 [6,0; 7,5]	7,0 [6,0; 7,5]
5 мин.	8,0 [8,0; 8,0]	8,5 [7,5; 9,0]	8,0 [7,5; 9,0]

Генерализованная вирусная инфекция как основное заболевание в судебно-медицинском диагнозе установлена у 4 младенцев (17,4 %), в т. ч. 2 детей, прибывших из Таджикистана, по которым медицинская информация была недостаточной. Клинические проявления в виде лихорадки, рвоты и появления экзантемы были только у 1 ребенка. Остальных обнаруживали мертвыми после ночного или дневного сна (табл. 3).

Таблица 3

ДНК вирусов герпеса, обнаруженная в аутопсийном материале младенцев, умерших от генерализованной вирусной инфекции

Ребенок (возраст)	Сопутствующие заболевания	Тонкая кишка	Кровь	Головной мозг	Печень	Легкое	Сердце
1 (1 месяц)	—	—	ВПГ	—	—	—	—
2 (1 месяц 8 дней)	—	ЦМВ	ЦМВ	ЦМВ	ЦМВ	ЦМВ	ЦМВ
3 (2 месяца 24 дня)	Недоношенность 33 недель	ЦМВ	ЦМВ	—	ЦМВ	ЦМВ	ЦМВ
4 (8 месяцев)	—	ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6	—	ВЭБ	ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6	ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6

Результаты ПЦР оказались положительными в этой группе обследованных во всех случаях с обнаружением ДНК четырех видов герпесвирусов, в т. ч. у 1 младенца было сочетание трех вирусов (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6).

ОРВИ как основное заболевание в судебно-медицинском диагнозе установлена у 2 умерших младенцев. В 1 случае у ребенка была тяжелая коморбидная патология. На фоне кори произошел тромбоз артерий ноги с последующей ампутацией голени. В последующем ребенок стал хроническим носителем трахеостомической канюли. Быстро прогрессирующие признаки острой дыхательной недостаточности привели к смерти младенца до прибытия бригады скорой медицинской помощи. В другом случае была асоциальная семья (мать лишена родительских прав), младенец обнаружен мертвым после совместного сна (табл. 4).

Таблица 4

ДНК вирусов герпеса, обнаруженная в аутопсийном материале младенцев, умерших от ОРВИ

Ребенок (возраст)	Сопутствующие заболевания	Тонкая кишка	Кровь	Головной мозг	Печень	Легкое	Сердце
1 (2 месяца)	—	ЦМВ	—	—	ЦМВ	ЦМВ	ЦМВ
2 (11 месяцев)	Носитель канюли, иммунный сиалоаденит	—	—	—	ЦМВ, ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6	—

Механическая асфиксия была самой частой причиной смерти (34,8 %), включая асфиксию инородным телом ($n = 3$), аспирацию рвотными массами ($n = 3$), утопление ($n = 2$). Родители, как правило, обнаруживали младенцев без признаков жизни после ночного или дневного сна (за исключением случаев утопления). Из 8 смертельных случаев этой группы 5 (62,5 %) произошли в семьях с низким социальным статусом.

По результатам ПЦР аутопсийного материала младенцев с механической асфиксией положительный результат на ДНК вирусов герпеса получен в 37,5 % случаев, в т. ч. у 2 младенцев с воспалительными изменениями со стороны внутренних органов, которые судебно-медицинскими экспертами трактованы как сопутствующая патология в виде сепсиса и катарально-десквамативного энтерита (табл. 5).

Таблица 5

ДНК вирусов герпеса, обнаруженная в аутопсийном материале младенцев, умерших от механической асфиксии

Ребенок (возраст)	Сопутствующие заболевания	Тонкая кишка	Кровь	Головной мозг	Печень	Легкое	Сердце
1 (17 дней)	Недоношенность 36 недель, задержка внутриутробного развития	—	—	—	—	—	—
2 (3 месяца)	—	—	—	—	—	—	—
3 (5 месяцев)	Недоношенность 36 недель	—	—	—	—	—	—
4 (5 месяцев)	Ссадина носа	—	—	—	—	—	—
5 (3 месяца 29 дней)	Муковисцидоз, сепсис	ЦМВ, ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6	—
6 (7 месяцев)	Катарально-десквамативный энтерит	ЦМВ	—	—	—	ЦМВ	ЦМВ
7 (9 месяцев 21 день)	—	—	—	—	—	—	—
8 (10 месяцев)	—	—	ВПП, ВЭБ	—	ВГЧ-6	ВГЧ-6	ВГЧ-6

В группе младенцев, умерших от других причин, положительный результат ПЦР на наличие ДНК вирусов герпеса в аутопсийном материале был выявлен у одного младенца с оперированным ВПС и магистральных сосудов (табл. 6).

Таблица 6

ДНК вирусов герпеса, обнаруженная в аутопсийном материале младенцев, умерших от других причин

Ребенок (возраст)	Основное заболевание	Тонкая кишка	Кровь	Головной мозг	Печень	Легкое	Сердце
1 (27 дней)	Обструктивный ларингит	—	—	—	—	—	—
2 (2 месяца)	СВСМ	—	—	—	—	—	—
3 (2 месяца)	СВСМ	—	—	—	—	—	—
4 (2 месяца)	2-сторонняя очаговая гнойная пневмония	—	—	—	—	—	—
5 (3 месяца)	Сепсис	—	—	—	—	—	—
6 (3 месяца)	Митохондриальная миопатия	—	—	—	—	—	—
7 (4 месяца)	Гидроцефалия тетроавентрикулярная	—	—	—	—	—	—
8 (3 месяца)	ВПС, оперированный	—	ВЭБ	—	ЦМВ	ЦМВ	ВЭБ
9 (4 месяца)	Гипертрофическая кардиомиопатия	Ротавирус А	—	—	НПЭВ	Коронавирус (сезонный)	—

Обстоятельства смерти у младенца с оперированным ВПС и магистральных сосудов следующие: в послеоперационном периоде, когда ребенок спал на груди матери, появилось кратковременное беспокойство, после которого младенец потерял сознание. При морфологическом исследовании аутопсийного материала выявлены некрозы в миокарде в бассейне правой коронарной артерии, что могло послужить непосредственной причиной смерти в результате острой сердечной недостаточности.

Из всех исследованных образцов аутопсийного материала от 23 младенцев, умерших на дому, генетические материалы вирусов, не относящихся к семейству *Herpesviridae*, выявлены только в 1 случае у ребенка с гипертрофической кардиомиопатией. В аутопсийном материале обнаружены нуклеиновые кислоты сезонного коронавируса, энтеровируса и ротавируса (табл. 6).

Заключение

Таким образом, при молекулярно-генетическом исследовании аутопсийного материала 23 младенцев, умерших на дому, на наличие генетического материала широкого спектра возбудителей вирусных инфекций в 10 случаях (43,5 %) обнаружены маркеры герпесвирусов, среди которых доминировал ЦМВ (34, 8 %) — как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с другими герпесвирусами (ВЭБ, ВПГ1, ВПГ2, ВГЧ-6). В представленной первичной медицинской документации данных об обследовании матерей умерших младенцев на наличие ЦМВ-инфекции в период беременности не было, поскольку оно не входит в стандарт обследования беременных. Клинических признаков врожденной ЦМВ-инфекции у новорожденных также не было отмечено. ЦМВ-инфекция характеризуется большим разнообразием путей передачи. По данным литературы, основными путями заражения новорожденных является внутриутробное и интранатальное инфицирование [22–24].

В проведенном исследовании вирусы герпеса выявлялись при разных заболеваниях, с различной частотой. Так, при основном заболевании в виде генерализованной и респираторной вирусных инфекциях герпесвирусы обнаружены у всех 6 младенцев; при механической асфиксии и наличии сопутствующей патологии воспалительного характера — у 2 из 8; других заболеваниях — только у 1 из 9 детей (с оперированным врожденным пороком сердца и развитием в послеоперационном периоде некроза миокарда). С учетом кардиотропности герпесвирусов не исключается вирусная природа миокардита, развившегося в послеоперационном периоде [25]. Индикация вирусной ДНК в различных внутренних органах и крови младенцев является свидетельством генерализованного инфекционного процесса при отсутствии классических клинических проявлений герпесвирусной инфекции у младенцев, умерших на дому. В литературе описана бессимптомная ЦМВ-инфекция младенцев, которая в 30 % случаев приводит к летальному исходу [24].

Для младенцев, умерших на дому, в выделенных группах характерной чертой была низкая масса тела при рождении, что может быть признаком незрелости в периоде внутриутробного развития [25]. Однако факт внутриутробного заражения остается недоказанным, т. к. обследование беременных на герпесвирусы не входит в стандарт обследования беременных.

Помимо инфекционного существенную роль в летальности младенцев на дому играл социальный фактор. 12 младенцев (52 %) умерли в семьях, имеющих отклонения в социальном статусе, которые проявлялись алкоголизмом, наркоманией родителей, невыполнением рекомендаций медицинских работников, несвоевременным обращением за медицинской помощью, что требует анализа эффективности системы патронажа семей из групп социального риска.

Список источников | References

1. Blencowe H, Calvert PhD C, Lawn JE, Cousens S, Campbell OMR. Measuring maternal, foetal and neonatal mortality: Challenges and solutions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;36: 14–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.006>.
2. Golding N, Burstein R, Longbottom J, Browne AJ, Fullman N, Osgood-Zimmerman A, et al. Mapping under-5 and neonatal mortality in Africa, 2000–15: A baseline analysis for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2017;390(10108):2171–2182. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31758-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31758-0).
3. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitsky VYu, Terletskaia RN. Tendencies of infantile and child mortality in the conditions of implementation of the modern strategy of development of health care of the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):375–382. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn867>.
4. Dolgova OB, Starodubov VI, Nozhkina NV, Sokolova SL. Organization of the work of the forensic medical service of the Sverdlovsk region in the study (examination) of cases of death of children. *Ural Medical Journal*. 2014;(6):26–30. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/szadbr>.
5. Rizzo S, De Gaspari M, Carturan E, Paradiso B, Favretto D, Thiene G, et al. A standardized postmortem protocol to assess the real burden of sudden infant death syndrome. *Virchows Archiv*. 2020;477(2):177–183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02747-2>.
6. Özdemir Kara D. Causes of sudden neonatal mortality disclosed by autopsy and histopathological examination. *Medicine*. 2023;102(43):e35933. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035933>.
7. Sabitov AU, Khamanova YuB, Chesnakova OA, Sharova AA, Krasnova EI. Death of infants at home (medical and social aspects). *USMU Medical Bulletin*. 2015;(2–3):261–264. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tofpdc>.
8. Goldwater PN. Current SIDS research: Time to resolve conflicting research hypotheses and collaborate. *Pediatric Research*. 2023;94(4):1273–1277. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02611-4>.
9. Khan AM, Morris SK, Bhutta ZA. Neonatal and perinatal infections. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(4):785–798. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.008>.
10. Sabitov AU, Nozhkina NV, Zaripova TV. Regional features of infant mortality in the Middle Urals. *Journal of Infectology*. 2015;7(4):70–76. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vtodgb>.

11. Auvray C, Perez-Martin S, Schuffenecker I, Pitoiset C, Tarris G, Ambert-Balay K, et al. Sudden infant death associated with Rhinovirus infection. *Viruses*. 2024;16(4):518. DOI: <https://doi.org/10.3390/v16040518>.
12. Bhatta AK, Keyal U, Liu Y, Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: An update. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018;16(6):685–692. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.13529>.
13. Castillo SA, Pham AK, Dinulos JG. Cutaneous manifestations of systemic viral diseases in neonates: an update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017;29(2):240–248. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000469>.
14. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Basis of Disease*. 2021; 1867(10):166198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166198>.
15. Nisevich LL, Talalaev AG, Kask LN, Parsegova TS, Tumanova EL, Mironyuk OV, et al. The significance of congenital viral infections as a cause of perinatal and infant mortality. *Current Pediatrics*. 2005;4(2):19–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/nqzkit>.
16. Dolgikh TI, Gashina EA. Clinical and laboratory aspects of infection caused by herpes simplex virus type 2 in children of the first year of life. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2003;82(3):14–18. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/hulium>.
17. Alvarez-Lafuente R, Aguilera B, Suárez-Mier MAP, Morentin B, Vallejo G, Gómez J, et al. Detection of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in formalin-fixed tissues from sudden infant death: A study with quantitative real-time PCR. *Forensic Science International*. 2008;178(2–3):106–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.02.007>.
18. Yagmur G, Ziyade N, Elgormus N, Das T, Sahin MF, Yildirim M, et al. Postmortem diagnosis of cytomegalovirus and accompanying other infection agents by real-time PCR in cases of sudden unexpected death in infancy (SUDI). *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2016;38:18–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2015.11.008>.
19. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Research*. 2020;176:104721. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104721>.
20. Martinez L, Nicol MP, Wedderburn CJ, Stadler A, Botha M, Workman L, et al. Cytomegalovirus acquisition in infancy and the risk of tuberculosis disease in childhood: A longitudinal birth cohort study in Cape Town, South Africa. *The Lancet Global Health*. 2021;9(12):e1740–e1749. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00407-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00407-1). Erratum in: *The Lancet Global Health*. 2022;10(1):e41. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00541-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00541-6).
21. Hammad WAB, Konje JC. Herpes simplex virus infection in pregnancy — An update. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2021;259:38–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.055>.
22. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(1):86–102. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12>.
23. Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009;22(1):99–126. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-08>.
24. Borisova TL, Besedina MV, Zaytseva NS, Zaitseva OV, Tilikina LG, Ionova EA, et al. Clinical manifestations and therapeutical approach of intrauterine herpes infections in children of the first months of life. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2015;94(1):79–82. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tsjvuh>.
25. Sharipova EV, Babachenko IV, Levina AS. Damage of the cardiovascular system in viral infections. *Journal Infectology*. 2017;9(4):14–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23>.

Информация об авторах

Владислав Игоревич Чалапа — научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия.
E-mail: chalapa_vi@niivirom.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

Алебай Усманович Сабитов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: kafdrdi@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>

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 медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: aldr131250@yandex.ru

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

Тарек Мохамедович Итани — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией 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>

Мария Сергеевна Кунгурцева — стажер-исследователь лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия.

E-mail: kungurceva_ms@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2894-0896>

Анна Алексеевна Шарова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kafdrdi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3118-1054>

Василий Николаевич Слаутин — младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия; аспирант кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: slautin_vn@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3967-0442>

Мария Николаевна Корейша — заместитель начальника по организационно-методической работе, Бюро судебно-медицинской экспертизы, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mnkor11@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5284-222X>

Дмитрий Павлович Гришанин — заведующий отделом судебно-медицинской экспертизы трупов, Бюро судебно-медицинской экспертизы, Екатеринбург, Россия.

E-mail: smet@uralsudmed.ru

Information about the authors

Vladislav I. Chalapa — Researcher of the Laboratory of Enteric Viral Diseases, Federal Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: chalapa_vi@niivirom.ru

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

Alebai 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: kafdrdi@gmail.com

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

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

E-mail: aldr131250@yandex.ru

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

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

E-mail: itani_tm@niivirom.ru

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

Maria S. Kungurtseva — Intern Researcher of the Laboratory of Enteric Viral Diseases, Federal Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kungurceva_ms@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2894-0896>

Anna A. Sharova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kafdrdi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3118-1054>

Vasilii N. Slautin — Junior Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Research Institute of Viral Infections “Virome”, Ekaterinburg, Russia; Postgraduate Student of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: slautin_vn@niivirom.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3967-0442>

Maria N. Koreisha — Deputy Head for Organizational and Methodological Work, Bureau of Forensic Medical Examination, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mnkor11@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5284-222X>

Dmitriy P. Grishanin — Head of the Department of Forensic Medical Examination of Corpses, Bureau of Forensic Medical Examination, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: smet@uralsudmed.ru

Рукопись получена: 26 июня 2024. Одобрена после рецензирования: 27 августа 2024. Принята к публикации: 12 сентября 2024.

Received: 26 June 2024. Revised: 27 August 2024. Accepted: 12 September 2024.

УДК 616-092:616-006:616.36-006:616-036:577.1

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89><https://elibrary.ru/QEHVCY>

Динамика свободнорадикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень

Елена Михайловна Франциянц¹, Екатерина Игоревна Сурикова¹✉, Ирина Викторовна Каплиева¹, Ирина Валерьевна Нескубина¹, Элионора Григорьевна Шакарян², Александр Владимирович Снежко^{1,2}, Валерия Ахтямовна Бандовкина¹, Лидия Константиновна Трепитаки¹, Юлия Александровна Погорелова¹, Людмила Анатольевна Немашкалова¹, Наталья Сергеевна Лесовая¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

✉ sunsur2000@mail.ru

Аннотация

Цель работы — изучение динамики содержания антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза 1 (СОД1), глутатионпероксидаза 1 (ГПО1) и глутатионредуктаза (ГР)) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА)) в селезенке и печени в латентный период роста и метастазирования экспериментальных опухолей.

Материалы и методы. В экспериментах на 28 белых нелинейных крысах-самцах создана модель гематогенного метастазирования в печень путем перевивки саркомы 45 (С45) в селезенку, предварительно выведенную под кожу за 3 недели до этого. Ранее установлены характерные для модели сроки выхода опухоли в селезенку (5 недель) и визуализации метастазов в печени (7 недель) после трансплантации С45. В гомогенатах селезенки и печени методом иммуноферментного анализа определено содержание СОД1, ГПО1, ГР, МДА, биохимическим методом — содержание ДК в латентный период роста опухоли в селезенке и метастазирования ее в печень (1–2 недели после перевивки).

Результаты. В указанные сроки описаны выраженные (в 1,5–5,2 раза, $p < 0,050–0,001$) изменения уровня исследованных факторов в сравнении с показателями у интактных животных и крыс с выведенной под кожу селезенкой. Полученные результаты свидетельствовали о параллельной активизации процессов ПОЛ и защитной антиоксидантной системы в селезенке (органе-опухоленосителе) в латентный период роста и метастазирования С45. Наблюдаемые в эти же сроки изменения исследованных показателей в печени (органе-мишени метастазирования) также указывали на активацию ПОЛ, но сопровождалась выраженным снижением содержания ГР (в 5 раз, $p < 0,001$) без изменения уровня СОД1.

Заключение. Результаты свидетельствуют о неполноценности антиоксидантной защиты и формировании прооксидантных условий в печени в латентный период роста опухоли, что может подготавливать почву для метастазирования.

Ключевые слова: метастазирование, печень, селезенка, саркома 45, крысы, свободнорадикальное окисление, модель

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 14/23 от 14 сентября 2023 г.).

Для цитирования: Динамика свободнорадикальных окислительных процессов в латентный период экспериментального метастазирования в печень / Е.М. Франциянц, Е.И. Сурикова, И.В. Каплиева [и др.] // Уралский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 89–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>. EDN: <https://elibrary.ru/QEHVCY>.

Dynamics of Free Radical Oxidative Processes During the Latent Period of Experimental Metastasizing to the Liver

Elena M. Frantsiyants¹, Ekaterina I. Surikova¹✉, Irina V. Kaplieva¹, Irina V. Neskubina¹, Elionora G. Shakaryan², Alexander V. Snezhko^{1,2}, Valeria A. Bandovkina¹, Lidia K. Trepitaki¹, Yulia A. Pogorelova¹, Ludmila A. Nemashkalova, Natalia S. Lesovaya¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose — to investigate the dynamics of the content of antioxidant enzymes superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPO1), glutathione reductase (GR) and lipid peroxidation products diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) in the spleen and liver during the latent period of growth and metastasis of experimental tumor.

Materials and methods. Using 28 white male rats, a model of hematogenous liver metastasis was created by transplanting sarcoma 45 cells (S45) into the spleen, previously lead out under the skin 3 weeks before. Previously, was determined that a tumor visualized in the spleen at 5 weeks, and liver metastases at 7 weeks after transplantation S45. Levels of SOD1, GPO1, GR and MDA were determined using ELISA and DC by biochemical method in spleen and liver homogenates during the latent period of tumor growth and metastasis (1–2 weeks post-transplantation).

Results. Significant changes (1.5–5.2 times, $p < 0.050–0.001$) in studied factors levels were observed compared to intact rats and rats with the spleen lead out. Activation of lipid peroxidation and antioxidant system was noted in the spleen (tumor-carrying organ) during tumor growth and metastasis. At the same time, in the liver (the target organ of metastasis) observed also increased lipid peroxidation but simultaneously a pronounced decreased GR levels (5 times, $p < 0.001$) without affecting SOD1 levels.

Conclusion. Liver tissue exhibited the inferiority of antioxidant protection and the formation of pro-oxidant condition during the latent period of tumor growth, which may prepare the soil for metastasis.

Keywords: metastasizing, rats, liver, spleen, sarcoma 45, free radical oxidation, model

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 Ethical Committee of the Rostov State Medical University (protocol No. 14/23 dated 14 September 2023).

For citation: Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Neskubina IV, Shakaryan EG, Snezhko AV, et al. Dynamics of free radical oxidative processes during the latent period of experimental metastasizing to the liver. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):89–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.89>. EDN: <https://elibrary.ru/QEHVCY>.

© Франциянц Е. М., Сурикова Е. И., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Шакарян Э. Г., Снежко А. В., Бандовкина В. А., Трепитак Л. К., Погорелова Ю. А., Немашкалова Л. А., Лесовая Н. С., 2024

© Frantsiyants E. M., Surikova E. I., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Shakaryan E. G., Snezhko A. V., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Pogorelova Y. A., Nemashkalova L. A., Lesovaya N. S., 2024

Список сокращений

АФА — активные формы азота

АФК — активные формы кислорода

ГПО1 — глутатионпероксидаза 1

ГР — глутатионредуктаза

ДК — диеновые конъюгаты

ИЛ — интерлейкин

МДА — малоновый диальдегид

ПОЛ — перекисное окисление липиды

C45 — саркома 45

СОД1 — супероксиддисмутаза 1

DAMP — молекулярные паттерны, связанные с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Pattern)

ERK1/2 — киназы 1/2, регулируемые внеклеточными сигналами (*англ.* Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2)

H₂O₂ — пероксид водорода

NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*англ.* Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)

NF-κB — ядерный фактор каппа В (*англ.* Nuclear Factor Kappa B)

NO• — оксид азота

HO• — гидроксильный радикал

O₂^{-•} — супероксидный анион-радикал

p38-MAPK — митогенаактивируемая протеинкиназа p38 (*англ.* p38 Mitogen-Activated Protein Kinases)

Введение

Одним из основных признаков злокачественности опухоли является ее распространение в организме — метастазирование; понимание механизмов этого является актуальной проблемой онкологии. Наиболее частым органом-мишенью метастазирования множества опухолей является печень — самый крупный орган в брюшной полости. Вторичное опухолевое поражение печени встречается до 30 раз чаще, чем первичное (гепатоцеллюлярная карцинома), при этом до 70 % больных с опухолями различной локализации имеет метастазы в печень на момент постановки диагноза. Метастазирование в печень наиболее характерно для опухолей пищеварительной системы (колоректальный рак, рак поджелудочной железы, желудка, пищевода). Кроме этого, в печень метастазируют рак легких, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, меланомы и пр. В связи с бессимптомным началом и поздней диагностикой метастатического поражения печени эффективность лечения таких пациентов невелика, а их выживаемость значительно ниже, чем в случае отсутствия метастазов в печень. В целом метастатическое поражение является причиной более 90 % смертности, связанной с солидными опухолями [1, 2].

Печень обеспечивает поддержание гомеостаза, выполняя ряд важнейших функций и являясь метаболически очень активным органом — это основной орган производства энергии, депонирования питательных веществ, детоксикации эндо- и экзогенных токсических соединений. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь печени с другими органами и их системами, что обуславливает ее активное включение в адаптивные реакции при патологии других органов, а также усугубляет течение патологического процесса при функциональной недостаточности печени в случае ее поражения [3, 4]. В настоящее время установлено, что сложная функциональность печени обеспечивается уникальной иммунной системой органа. Особенности кровоснабжения печени приводят к тому, что в нее транспортируется большое количество как токсичных, так и безвредных соединений. В связи с этим из-за постоянного воздействия низких концентраций антигенов клетки им-

мунной системы печени в значительной степени находятся в активированном состоянии, а иммунный статус по умолчанию является противовоспалительным или иммунотолерантным, что является его ключевой особенностью [4–6].

Печень является не только метаболическим центром, но и органом, обладающим очень сложным иммунным микроокружением, состоящим из разнообразных иммунных клеток и секретируемых иммунных молекул, в совокупности тонко регулирующих иммунное состояние печени [7]. Преобладающая роль клеток врожденного иммунитета в иммунном статусе печени приводит к постоянной значительной продукции противовоспалительных медиаторов и ограничению адаптивного иммунного ответа; одновременно с этим в здоровой печени поддерживается базальная экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15 и интерферона гамма) [8, 9]. В результате физиология здоровой печени представляет собой циклическую смену толерогенного и иммуногенного состояний, находящихся в хрупком балансе. При этом факторы, опосредующие регуляцию иммунной системы печени, вырабатываются и в других органах, а не только в печени, учитывая ее двойное кровоснабжение (кровь воротной вены и артериальная кровь) и иннервацию [4].

С биохимической точки зрения этот баланс представляет собой жесткий контроль постоянно протекающих окислительных процессов в метаболически очень активном органе и поддержание в целом восстановительной среды, обеспечивающей высокую чувствительность механизмов редокс-регуляции. Это обеспечивается за счет высокого молярного соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона, которое поддерживается ферментом, регенерирующим окисленную форму глутатиона, — глутатионредуктазой (ГР). Поддержание редокс-баланса обеспечивает функционирование транскрипционных факторов и внутриклеточных сигнальных путей, управляющих программами выживания, апоптоза и некроза [10, 11].

Важным аспектом концепции метастазирования является формирование метастатической ниши и предшествующей этому прениши в органе-мишени метастазирования, т. е. возникновение молекулярно-клеточных изменений в месте будущего развития метастаза до поступления в него опухолевых клеток в условиях хронического персистирующего воспаления [12–14].

Иными словами, изменение внутренней среды органа-мишени предопределяет успешность метастазирования. Исходя из этой концепции, интересно проследить, насколько ранними могут быть сроки и какие изменения будут происходить в печени как органе-мишени метастазирования. Сделать это возможно только в условиях экспериментального моделирования, которое позволяет изучать патогенез созданного искусственно сложного онкологического процесса, имитирующего частые клинические ситуации [15, 16]. На созданной ранее модели гематогенного метастазирования в печень саркомы 45 (С45), перевитой в селезенку, выведенную под кожу белой крысы, показано, что через 5 недель после внесения опухолевых клеток в селезенку обнаруживался первичный опухолевый узел, при этом печень уже была визуальным изменена (цвет), но метастатические узлы в ней визуализировались позже (6–7 неделя) [1].

В связи с вышесказанным **цель нашего исследования** — изучить активность свободно-радикальных процессов, определяемую динамикой содержания антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы 1 (СОД1), глутатионпероксидазы 1 (ГПО1) и ГР) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диаль-

дегида (МДА)) в селезенке и печени в латентный период роста и метастазирования С45 (1–2 недели после перевивки опухоли).

Материалы и методы

В эксперименте использованы белые нелинейные крысы-самцы ($n = 28$) массой 180–250 г собственного разведения.

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. по защите животных, используемых для научных целей.

В эксперименте использована модель гематогенного метастазирования в печень злокачественной опухоли, перевитой в селезенку. Модель предусматривала предварительное выведение селезенки под кожу брюшной стенки и последующую (спустя 3 недели) перевивку С45 путем введения 0,1 мл суспензии клеток С45 в физиологическом растворе в разведении 1×10^6 кл/мл [17]. Исходный штамм С45 получен из банка опухолевых штаммов Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Блохина. Ориентировочные сроки появления опухоли в селезенке и визуализации метастатических узлов в печени составили 5 и 7 недель соответственно. Материал для трансплантации получен от крыс-опухоленосителей на 12–16 сутки подкожного роста опухоли.

Для проведения исследований животные были разделены на экспериментальные группы: интактную ($n = 7$); контрольную, включающую в себя животных с выведенной под кожу селезенкой ($n = 7$); основную — крысы с С45, перевитой в селезенку, выведенную под кожу, исследованные через 1 ($n = 7$) и 2 ($n = 7$) недели после перевивки С45 соответственно (сроки в рамках латентного периода роста и метастазирования опухоли). Эвтаназия проведена животным контрольной группы через 3 недели после дислокации селезенки, основной — через 1 и 2 недели после трансплантации С45 в селезенку. В приготовленных на льду 10%-х гомогенатах селезенки и печени (с использованием 0,1 М калий-фосфатного буфера (рН 7,4), содержащего 0,1 % твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина) методом иммуноферментного анализа определено содержание СОД1 (Cayman Chemical, США), ГПО1 и ГР (Abfrontier, Республика Корея), МДА (CUSABIO, Китай). Биохимически определено содержание ДК на микропланшетном анализаторе Infinite M Nano (Tecan, Австрия) при 233 нм [18].

Статистический анализ результатов проведен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для оценки нормальности распределения использовался W -тест Шапиро — Уилка. Значимость различий оценивалась t -критерием Стьюдента, при $p \leq 0,05$ различия считались значимыми. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение (англ. Mean), m — стандартная ошибка.

Результаты

Результаты изучения динамики содержания антиоксидантных ферментов (СОД1, ГПО1 и ГР) и продуктов ПОЛ (ДК и МДА) в тканях селезенки (орган-опухоленоситель С45) и печени (орган-мишень метастазирования) на протяжении латентного периода роста и метастазирования опухоли представлены в табл. 1 и 2. У животных контрольной группы по сравнению с показателями в интактной группе в селезенке выявлены статистически значимое увеличение содержания ДК в 3,6 раза ($p = 0,0009$), МДА — в 2,8 раза ($p < 0,0001$), СОД1 — в 1,7 раза ($p = 0,0493$) и отсутствие статистически значимых изменений ГПО1 и ГР (табл. 1). В то же время в печени не отмечено статистически значимых изменений содер-

жания продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов СОД1 и ГПО1, кроме уровня ГР, который был ниже в 3,2 раза ($p = 0,0235$), чем в группе интактных животных (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют об активации окислительных процессов в селезенке после ее дислокации, одновременно с этим в печени не выявлено признаков активации свободнорадикального окисления, но обращает внимание значительное снижение содержания важного антиоксидантного фермента — ГР (табл. 1, 2).

Через 1 неделю после перевивки С45 в селезенке уровень ДК не изменялся, оставаясь статистически значимо выше в 3,1 раза ($p = 0,0018$), чем в интактной группе, а уровень МДА статистически значимо снижался по сравнению с контролем в 1,5 раза ($p = 0,0295$) (табл. 1). При этом содержание СОД1 статистически значимо было увеличено в 4,8 раза ($p = 0,0182$) по сравнению с уровнем в контрольной группе, в 8,3 раза ($p = 0,0284$) по сравнению с показателем в интактной группе. Содержание ГР было статистически значимо повышено в среднем в 5,5 раза ($p = 0,0003$) по сравнению с уровнем у животных интактной и контрольной групп, однако содержание ГПО1 не отличалось от показателей в этих группах (табл. 1).

В печени на этом же сроке уровни ДК и МДА были статистически значимо выше в среднем в 3,0 раза ($p < 0,050-0,001$) по сравнению с уровнем в интактной и контрольной группах (табл. 2). При этом содержание СОД1 не отличалось, а ГПО1 было статистически значимо выше в среднем в 2,8 раза ($p < 0,001$) уровня у интактных и контрольных крыс, содержание ГР было статистически значимо ниже в 4,8 раза ($p = 0,0108$), чем у интактных крыс (табл. 2).

Таблица 1

**Динамика содержания антиоксидантных ферментов и продуктов ПОЛ в селезенке крыс
в латентный период роста и метастазирования С45**

Показатель	Интактная группа ($n = 7$)	Контрольная группа ($n = 7$)	Основная группа — после перевивки опухоли	
			через 1 неделю ($n = 7$)	через 2 недели ($n = 7$)
ДК, мкмоль/г ткани	$0,44 \pm 0,14$	$1,58 \pm 0,26^1$	$1,36 \pm 0,22^1$	$4,37 \pm 1,07^{1-3}$
МДА, нмоль/г ткани	$30,97 \pm 5,08$	$86,52 \pm 9,28^1$	$58,98 \pm 9,52^2$	$116,48 \pm 16,67^{1,3}$
СОД1, нг/г ткани	$1,59 \pm 0,50$	$2,76 \pm 0,54^1$	$13,23 \pm 5,57^1$	$2,72 \pm 0,68^2$
ГПО1, нг/г ткани	$113,41 \pm 29,44$	$158,92 \pm 27,14$	$158,24 \pm 23,53$	$160,17 \pm 27,45$
ГР, мЕД/г ткани	$11,89 \pm 2,14$	$11,59 \pm 3,90$	$64,86 \pm 11,43^{1,2}$	$11,10 \pm 0,51^3$

Примечание. Статистически значимые отличия ($p < 0,050-0,001$) от показателя: ¹ в интактной группе; ² контрольной; ³ основной через 1 неделю после перевивки.

Таблица 2

**Динамика содержания антиоксидантных ферментов и продуктов ПОЛ в печени крыс
в латентный период роста и метастазирования С45**

Показатель	Интактная группа ($n = 7$)	Контрольная группа ($n = 7$)	Основная группа — после перевивки опухоли	
			через 1 неделю ($n = 7$)	через 2 недели ($n = 7$)
ДК, мкмоль/г ткани	$0,60 \pm 0,13$	$0,70 \pm 0,13$	$2,04 \pm 0,70^{1,2}$	$1,51 \pm 0,59^{1,2}$
МДА, нмоль/г ткани	$49,30 \pm 5,28$	$52,95 \pm 5,50$	$142,41 \pm 2,44^{1,2}$	$92,20 \pm 20,5$
СОД1, нг/г ткани	$1,15 \pm 0,57$	$3,05 \pm 0,91$	$1,37 \pm 0,60$	$1,15 \pm 0,39$
ГПО1, нг/г ткани	$101,96 \pm 17,79$	$123,74 \pm 17,72$	$322,72 \pm 35,33^{1,2}$	$117,69 \pm 21,23^3$
ГР, мЕД/г ткани	$299,90 \pm 89,93$	$94,05 \pm 28,07^1$	$61,76 \pm 15,08^1$	$58,16 \pm 9,08^1$

Примечание. Статистически значимые отличия ($p < 0,050-0,001$) от показателя: ¹ в интактной группе; ² контрольной; ³ основной через 1 неделю после перевивки.

Через 2 недели после перевивки С45 в селезенке содержание ДК статистически значимо увеличилось, достигнув уровня выше, чем на предыдущем сроке наблюдения и у интактных крыс, в 3,2 раза ($p = 0,0074$) и в 9,9 раза ($p = 0,0013$) соответственно (табл. 1). Содержание МДА также стало статистически значимо выше уровня предыдущего срока в 2,0 раза ($p = 0,0043$), в 3,8 раза ($p = 0,0002$) выше уровня у интактных крыс. При этом содержание СОД1 снизилось до уровня значений в контрольной и интактной группах, содержание ГР статистически значимо снизилось в 5,8 раза ($p = 0,0003$) до уровня в интактной и контрольной группах, а ГПО1 статистически значимо не изменялось, оставаясь на уровне значений у интактных животных (табл. 1).

В это же время в печени уровень ДК оставался статистически значимо повышенным в среднем в 2,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в интактной и контрольной группах, статистически значимых отличий уровня МДА не выявлено (табл. 2). Содержание СОД1 не изменялось, оставаясь на уровне значений у интактных крыс, как и у животных в контроле и через 1 неделю после перевивки. Содержание ГПО1 было статистически значимо ниже в 2,7 раза ($p < 0,0001$), чем на предыдущем сроке наблюдения, не отличаясь от значений у крыс в интактной и контрольной группах. Содержание ГР продолжало снижаться, достигнув уровня ниже, чем в интактной группе, в 5,2 раза ($p = 0,0101$) (табл. 2).

Таким образом, в латентный период роста опухоли в ткани селезенки через 1 неделю после перевивки С45 отмечено значительное увеличение содержания антиоксидантных ферментов СОД1 и ГР, а через 2 недели — их снижение и значительное увеличение уровня продуктов ПОЛ: ДК и МДА. При этом содержание ГПО1 не изменялось, оставаясь на уровне показателей у интактных животных. Одновременно с этим в немалигнизированной ткани печени уже через 1 неделю после перевивки опухоли отмечалось существенное увеличение уровня продуктов ПОЛ и антиоксидантного фермента ГПО1 при значительном снижении содержания ГР. Через 2 недели после перевивки содержание ДК и МДА оставалось высоким, ГР низким, а ГПО1 снижалось до уровня в интактной группе. При этом значимых изменений содержания СОД1 в печени в этот период не выявлено. Такие изменения могут свидетельствовать об активации окислительных процессов и возможном их дисбалансе (проявлением которого может быть накопление продуктов ПОЛ, особенно МДА) в латентный период роста опухоли не только в селезенке (как органе, где уже был инициирован злокачественный процесс), но и в немалигнизированной ткани печени (как в преметастатической нише).

Обсуждение

Протекание множества физиологических процессов в клетке сопряжено с образованием активных форм кислорода и азота (АФК и АФА), которые при низких концентрациях функционируют как сигнальные молекулы, активируя (пероксид водорода, H_2O_2) или ингибируя (супероксидный анион-радикал, $O_2^{\cdot-}$) пути пролиферации и выживания клеток. Повышение уровня АФК усиливает повреждение ДНК и активирует мутагенез, а высокая концентрация приводит к развитию в клетке окислительного стресса, что может запускать программы гибели. Таким образом, функциональность АФК — сигнальный или токсический агент — определяется их химическими свойствами и локальной концентрацией, а также полноценностью многокомпонентной защитной антиоксидантной системы, которая активируется в клетке при усилении окислительных процессов [19–21]. Ферментом первой линии антиоксидантной защиты является СОД, который экспрессируется конститутивно,

но возможна и его индукция как стресс-белка в ответ на увеличение уровней АФК и АФА (прежде всего $O_2^{\cdot-}$) [22, 23]. В связи с этим значительное увеличение содержания СОД1 в селезенке через 1 неделю после перевивки опухоли может быть отражением активации окислительных процессов, в частности значительной генерации $O_2^{\cdot-}$, скорее всего, в результате развития воспаления в ткани селезенки после внесения опухолевой взвеси, т. е. чужеродного для организма этих животных материала, а также повышения метаболической активности в органе. При этом происходит избыточное образование оксидантов ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , оксида азота ($NO^{\cdot}$), пероксинитрита, гидроксильного радикала ($HO^{\cdot}$)) в клетках и внеклеточном матриксе, что является важным защитным механизмом неспецифического иммунитета [24, 25]. В связи с тем, что селезенка является одним из важнейших депо железа в организме, значительное увеличение уровня СОД1 и утилизации $O_2^{\cdot-}$ приводит к наработке H_2O_2 , что увеличивает риск образования очень токсичного $HO^{\cdot}$. Детоксикация H_2O_2 осуществляется многими ферментами — перокси-редоксинами, глутатионпероксидазами, каталазой; кроме этого, неферментативно — глутатионом [26].

В нашем исследовании увеличения содержания ГПО1 одновременно с ростом СОД1 не отмечено, однако значительно возросло содержание ГР. Основной биологической функцией этого фермента является поддержание внутри клетки определенного уровня восстановленного глутатиона (без увеличения активности его синтеза) путем регенерации его формы, окисленной в результате прямого взаимодействия с оксидантами и работы глутаредоксиновой системы, связанной с системами тио- и перокси-редоксинов [27–29]. В связи с этим рост содержания только ГР позволяет предположить прежде всего участие восстановленного глутатиона и активацию связанных с ним систем в ограничении интенсивности окислительных реакций в селезенке и клеточной редокс-сигналикации. Высокое содержание ГР обеспечивает поддержание высокого уровня восстановленного глутатиона и в целом восстановительной среды, что повышает чувствительность к редокс-сигналикации клеточных компонентов и сигнальных путей [30]. Здесь надо отметить, что значительное увеличение содержания ГР может также отражать активацию метаболизма в селезенке через 1 неделю после перевивки опухоли, в результате чего происходит наработка необходимого для фермента кофактора — $NADPH^1$, — без которого невозможно восстановление окисленного глутатиона.

Известно, что восстановленный глутатион участвует в инициации рака, а после возникновения опухоли необходимость в его высоком уровне уменьшается из-за активации альтернативных антиоксидантных путей, в частности системы тиоредоксина [31]. Отмеченное нами снижение содержания ГР, значительно повышенного в селезенке через 1 неделю после перевивки опухоли (для обеспечения высокого уровня восстановленного глутатиона), до исходного уровня через 2 недели может быть связано с активацией альтернативных антиоксидантных путей. В то же время установлено, что восстановленный глутатион используется в качестве кофактора при работе глиоксалазной системы, участвующей в метаболизме МДА [29, 32]. Через 1 неделю после перевивки уровень этого метаболита не был повышен в отличие от уровня ДК, что может быть связано с усилением метаболизма МДА, которое обеспечивается высоким уровнем ГР и, соответственно, восстановленного глутатиона.

Острая воспалительная реакция разрешается после нейтрализации ее возбудителя, но если ресурсов организма недостаточно, то воспаление становится хроническим. При

¹ $NADPH$ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (англ. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate).

этом в воспалительном микроокружении продолжается менее интенсивное высвобождение множества провоспалительных медиаторов — NO, цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа), факторов роста, хемокинов, — которые делают это микроокружение более уязвимым к онкогенезу [33]. Наши результаты показывают значительное снижение содержания СОД1 через 2 недели после перевивки, что может говорить об ослаблении генерации O₂^{•-} и H₂O₂ и, соответственно, уменьшении вовлеченности восстановленного глутатиона в процесс детоксикации H₂O₂, а также ослаблении интенсивности воспаления, но не его купировании. Косвенным подтверждением этого также может быть значительный рост на 2 неделе уровня продуктов ПОЛ (ДК и МДА) по сравнению с показателями на 1 неделе, что может свидетельствовать о сохранении активности процессов ПОЛ в ткани селезенки. На этом сроке, вероятно, формируются прооксидантные условия, благоприятствующие выживанию опухолевых клеток и формированию опухоли, что соответствует современным взглядам на производство АФК как адаптивный процесс, который опухолевые клетки используют для индукции изменений в сигнальных путях, важных для их выживания и нормального функционирования [20].

Конечным продуктом ПОЛ является МДА, широко признанный в качестве чувствительного маркера окислительного повреждения липидов [34]. Следует обратить внимание на то, что образуемые в процессе ПОЛ альдегиды, в частности МДА, обладают высокой цитотоксичностью. Являясь стабильными метаболитами, они способны оказывать дистантное действие на молекулы-мишени. Большое значение имеет образование аддуктов альдегидов (и МДА) с молекулами белков и нуклеиновых кислот, т. е. их ковалентная модификация, в результате чего изменяются их функциональные свойства, ферментативная активность, процессы рецепции, происходят точечные мутации, хромосомные aberrации, приводящие к нарушениям основных клеточных процессов. МДА считается наиболее мутагенным продуктом ПОЛ [32, 35], а аддукты МДА могут быть ключевыми медиаторами воспаления при его хронизации через активацию воспалительных сигнальных путей (включая протеинкиназу C, p38-MAPK, ERK1/2, NF- κ B¹) [36]. К настоящему времени установлено, что аддукты МДА обладают иммуногенностью и могут оказывать регуляторное воздействие на клетки, в частности иммунной системы, таким образом реализуя взаимосвязь ПОЛ и противоопухолевого иммунитета [37].

В здоровой печени превалирует противовоспалительное состояние иммунной системы, сопровождающееся поддержанием в целом восстановительной среды, несмотря на постоянно протекающие окислительные реакции, что обеспечивает высокую чувствительность механизмов редокс-регуляции и жесткий контроль окислительных процессов на низком уровне в метаболически очень активном органе. Это обеспечивается за счет высокого содержания восстановленного глутатиона и регенерирующего его окисленную форму фермента ГР [10, 29]. С этим согласуются наши данные о значительно более высоком содержании ГР в ткани печени по сравнению с тканью селезенки у крыс интактной группы. Поддерживая восстановительную иммуносупрессивную среду, здоровая печень быстро восстанавливает гомеостаз после его нарушения. Однако перепроизводство АФК и нарушение внутриклеточного и тканевого баланса восстановленной и окисленной форм глутатиона ослабляет его гепатозащитную функцию. Как следствие, увеличивается восприимчивость печени

¹ p38-MAPK — митоген активируемая протеинкиназа p38 (англ. p38 Mitogen-Activated Protein Kinases). ERK1/2 — киназы 1/2, регулируемые внеклеточными сигналами (англ. Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2). NF- κ B — ядерный фактор каппа В (англ. Nuclear Factor κ B).

к окислительному стрессу, способствуя возникновению патологических состояний и их прогрессированию, т.е. окислительный стресс является патофизиологическим признаком метаболического заболевания печени [11, 38]. Установлено, что соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона модулирует иммунный ответ как в Т-клетках, так и других иммунных клетках (макрофагах, дендритных клетках, В-клетках) [39, 40].

Одной из причин увеличения производства АФК, метаболитов липидного происхождения, молекулярных паттернов, связанных с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Pattern, DAMP), может быть так называемое стерильное воспаление, хронизация которого приводит к патологии [41]. Существующая тесная связь селезенки и печени обуславливает изменение редокс-состояния печени и ее иммунного статуса вслед за усилением окислительных процессов в селезенке в результате ее транслокации под кожу (изменения в контрольной группе), внесения в нее суспензии опухолевых клеток и начала развития из них опухоли (изменения через 1–2 недели после перевивки). В результате воспалительного процесса в селезенке с током крови в печень попадает множество продуктов окисления макромолекул, распада клеток, что должно интенсифицировать процесс детоксикации в печени и изменить редокс-состояние органа. Длительность этих процессов в селезенке приводит к дисбалансу редокс-состояния печени — усилению окислительных процессов. Об этом свидетельствует не только значительный рост содержания ГПО1, являющийся защитной реакцией печени, т.к. субстратами фермента являются H_2O_2 , органические гидропероксиды полиненасыщенных жирных кислот, но и рост уровня ДК и МДА через 1–2 недели после перевивки опухоли. Также дисбалансу редокс-состояния способствует значительное снижение содержания ГР в печени, начиная с момента транслокации селезенки под кожу и на протяжении первых двух недель после перевивки опухоли, в результате чего тиол-дисульфидный баланс может смещаться в сторону окисленных форм тиолов. Хронизация дисбаланса в сторону окисления, вероятно, предотвращает возникновение эффективного адаптивного ответа иммунной системы печени против опухолевых клеток [5]. Кроме этого, выявлено, что образуемые аддукты МДА и продуктов его ферментативного метаболизма обладают высокой иммуногенностью. Их взаимодействие с клетками врожденной иммунной системы связано с экспрессией провоспалительных генов и активацией воспалительных сигнальных путей (в частности, протеинкиназы C, p38-MAPK, ERK1/2 и NF-κB). Различные типы клеток печени реагируют на наличие аддуктов, которые могут образовываться в печени в больших количествах, а также поступают в нее из селезенки, активируя провоспалительные реакции [36]. Таким образом, вероятно, в печени формируется прооксидантная провоспалительная проопухолевая среда, в которой будут активироваться механизмы выживания опухолевых клеток.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что в срок 1–2 недели после перевивки опухоли, т.е. в латентный период роста и метастазирования С45, в селезенке — органе-опухоленосителе — происходит одномоментная активация процессов свободнорадикального окисления и защитной антиоксидантной системы, что связано, скорее всего, с воспалительной реакцией на внесение опухолевых клеток в селезенку. В печени первые изменения активности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты отмечены еще на этапе транслокации селезенки под кожу, а затем с 1 недели после перевивки опухоли в органе-мишени метастазирования также интенсифицируется ПОЛ, но антиоксидантная

защита не полноценна. Хронизация воспалительных реакций в селезенке приводит к дисбалансу редокс-состояния печени в сторону окислительных процессов, что, вероятно, способствует созданию прооксидантных провоспалительных условий в органе, подготавливая почву для метастазирования.

Список источников | References

1. Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Kit OI. *Pathogenetic aspects of metastatic liver damage (experimental study)*. Moscow: Kredo; 2022. 356 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/CCLUYR>.
2. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiology*. 2020;67:101760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760>.
3. Belova YV, Altufiev YV. Mechanisms of development of pathological processes in the liver. *Natural Sciences*. 2009;(3):114–120. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/LHMRGV>.
4. Zhang S, Lu S, Li Z. Extrahepatic factors in hepatic immune regulation. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:941721. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941721>.
5. Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2525. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02525>.
6. Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: Divergent roles in homeostasis and pathology. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18:1375–1386. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>.
7. Zhao J, Zhang X, Li Y, Yu J, Chen Z, Niu Y, et al. Interorgan communication with the liver: Novel mechanisms and therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1314123. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1314123>.
8. Kelly AM, Golden-Mason L, Traynor O, Geoghegan J, McEntee G, Hegarty JE, et al. Changes in hepatic immunoregulatory cytokines in patients with metastatic colorectal carcinoma: Implications for hepatic anti-tumour immunity. *Cytokine*. 2006;35(3–4):171–179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.07.019>.
9. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 2008;47(2):729–736. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22034>.
10. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in glutathione content in liver diseases: An update. *Antioxidants*. 2021;10(3):364. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>.
11. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1124275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1124275>.
12. Perelmuter VM, Manskikh VN. Preniche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry*. 2012;77(1):111–118. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297912010142>.
13. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: An idea whose time has come. *Advances In Anatomic Pathology*. 2019;26(1):69–74. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000219>.
14. Izraely S, Witz IP. Site-specific metastasis: A cooperation between cancer cells and the metastatic microenvironment. *International Journal of Cancer*. 2021;148(6):1308–1322. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33247>.
15. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):26–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>.
16. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):14–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>.
17. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Evstratova OF. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):773–775. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2664-0>.
18. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Majore AJa (ed.). *Cellular and subcellular experimental pathology of the liver*. Riga: Zinatne; 1982. P. 135. (In Russ.).
19. Reczek CR, Chandel NS. The two faces of reactive oxygen species in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*. 2017;1(1):79–98. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-041916-065808>.

20. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(6):1915–1928. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>.
21. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*. 2023;97(10):2499–2574. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>.
22. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(4):344–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018>.
23. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology*. 2024;98(5):1323–1367. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>.
24. Pinegin BV, Vorobjeva NV, Pashenkov MV, Chernyak BV. The role of mitochondrial reactive oxygen species in activation of innate immunity. *Immunology*. 2018;39(4):221–229. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tkjtza>.
25. Chelombitko MA. The role of reactive oxygen species in inflammation. Mini-review. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2018;73(4):242–246. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ypxdhv>.
26. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Juan CA, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Chemistry of hydrogen peroxide formation and elimination in mammalian cells, and its role in various pathologies. *Stresses*. 2022;2(3):256–274. DOI: <https://doi.org/10.3390/stresses2030019>.
27. Kulinsky VI, Kolesnichenko LS. The glutathione system. II. Other enzymes, thiol-disulfide metabolism, inflammation, and immunity, functions. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2009;3:211–220 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990750809030019>.
28. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;95:27–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>.
29. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-related enzymes and proteins: A review. *Molecules*. 2023;28(3):1447. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>.
30. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z, Siddiqui HA, Calina D, Sharifi-Rad J, et al. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>.
31. Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell*. 2015;27(2):211–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.019>.
32. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:360438. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
33. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: A cross talk. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:563. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00563>.
34. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;23:1144–1170. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>.
35. Tudek B, Zdżalik-Bielecka D, Tudek A, Kosicki K, Fabisiewicz A, Speina E. Lipid peroxidation in face of DNA damage, DNA repair and other cellular processes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;107:77–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.043>.
36. Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(4):398–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.06.016>.
37. Xiao L, Xian M, Zhang C, Guo Q, Yi Q. Lipid peroxidation of immune cells in cancer. *Frontiers in Immunology*. 2024;14:1322746. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1322746>.
38. Sacco R, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Glutathione in the treatment of liver diseases: Insights from clinical practice. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2016;62(4):316–324. PMID: <https://pubmed.gov/27603810>.
39. Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, et al. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Research and Treatment*. 2012;2012:986519. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/986519>.
40. Wróblewska J, Wróblewski M, Hołyńska-Iwan I, Modrzejewska M, Nuskiewicz J, Wróblewska W, et al. The role of glutathione in selected viral diseases. *Antioxidants*. 2023;12(7):1325. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071325>.

41. Hossain M, Kubes P. Innate immune cells orchestrate the repair of sterile injury in the liver and beyond. *European Journal of Immunology*. 2019;49(6):831–841. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201847485>.

Информация об авторах

Елена Михайловна Франциянц — доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: super.gormon@ya.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Екатерина Игоревна Сурикова — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Ирина Викторовна Каплиева — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: kaplirina@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Ирина Валерьевна Нескубина — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Элионора Григорьевна Шакарян — аспирант кафедры онкологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: elionora.shakaryan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

Александр Владимирович Снежко — доктор медицинских наук, хирург отделения абдоминальной онкологии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия; ассистент кафедры онкологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: snezhko.tanya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

Валерия Ахтямовна Бандовкина — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Лидия Константиновна Трепитаки — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: legolab69@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Юлия Александровна Погорелова — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: flora-73@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Людмила Анатольевна Немашкалова — научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: nemalit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Наталья Сергеевна Лесовая — младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: n.chugunova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Information about the authors

Elena M. Frantsiyants — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: super.gormon@ya.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Ekaterina I. Surikova — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Irina V. Kaplieva — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: kaplirina@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Irina V. Neskubina — Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Elionora G. Shakaryan — Postgraduate Student of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: elionora.shakaryan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3589-2115>

Alexander V. Snezhko — Doctor of Sciences (Medicine), Surgeon of the Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: snezhko.tanya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

Valeria A. Bandovkina — Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Lidia K. Trepitaki — Candidate of Sciences (Biology), Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: legolab69@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Yulia A. Pogorelova — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: flora-73@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Lyidmila A. Nemashkalova — Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: nemalit@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Natalia S. Lesovaya — Junior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: n.chugunova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-8659>

Рукопись получена: 6 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 5 апреля 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 6 March 2024. Revised: 5 April 2024. Accepted: 8 August 2024.

УДК 616.8-056.76

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.104>

<https://elibrary.ru/SFKPPD>



Независимое возникновение двух случаев синдрома Леннокса — Гасто и нейрофиброматоза в семье

Ольга Александровна Рахманина^{1,3}✉, Елена Владиславовна Левитина¹,
Елена Борисовна Храмова¹, Диана Магомедовна Хайретдинова²,
Джинна Ивановна Лебедева^{1,3}

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

³ Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия

✉ olga-rakh@yandex.ru

Аннотация

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) являются наиболее сложной проблемой в эпилептологии. Синдром Леннокса — Гасто (СЛГ) является ЭРЭ с дебютом в детском возрасте, проявляющейся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные; выраженными когнитивными нарушениями; медленной (<2,5–3,0 Гц) активностью «острая — медленная волны» в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме, а также пробегами быстрой активности с частотой 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами; резистентностью к терапии. Предположительно генетические или формы с неизвестной причиной составляют 20–30 % случаев СЛГ, однакоотягощенный семейный анамнез по эпилепсии среди больных СЛГ отмечается всего в 2,5 %.

Цель работы — детальное описание семейного случая СЛГ у двух родных братьев с отражением клинических проявлений этого эпилептического синдрома, фармакорезистентности к противоэпилептическим препаратам и временной эффективности альтернативных методов лечения (гормональной терапии и хирургического лечения).

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное описание истории болезни 3 сибсов, рожденных в близкородственном браке.

Результаты и обсуждение. Отмечена схожесть течения заболевания у двух братьев, абсолютная резистентность к медикаментозной антиэпилептической терапии и временная эффективность гормональной терапии при СЛГ с уменьшением продолжительности эффекта от курса к курсу. Кроме того, показано редчайшее параллельное существование в рассматриваемой семье другого аутосомно-доминантного заболевания — нейрофиброматоза 1 типа.

Заключение. Детальное описание СЛГ в рамках одной семьи не только расширит знания врачей об этом заболевании и сложностях его лечения, но и улучшит понимание генетических механизмов развития ЭРЭ.

Ключевые слова: энцефалопатия развития и эпилептическая, синдром Леннокса — Гасто, генетика, гормональная терапия, нейрофиброматоз

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

Соответствие принципам этики. От законного представителя пациентов получено информированное согласие на медицинское вмешательство, фото- и видеосъемку, использование данных в научных целях. Материал одобрен локальным этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета как соответствующий этическим принципам надлежащей клинической практики (протокол № 122 от 25 июня 2024 г.).

Для цитирования: Независимое возникновение двух случаев синдрома Леннокса — Гасто и нейрофиброматоза в семье / О. А. Рахманина, Е. В. Левитина, Е. Б. Храмова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 104–113. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.104>. EDN: <https://elibrary.ru/SFKPPD>.

Independent Occurrence of Two Cases of Lennox — Gastaut Syndrome and Neurofibromatosis in the Family: A Clinical Observation

Olga A. Rakhmanina^{1,3}✉, Elena V. Levitina¹, Elena B. Khramova¹,
Diana M. Khairtadinova², Dzhinna I. Lebedeva^{1,3}

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

³ Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia

✉ olga-rakh@yandex.ru

Abstract

Developmental and epileptic encephalopathies (DEE) are the most difficult problem in epileptology. Lennox — Gastaut syndrome (LGS) is a developmental and epileptic encephalopathy with onset in childhood, manifested by: frequent polymorphic seizures, including tonic axial ones; severe cognitive impairment; slow activity (with a frequency of <2.5–3.0 Hz) sharp-slow wave in the interictal period on the electroencephalogram, as well as runs of fast activity with a frequency of 10–20 Hz, often associated with tonic seizures; and resistance to therapy. Presumably genetic or forms with an unknown cause account for 20–30 % of cases of LGS, but a family history of epilepsy among patients with LGS is observed in only 2.5 %.

The purpose of this work was to describe a familial case of LGS in two siblings.

Materials and methods. A retrospective description of the medical history of 3 siblings born in a consanguineous marriage was performed.

Results and discussion. There was a similarity in the course of the disease in the two brothers, absolute resistance to drug antiepileptic therapy and temporary effectiveness of hormonal therapy for LGS with a decrease in the duration of the effect from course to course. In addition, the rare parallel existence in this family of another autosomal dominant disease — neurofibromatosis type 1 — is shown.

Conclusion. A detailed description of LGS within one family will not only expand doctors' knowledge of this disease and the difficulties of its treatment, but also improve understanding of the genetic mechanisms of the development of DEE.

Keywords: developmental and epileptic encephalopathy, Lennox — Gastaut syndrome, genetics, hormonal therapy, neurofibromatosis

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

Conformity with the principles of ethics. Informed consent was obtained from the patients' legal representative for medical intervention, photo and video recording, and use of data for research purposes. The materials have been reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Tyumen State Medical University, which confirmed their compliance with the ethical standards of Good Clinical Practice (Protocol No. 122 dated 25 June 2024).

For citation: Rakhmanina OA, Levitina EV, Khramova EB, Khairtadinova DM, Lebedeva DI. Independent occurrence of two cases of Lennox — Gastaut syndrome and neurofibromatosis in the family: A clinical observation. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):104–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.104>. EDN: <https://elibrary.ru/SFKPPD>.

© Рахманина О. А., Левитина Е. В., Храмова Е. Б., Хайретдинова Д. М., Лебедева Д. И., 2024

© Rakhmanina O. A., Levitina E. V., Khramova E. B., Khairtadinova D. M., Lebedeva D. I., 2024

Введение

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) являются наиболее сложной проблемой в epileptологии [1]. На современном этапе благодаря активному изучению большин-

ство ЭРЭ переквалифицировано из расстройств с неизвестной этиологией на заболевания с установленной генетической причиной. Для синдрома Леннокса — Гасто (СЛГ) характерно сочетание следующих признаков: множественные типы эпилептических приступов (с обязательным наличием тонических); резистентность к терапии; дебют до 18 лет; когнитивные (и часто) поведенческие нарушения, которые могут отсутствовать в дебюте приступов; диффузная медленная пик-волновая и генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность (*англ.* Generalized Paroxysmal Fast Activity, GPFA) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [2, 3]. Неврологами, в т. ч. специализирующимися в вопросах эпилептологии, признаны необходимость и важность своевременной ранней диагностики заболевания. Однако это не всегда возможно. К основным причинам, вызывающим трудности в диагностике и приводящим к «размыванию» диагноза синдрома относят: полиэтиологичность синдрома; изменения клинических проявлений и картины ЭЭГ в процессе развития болезни и под влиянием терапии; существование эпилептических синдромов, сходных с СЛГ; отсутствие в медицинской среде полного согласия по поводу диагностических критериев синдрома [4, 5].

По эпидемиологическим данным, распространенность СЛГ составляет 2,8 случая на 100 000 детей [6]. СЛГ представляет собой ЭРЭ с широким спектром этиологических факторов. Это могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, нейрокожные синдромы, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы. Предположительно, генетические или формы с неизвестной причиной составляют 20–30 % случаев СЛГ [6–8]. Патогенные варианты во многих генах могут вызывать клиническую картину СЛГ, причем обычно это мутации, возникающие *de novo* (спонтанные, спорадические). Клинико-энцефалографическая картина СЛГ описана при мутациях в таких генах, как *SCN1A*, *GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1* и *CHD2* [4]. Кроме того, ряд хромосомных аномалий может быть ассоциирован с СЛГ, в связи с чем необходимо проводить хромосомный микроматричный анализ. Существуют единичные публикации сочетания СЛГ с синдромом Дауна, мозаичного варианта Эдвардса, синдром также описан при митохондриальных заболеваниях [9, 10]. По данным Ж. Эйкарди (J. Aicardi, 1994)¹, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии среди больных СЛГ отмечался всего в 2,5 %. Нам встретилось лишь одно описание СЛГ в семье у двух сестер [11]. Таким образом, широкий спектр генетических исследований — секвенирования последнего поколения — следует выполнять у больных СЛГ, особенно если после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и клинического исследования этиология эпилепсии остается неизвестной [12]. В дальнейшем генетическое тестирование будет необходимо и при структурной этиологии СЛГ для идентификации случаев заболевания со смешанной этиологией [1].

Цель работы — детальное описание семейного случая СЛГ у двух родных братьев с отражением клинических проявлений этого эпилептического синдрома, фармакорезистентности к противоэпилептическим препаратам (ПЭП) и временной эффективности альтернативных методов лечения (гормональная терапия и хирургическое лечение).

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное описание истории болезни 3 sibсов в одной семье с клинико-генеалогическим анализом и оценкой эффективности проводимого на практике лечения, в т. ч. гормональной терапии.

¹ Aicardi J. *Epilepsy in Children*. 2nd ed. New York : Raven Press, 1994. XIII, 555 p.

Результаты

Клиническое наблюдение 1

Мальчик 1, 11 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей; роды в 39 недель, оперативные (показания неизвестны); вес 2950 г. Раннее развитие соответствовало возрасту: ходил с 11 месяцев, в 1 год в речи появились единичные слова. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен, близкородственный брак (мать и отец — двоюродные сибсы). С 2 лет родители стали отмечать неустойчивость мальчика 1 при ходьбе. Дебют приступов возник в 2 года 3 месяца: 4 приступа с интервалом в 1–2 недели в виде клоний в конечностях, глаза открыты, смотрят в одну точку, слегка подведены вверх, длительность 2–3 минуты.

Пациент обследован: МРТ головного мозга — без особенностей; ЭЭГ — комплексы «острая — медленная волны» в правой центрально-лобно-височной области с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. В результате выставлен диагноз — симптоматическая фокальная эпилепсия; назначен топирамат — 75 мг/сутки.

В течение 6 месяцев приступы сохранялись, возникали перед сном или во сне, затем стали учащаться до нескольких раз в день, нарастала статодинамическая атаксия, ребенок перестал ходить, разговаривать. При смене топирамата на вальпроат — без эффекта; вальпроата на клоназепам — приступы прекратились, мальчик снова стал ходить.

Через 3 месяца появились приступы в виде падений вниз по градиенту веса с травматизацией головы, также появились замирания с адверсией головы и глаз в сторону по 3–4 с. Частота приступов не поддается подсчету — сотни в день. Мальчик перестал ходить, с трудом удерживал голову, перестал разговаривать, понимать обращенную речь. На ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность в виде медленных комплексов «острая — медленная волны» с локализацией в лобно-центральной и центрально-теменной областях справа. При углублении сна активность приобретала диффузный характер. В лечении применялись различные комбинации ПЭП: клоназепам и вальпроат — приступы сохранялись; ламотриджин и вальпроат — приступы прекратились, ребенок снова начал ходить, улучшились когнитивные функции.

Через 4 месяца у ребенка появились генерализованные тонико-клонические приступы с нарастанием частоты до ежедневных, постепенное ухудшение в двигательной сфере. Проведен короткий (14 дней) курс гормональной терапии дексаметазоном в виде инъекций, на фоне чего приступы прекратились, вернулись утраченные психомоторные навыки, мальчик снова стал ходить.

Через месяц после окончания курса вновь возникло ухудшение в виде нарастания статодинамической атаксии, возобновление приступов, модифицированная гипсаритмия по ЭЭГ. Приступы полиморфные: генерализованные тонико-клонические, атонические, тонические (аксиальные, глобальные), фокальные моторные версивные (редко) или немоторные с остановкой взора без падений и автоматизмов, атипичные абсансы. Начата терапия гидрокортизона ацетатом в дозе 10 мг/кг с постепенным снижением на 2 мг/кг 1 раз в 2 недели, длительность курса составила 3 месяца. Отмечалась положительная динамика в виде купирования приступов, восстановления походки, улучшения когнитивных функций. При отмене стероидов возобновились атонические приступы по типу резких кивков вперед с падениями.

Продолжен подбор комбинированной терапии ПЭП: руфинамид, леветирацетам, ламотриджин; леветирацетам, ламотриджин, клобазам — приступы сохранялись, улуч-

шения не было, прогрессировала атаксия. Возобновлена гормональная терапия гидрокортизона ацетатом, на фоне которой состояние ребенка снова стабилизировалось: купировались атонические приступы, отмечалось снижение частоты генерализованных судорожных приступов, мальчик 1 начал устойчиво сидеть, возобновилась ходьба, стал брать рукой предметы, жевать твердую пищу. Отмена стероидов вновь привела к ухудшению состояния.

В 5 лет проведена микрохирургическая каллозотомия, эффективность которой описана в лечении этого синдрома у детей [13]. В катамнезе мальчика 1 в первый год после операции — 2 тонико-клонических приступа, во второй год — 4 приступа. В настоящее время получает терапию: топирамат — 150 мг/сутки (7,2 мг/кг), леветирацетам — 1000 мг/сутки (47 мг/кг), ламотриджин — 150 мг/сутки (7,14 мг/кг). Наблюдается незначительное улучшение в развитии. В неврологическом статусе у ребенка сохраняется моторно-сенсорная дисфазия развития, навыки по возрасту не сформированы, при учащении приступов возникает статодинамическая атаксия. Для поиска генетической этиологии синдрома выполнен скрининг на болезни нарушений аминокислотного обмена и митохондриальные болезни: тандемная масс-спектрометрия — нарушений уровней определяемых аминокислот не выявлено; лактат — 1,4 ммоль/л. Проведено секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), панель «Наследственные эпилепсии», обнаружена гетерозиготная миссенс-мутация в гене *PEX5* (гомозиготные мутации описаны у пациентов с нарушением биогенеза пероксисом тип 2 A — синдром Цельвегера).

Клиническое наблюдение 2

Мальчик 2, 8 лет. Перинатальный анамнез: ребенок от второй беременности, протекавшей физиологически; роды вторые, в сроке 39–40 недель, самостоятельные; вес при рождении 3900 г. На 1 году жизни психомоторное развитие по возрасту. Дебют заболевания произошел в 2 года — неустойчивость при ходьбе, частые падения. По данным ЭЭГ-исследования в дебюте заболевания: асинхронная региональная субклиническая эпилептиформная активность за счет комплексов «острая — медленная волны» с локализацией в центрально-височно-теменной области с левосторонним преобладанием со склонностью к диффузному распространению. Причем локализация и тип эпилептической активности совпадают с таковой у старшего брата. С 2,5 лет мальчику 2 начата медикаментозная терапия: вальпроевая кислота и гидрокортизона ацетат. С 3 лет произошел дебют атонических приступов. Несмотря на лечение, течение заболевания имело волнообразный прогрессирующий характер. По аналогии со старшим братом имеется полиморфизм приступов: атонические и тонические (медленные и быстрые, по типу «нырка вперед», падения); миоклонические и миоклонически-атонические приступы (медленный наклон вперед и 2–3 вздрагивания верхней половины туловища); тонико-клонические с неизвестным началом; фокальные моторные приступы (заведение глаз в сторону, клонии в половине лица или частое моргание). В период обострения заболевания количество приступов — до десятков в день, не поддаются подсчету. Нарушения неврологического статуса: моторно-сенсорная дисфазия развития, не сформированы возрастные навыки, при учащении приступов возникновение выраженной статодинамической атаксии и ЭЭГ-картина при прогрессировании заболевания также аналогичны клинической картине и результатам обследования старшего брата (рис. 1, рис. 2).

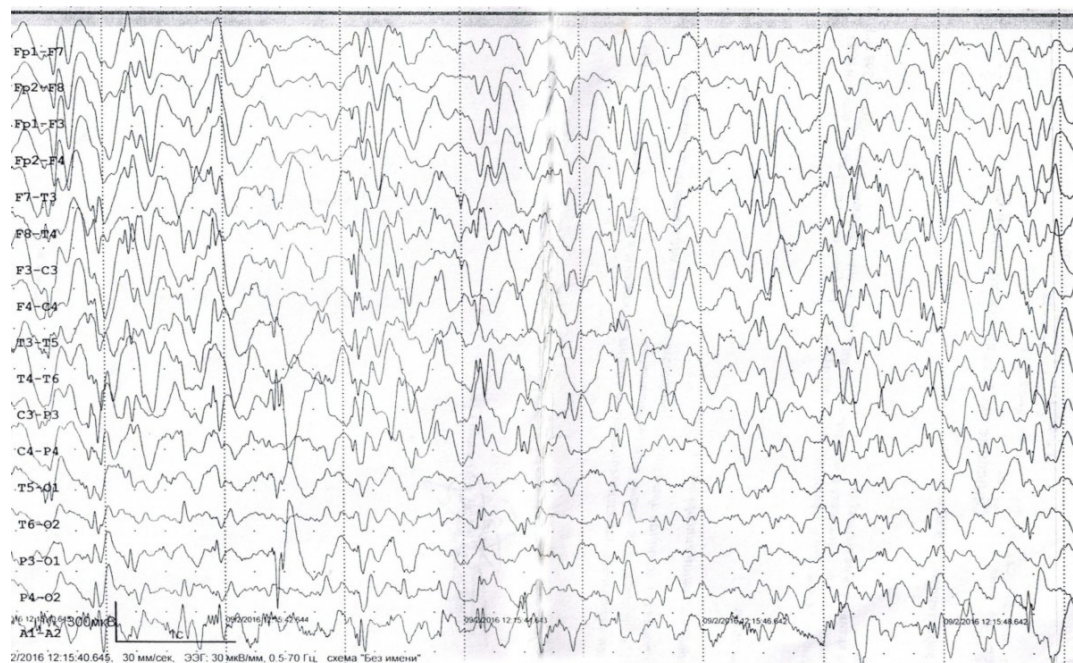


Рис. 1. ЭЭГ мальчика 1 (старший брат) в 4 года (2016)

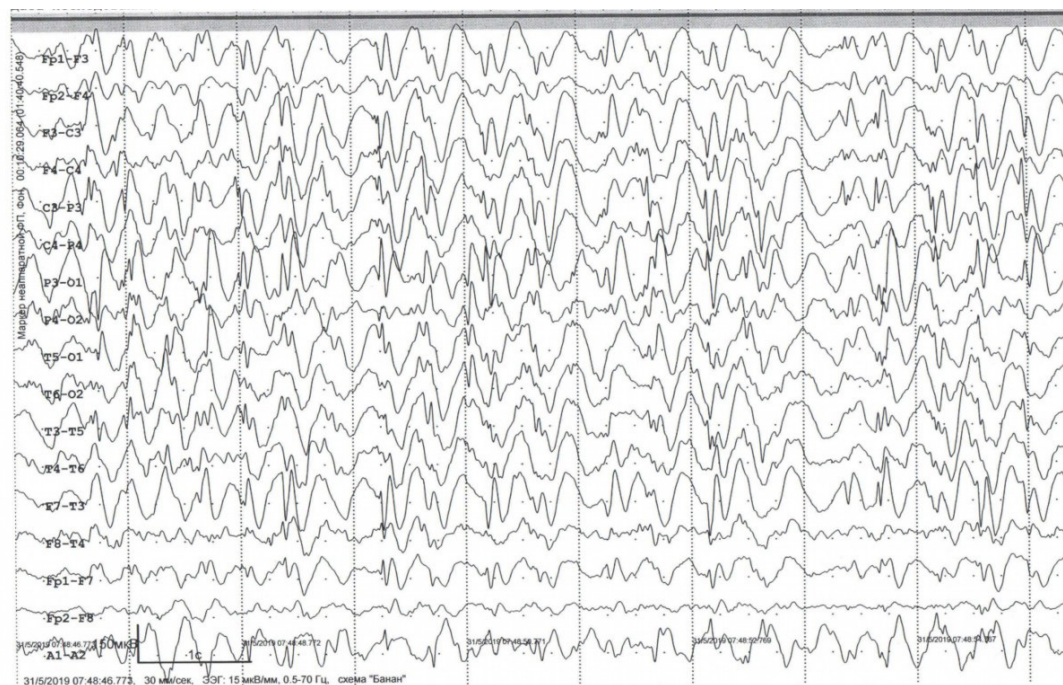


Рис. 2. ЭЭГ мальчика 2 (средний брат) в 4 года (2019)

Мальчик 2 обследован: тандемная масс-спектрометрия — нарушений уровня аминокислот не выявлено; МРТ головного мозга — признаки умеренных перинатально-гипоксических изменений в белом веществе обоих полушарий головного мозга. В лечении ребенок получал гормональную терапию и ПЭП.

В дебюте заболевания: курс гидрокортизона ацетатом — отсутствие приступов 9 месяцев (6 месяцев на гормонах, 3 — без них); преднизолон в возрасте 3,5 лет — отсутствие приступов 7 месяцев (6 месяцев на гормонах, 1 — без них), гидрокортизона ацетат в возрасте 4 лет — отсутствие приступов 9 месяцев, рецидив на снижение дозы стероидов. Наблюдались побочные эффекты стероидной терапии: синдром Кушинга, возбуждение. ПЭП в анамнезе: вальпроаты, топирамат, ламотриджин, леветирацетам, клоназепам, перампанел, руфинамид. Эффективные ПЭП: ламотриджин — отсутствие приступов 3 месяца; леветирацетам — отсутствие приступов 1 месяц; перампанел — отсутствие приступов 2 месяца. Наблюдались побочные эффекты ПЭП: топирамат — аггравация приступов; клоназепам — выраженная сонливость, вялость. В настоящее время получает терапию: ламотриджин — 150 мг/сутки (7 мг/кг), леветирацетам — 1 200 мг/сутки (57 мг/кг), руфинамид — 1 000 мг/сутки (47,6 мг/кг). В отличие от старшего брата и с учетом большей сохранности когнитивных функций произведена установка стимулятора блуждающего нерва.

Обсуждение

Известно, что случаи СЛГ, как, например, эпилептические синдромы, этиологически связанные со множественными генетическими или хромосомными аномалиями [14], среди сибсов исключительно редки [11]. Нами представлены одни из немногих клинических случаев классического СЛГ у родных сибсов. Учитывая, что пациенты рождены в близкородственном браке можно подозревать рецессивный тип наследования основного заболевания, которое не установлено. Обнаруженная у старшего ребенка мутация в гене *PEX5* находится в гетерозиготном состоянии и не совпадает с фенотипом пациента, поэтому не имеет клинической значимости. К сожалению, от дальнейшего генетического обследования детей родители отказались. Любопытным является, тот факт, что в семье имеется третий ребенок — мальчик 3, 4 лет, у которого при осмотре обнаружены множественные пятна «кофе с молоком» на коже, приступов нет. Также подобные пятна, подкожные нейрофибромы по ходу периферических нервов или рубцы после их удаления обнаружены при осмотре матери (рис. 3).



Рис. 3. Пятна гиперпигментации и нейрофибромы у членов семьи

Таким образом, в семье имеется 2 параллельных генетических заболевания. Одно (вероятно, рецессивное) является причиной СЛГ у старших детей. Второе соответствует картине нейрофиброматоза 1 типа (болезни Реклингхаузена) у младшего ребенка, матери и деда по материнской линии с аутосомно-доминантным типом наследования (рис. 4).

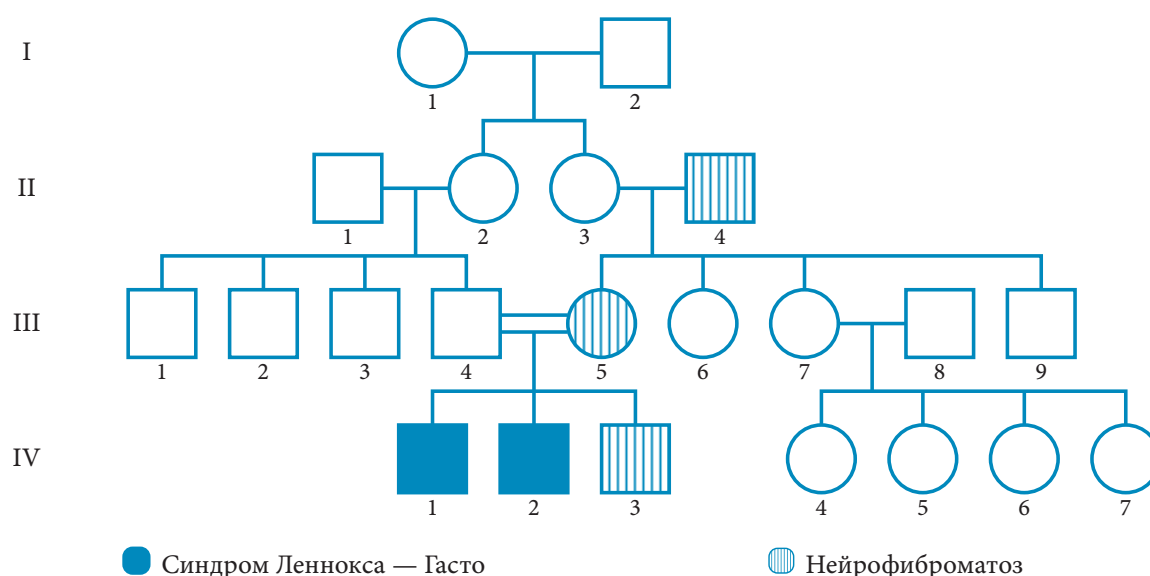


Рис. 4. Родословная семьи

Помимо генетических аспектов представленные клинические случаи демонстрируют эффективность, клиническую обоснованность и хорошую переносимость гормональной терапии у детей младшего возраста с СЛГ. В обоих случаях отмечен положительный результат от применения гормонов в виде полного прекращения приступов, частичного восстановления утраченных навыков, улучшения неврологического статуса. Клинические результаты коррелировали с улучшением по ЭЭГ. Однако полученный эффект имел транзиторный характер, его длительность уменьшалась с увеличением количества курсов (1 случай: 1 курс — 8 месяцев, 2 курс — 6 месяцев, 3 курс — 2 месяца; 2 случай: 1 курс — 5 месяцев, 2 курс — 3 месяцев, 3 курс — 1 месяц), а в дальнейшем развилась резистентность к проводимой терапии [15]. Это согласуется с данными литературы, которые указывают, что лечение СЛГ до сих пор представляет большие сложности. В связи с этим важным является создание новых ПЭП с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение этой тяжелой формы ЭРЭ [16, 17].

Заключение

Детальное описание СЛГ в рамках одной семьи не только расширит знания врачей об этом заболевании и сложностях его лечения, но и улучшит понимание генетических механизмов развития ЭРЭ. Особый интерес описанию заболеваний в рассматриваемой семье придает наличие другого независимого генетического синдрома — нейрофиброматоза. Для практических врачей это также является примером значимости тщательного клинко-генеалогического анализа и необходимости дифференцировать одну генетическую патологию от другой.

Список источников | References

1. Mukhin KYu, Pylaeva OA, Kakaullina VS, Bobylova MYu. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(1):6–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95>.
2. Mukhin KYu, Pylaeva OA. The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox — Gastaut syndrome (literature review). *Russian Journal of Child Neurology*. 2023;18(4):36–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-36-43>.
3. Mukhin KYu. Clinical and encephalographic changes at Lennox — Gastaut syndrome. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015;10(2):19–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-19-31>.
4. Belousova ED, Gorchanova ZK, Dorofeeva MYu. Why the diagnosis of Lennox — Gastaut syndrome is a rare one? *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(11–2):41–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911241>.
5. Belousova ED. What's hidden behind Lennox — Gastaut syndrome? *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020;12(1S):S13–S22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S13-S22>.
6. Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox — Gastaut syndrome: Therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:1131–1140. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S115996>.
7. Epilepsy Phenome/Genome Project Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology*. 2015;78(2):323–328. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24457>.
8. EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNMT1 cause epileptic encephalopathies. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(4):360–370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.013>. Erratum in: *American Journal of Human Genetics*. 2017;100(1):179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.12.012>.
9. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of Lennox — Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:505. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505>.
10. Lee S, Baek MS, Lee YM. Lennox — Gastaut syndrome in mitochondrial disease. *Yonsei Medical Journal*. 2019;60(1):106–114. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.1.106>.
11. Lammertse HCA, van Berkel AA, Iacomino M, Toonen RF, Striano P, Gambardella A, et al. Homozygous STXBP1 variant causes encephalopathy and gain-of-function in synaptic transmission. *Brain*. 2020;143(2):441–451. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awz391>.
12. Rakhmanina OA, Volkov IV, Shestakova OI, Tomenko TR, Paniukova IV, Volkova OK, et al. Experience in the management of patients with genetic epilepsies and epileptic encephalopathies in the outpatient practice. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):99–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102199>.
13. Liang Sh, Zhang Sh, Hu X, Zhang Zh, Fu X, Jiang H, et al. Anterior corpus callosotomy in school-aged children with Lennox — Gastaut syndrome: A prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014;18(6):670–676. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.05.004>.
14. Levitina EV, Rakhmanina OA, Mokina AV, Lebedev IA. Epilepsy on the background of rare chromosomal abnormalities in childhood. *Ural Medical Journal*. 2017;(10):34–37. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/YNJULK>.
15. Rakhmanina OA, Levitina EV. Examples of hormone therapy in children with Lennox — Gastaut syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):196. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/ZFDBAZ>.
16. Mukhin KYu, Pylaeva OA. Rufinamide in the treatment of Lennox — Gastaut syndrome: Review of foreign literature. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015;10(2):32–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-32-37>.
17. Nelson JA, Knupp KJ. Lennox — Gastaut syndrome: Current treatments, novel therapeutics, and future directions. *Neurotherapeutics*. 2023;20(5):1255–1262. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01397-x>.

Информация об авторах

Ольга Александровна Рахманина — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии, Институт материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; врач-невролог, Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия.

E-mail: olga-rakh@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Елена Владиславовна Левитина — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии, Институт материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: 401261@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>

Елена Борисовна Храмова — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике, заведующий кафедрой детских болезней и поликлинической педиатрии, Институт материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: doctor.khramova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>

Диана Магомедовна Хайретдинова — врач-невролог, Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия.

E-mail: davudova.diana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9129-7253>

Джинна Ивановна Лебедева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации, Институт общественного здоровья и цифровой медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; главный врач, Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия.

E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-9619>

Information about the authors

Olga A. Rakhmanina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Neurologist, Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia.

E-mail: olga-rakh@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Elena V. Levitina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: 401261@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>

Elena B. Khramova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation Policy, Head of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: doctor.khramova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>

Diana M. Khairtadinova — Neurologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia.

E-mail: davudova.diana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9129-7253>

Dzhinna I. Lebedeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Medical Prevention and Rehabilitation, Institute of Public Health and Digital Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Chief Physician, Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia.

E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-9619>

Рукопись получена: 5 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 29 июля 2024. Принята к публикации: 30 июля 2024.

Received: 5 April 2024. Revised: 29 July 2024. Accepted: 30 July 2024.

УДК 617.3

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.114>

<https://elibrary.ru/WHVXR>



Влияние позвоночно-тазовой подвижности на технологию и исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

Станислав Юрьевич Глазунов

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

vkomissiya@inbox.ru

Аннотация

Введение. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТБС) является одним из наиболее часто проводимых оперативных вмешательств среди пациентов с заболеваниями тазобедренного сустава. Несмотря на высокую частоту и эффективность ТЭТБС, нестабильность является основной причиной выполнения повторных оперативных вмешательств, которые оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов.

Цель исследования. Анализ литературных данных, посвященных позвоночно-тазовым взаимодействиям, разработка рекомендаций по устранению патологий позвоночника и таза на основе проанализированных данных. В статье подробно рассматриваются классификации нарушений позвоночно-тазового взаимодействия, а также описываются методы их коррекции, которые необходимо учитывать при выполнении ТЭТБС.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary.ru по следующим поисковым терминам: «позвоночно-тазовая подвижность, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, артропластика тазобедренного сустава», “vertebral-pelvic mobility, total hip replacement, hip arthroplasty”. Временной интервал поиска не ограничивался. В настоящее исследование включались статьи, опубликованные на русском и английском языках.

Результаты и обсуждение. Ориентацию тазового компонента следует планировать в соответствии с оценкой движений тазобедренного сустава, чтобы расположить тазовую часть эндопротеза в соответствии с новой безопасной зоной и комбинированным сагиттальным индексом. Однако хирург должен учитывать, что послеоперационная подвижность таза и позвоночника может отличаться от предоперационной из-за контрактуры сустава или физиологического старения позвоночника. В настоящее время еще не определено, как часто эти изменения приводят к выходу тазового компонента эндопротеза за пределы своей позиции и пространственного расположения, увеличивая риск вывиха.

Заключение. Правильное понимание взаимосвязи тазобедренного сустава и позвоночника, а также влияние их взаимодействий на позиционирование вертлужного компонента является определяющим моментом в снижении риска вывихов. «Безопасная зона» Левиннека по-прежнему может использоваться в качестве ориентира для большинства пациентов, однако пациенты с нарушениями спинально-тазовой подвижности должны быть четко идентифицированы.

Ключевые слова: артропластика, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, позвоночник, тазобедренный сустав, позвоночно-тазовая подвижность, осевой скелет

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Глазунов С. Ю. Влияние позвоночно-тазовой подвижности на технологию и исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 114–124. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.114>. EDN: <https://elibrary.ru/WHVXR>.

The Effect of Vertebral-Pelvic Mobility on the Technology and Outcomes of Total Hip Replacement

Stanislav Yu. Glazunov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

vkomissiya@inbox.ru

Abstract

Introduction. Total hip arthroplasty (THA) is one of the most commonly used surgical interventions among patients with diseases of the hip joint. Despite the high frequency and effectiveness of THA, instability is the main reason for repeated surgical interventions, which have a significant impact on the quality of life of patients.

Purpose. Analysis of literature data on spinal-pelvic interactions, development of recommendations for eliminating pathologies of the spine and pelvis based on the analyzed data.

Materials and methods. The author searched for publications in the electronic databases PubMed and eLibrary.ru using the following search terms: “spinopelvic mobility, total hip replacement, hip arthroplasty, vertebral-pelvic mobility, total hip replacement, hip arthroplasty”.

Results and discussion. The orientation of the pelvic component should be planned according to hip motion assessment to position the pelvic portion of the endoprosthesis according to the new safe zone and combined sagittal index. However, the surgeon must take into account that postoperative mobility of the pelvis and spine may differ from preoperative mobility due to joint contracture or physiological aging of the spine. To date, it has not yet been determined how often these changes lead to the pelvic component of the endoprosthesis moving beyond its position and spatial location, increasing the risk of dislocation.

Conclusion. A proper understanding of the relationship between the hip joint and the spine, and the impact of their interactions on the positioning of the acetabular component, is critical to reducing the risk of dislocation.

Keywords: arthroplasty, total hip replacement, spine, hip joint, vertebral-pelvic mobility, axial skeleton

Conflicts of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Glazunov SYu. The effect of vertebral-pelvic mobility on the technology and outcomes of total hip replacement. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):114–124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.114>. EDN: <https://elibrary.ru/WAHVXR>.

© Глазунов С. Ю., 2024

© Glazunov S. Yu., 2024

Введение

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТБС) является одним из наиболее часто выполняемых оперативных вмешательств среди пациентов с заболеваниями тазобедренного сустава [1–3]. Несмотря на высокую частоту и эффективность ТЭТБС, нестабильность является основной причиной выполнения повторных оперативных вмешательств, которые оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов [4–6]. Данные литературы указывают, что частота развития вывихов выше в 5–10 раз у пациентов с деформацией позвоночника по сравнению с больными без нее [3–5]. Именно поэтому в настоящее время актуальным является исследование взаимосвязей между ТЭТБС и состоянием осевого скелета.

«Безопасная зона» Левиннека (БЗЛ) является историческим руководством по установке вертлужного компонента. БЗЛ включает в себя инклинацию ($40 \pm 10^\circ$) в вертикальной

плоскости и антеверсию ($15 \pm 10^\circ$) [10]. Последние данные свидетельствуют о том, что подтверждение размещения тазового компонента вертлужной впадины в БЗЛ не соответствует снижению частоты дислокаций [11]. Ж.-И. Лазеннек и др. (англ. J.-Y. Lazennec et al.) первыми описали сагиттальное функциональное положение вертлужной впадины после ТЭТБС с использованием цифровой рентгенографической системы EOS, что способствовало более точному определению неспособности разгибания бедра [12–14]. С учетом динамического взаимодействия движений рентгенограмма в положениях стоя и сидя может дать представление о лучшем размещении чашки эндопротеза.

Цель работы — анализ литературных данных, посвященных позвоночно-тазовым взаимодействиям, разработка рекомендаций по устранению патологий позвоночника и таза на основе проанализированных данных.

Материалы и методы

Проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary.ru по следующим поисковым терминам: «позвоночно-тазовая подвижность, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, артропластика тазобедренного сустава», “vertebral-pelvic mobility, total hip replacement, hip arthroplasty”. Временной интервал поиска не ограничивался. В обзор включались статьи, опубликованные на русском и английском языках.

Результаты и обсуждение

Физиологическое взаимодействие позвоночника, таза и бедра

Существует определенный исследовательский интерес к изучению эффектов синхронизации движений бедра и позвоночника при переходе от лежачего положения к стоячему и сидячему. У здорового человека изменение положения (стоя $\rightarrow$ сидя) включает в себя скоординированную последовательность событий [15]. Во время стояния наблюдаются поясничный лордоз (ПЛ) и разгибание в тазобедренном суставе. Когда человек садится, происходит наклон таза назад (ретроверсия таза), за которым следуют сгибание бедра и внутренняя ротация [16]. Рентгенологически это проявляется в уменьшении наклонов крестца и таза, увеличении проекционного угла антеверсии вертлужной впадины (ее биологическом раскрытии). Ретроверсия таза необходима для того, чтобы приспособить бедренную кость к сгибанию и внутренней ротации [17–19]. В норме имеется наклон таза назад на 20° , биологическое раскрытие вертлужной впадины на $15\text{--}20^\circ$ для обеспечения сгибания бедра на $55\text{--}70^\circ$ при переходе из стоячего положения в сидячее [14]. Нарушения в процессе изменения положения (стоя $\rightarrow$ сидя) является актуальной темой для исследований в области травматологии. Вышеописанная последовательность движений известна как пояснично-тазовая сагиттальная кинематика [14]. Сагиттальный угол вертлужной впадины, измеренный на боковой рентгенограмме позвоночника, таза и бедра, называется антеинклинацией, поскольку он включает в себя как антеверсию, так и наклон [19].

Нарушение взаимодействия позвоночника, таза и бедра

Все вышеописанные скоординированные движения могут изменяться, если есть аномалия на уровне позвоночника, таза или тазобедренного сустава, влияющая на подвижность и выравнивание, известная как коксо-вертебральный синдром, или hip-spine syndrome [16, 17]. Этот синдром бывает двух типов.

Первый тип — нижний перекрестный синдром — возникает из-за мышечного дисбаланса туловища [14, 22–24]. В основном встречается у молодых людей, когда таз демон-

стрирует недостаточную ретроверсию в положении сидя. Для компенсации дисбаланса требуется осуществить большее сгибание в тазобедренном суставе, что может вызвать импиджмент-синдром, предрасполагая к остеоартриту тазобедренного сустава и его задней нестабильности. Диагноз основывается на различии наклона крестца на боковой рентгенограмме поясничного отдела в положении стоя и сидя, когда разница составляет менее 10° [25–29].

Второй тип возникает из-за неправильного положения позвоночника, вызванного дегенеративными изменениями, включая старение, переломы, опухолевые заболевания или деформации. Дегенерация позвоночника приводит к уменьшению наклона таза, возникает компенсаторный механизм в виде краниовертебрального ретролистеза, потери грудного кифоза, ретроверсии таза, разгибания бедер и шейного гиперлордоза для поддержания горизонтального положения. Если все эти компенсаторные механизмы выходят из строя, то происходит сгибание колена (или голеностопного сустава) и последующее смещение туловища назад [29–31]. Все это предрасполагает к остеоартриту тазобедренного сустава, вызванному неправильной ориентацией вертлужной впадины в положении стоя [32, 33].

В дополнение к вышесказанному, вариабельность позвоночно-тазового индекса (*англ.* Pelvic Incidence, PI) — угла между линией, соединяющей середину верхней поверхности крестца (S1) с центром головки бедренной кости и перпендикуляром к верхней поверхности крестца, восстановленным в центре поверхности S1, — также влияет на исходы ТЭТБС. Степень сгибания тазобедренного сустава во время сидения определяется наклоном таза. Маленький угол наклона таза приведет к большей потребности в сгибании бедра в положении сидя; таким образом, повышается риск импиджмента и вывиха [24]. Таким образом, точное размещение вертлужного компонента определяется балансом позвоночника, спинально-тазовой подвижностью и углом наклона таза.

Баланс позвоночника

Баланс позвоночника может определяться соотношением угла наклона таза. Если разница составляет более 9° , это называется плоской деформацией спины [34–36].

Спинально-тазовая подвижность

Спинально-тазовую подвижность в широком смысле на основе разницы в наклоне крестца между положением стоя и сидя можно разделить на три типа: нормальную (10 – 30°), гипермобильность ($>30^\circ$) и ригидность ($<10^\circ$) [34, 37]. Для измерения подвижности используется показатель наклона S1, поскольку он легко измеряется на боковой рентгенограмме в положениях как стоя, так и сидя [38–40].

Гипермобильность снижает риск соударения костей, поскольку при изменении позы требуется меньше движений бедром. Нормальный вариант присутствует у более молодых пациентов.

Поворот таза с точки зрения наклона таза

Измерение наклона таза (НТ) травматологами и нейрохирургами осуществляется по-разному. Вторые измеряют НТ как угол, образованный между линией от середины концевой пластины S1 до центра головки бедренной кости и вертикальной линией, в то время как первые — на основе передней плоскости таза (ППТ), которая определяется как плоскость, образованная средней точкой линии, соединяющей обе передние верхние подвздошные ости и верхнюю границу лобкового сочленения на боковой рентгенограмме. Угол, образованный между приложением и вертикальной линией, называется углом приложения. Это положительный или отрицательный наклон, если он расположен перед или за вертикаль-

ной линией соответственно. Вертлужный компонент ориентирован в соответствии с функциональной плоскостью таза, которая совпадает с ППТ у лиц с нормальным положением позвоночника. Оба эти измерения НТ обозначают поворот таза, который может быть как передним, так и задним. Передний наклон таза обычно возникает вторично по отношению к сгибательной контрактуре бедра. Задний наклон таза возникает при патологии позвоночника [41]. ППТ и вертлужная впадина имеют определенную взаимосвязь. При каждом увеличении наклона таза на 1° происходит расширение вертлужной впадины на $0,7-0,8^\circ$. Это соотношение считается точным до тех пор, пока угол наклона вертлужной впадины не достигнет $40-45^\circ$ [42–47].

Роль кифоза

Кифоз в трактовке спинально-тазовых взаимодействий определяется как абсолютное значение наклона крестца в положении сидя менее 5° независимо от подвижности. Это происходит при следующих состояниях:

- 1) тугоподвижность тазобедренных суставов — возможность сгибания менее чем на 50° ;
- 2) индекс массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$;
- 3) нервно-мышечный дисбаланс.

Все эти состояния предрасполагают к аномальному наклону таза назад во время сидения для поддержания равновесия тела [16, 29]. Кифотический вариант может существовать как при нормальной подвижности позвоночника, так и при его ригидности; представляет собой уникальный набор нарушений, вызванных вертикальной ориентацией вертлужной впадины во время сидения и аномальным наклоном таза назад. Таким образом, любое сгибательное движение, происходящее в тазобедренном суставе, может привести к импиджменту переднего края вертлужной впадины, вызывая задний вывих. Для того чтобы предотвратить формирование импиджмента и последующего вывиха пациентам требуется повышенное функциональное раскрытие вертлужной впадины во время сидения, что предрасполагает их к снижению риска вывиха во время стояния, если вертлужный компонент расположен с вертикальным наклоном [27].

Позвоночно-тазовая тугоподвижность

Выделяют два типа позвоночно-тазовой тугоподвижности: патологический и опасный (разница в подвижности между положениями сидя и стоя менее 5° и $5-10^\circ$ соответственно).

Скованность возникает при следующих состояниях:

- 1) передняя фиксация — наклон крестца в положении сидя составляет более 30° . В таких случаях таз фиксируется в ППТ или наклоне с увеличенным поясничным лордозом. Передняя фиксация возникает после сращения поясничного отдела позвоночника, при котором формируется лордоз. Это предрасполагает к переднему импиджменту и последующему заднему вывиху в положении сидя;
- 2) задняя фиксация — наклон крестца в положении стоя составляет менее 30° . В таких случаях таз фиксируется в задней тазовой плоскости или наклоне (компенсаторный механизм), поэтому происходит потеря баланса. Задняя фиксация обычно возникает после спондилодеза или у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Это предрасполагает к заднему импиджменту и последующему переднему вывиху в положении стоя;
- 3) фиксированный кифоз в положении сидя — вариант задней фиксации с абсолютным значением наклона крестца в положении сидя менее 5° ;

- 4) ригидность позвоночника — наклон крестца в положении стоя составляет более 30° , крестца в положении сидя менее 30° , а разница между ними менее 10° . Это состояние обычно возникает у пациентов с дегенеративным заболеванием поясничного отдела позвоночника.

Лечение

Нормальная спинально-тазовая подвижность

При нормальном балансе необходимо формирование имплантационного ложа для тазового компонента с наклоном и антеверсией в соответствии со стандартной БЗЛ [33].

В случае нарушенного баланса может наблюдаться как передний, так и задний наклон таза. Первый с нормальной подвижностью обычно возникает при сгибательной контрактуре в тазобедренном суставе и устраняется после установки тазобедренного сустава и вертлужной впадины с нормальным наклоном и антеверсией. Наклон таза назад по своей сути увеличивает антеверсию вертлужной впадины, поэтому нужно установить чашку с меньшим наклоном вперед [33].

Нарушенная спинально-тазовая подвижность

Пациенты с тугоподвижностью тазобедренного сустава подвержены наибольшему риску вывиха бедра. При передней фиксации, поскольку таз зафиксирован в ППТ или наклоне, необходимо расположить вертлужный компонент в увеличенном антеверсионном положении. В случае задней фиксации необходимо расположить вертлужный компонент с меньшим наклоном вперед. Особого упоминания требуют случаи ригидности позвоночника и таза при наклоне таза $<13^\circ$ в любом направлении. Математические исследования показали, что наклон таза менее чем на 13° в любом направлении требует размещения компонента в нормальном переднем положении и наклоне [48].

Спинально-тазовая ригидность при большом заднем наклоне таза (ППТ $>13^\circ$) требует установки вертлужного компонента с меньшей, чем обычно, антеверсией и наклоном, поскольку эти пациенты при положении сидя изначально имеют больший угол антеверсии. Размещение вертлужного компонента на более высоком антеверсионном уровне предрасполагает к передней нестабильности [48–51].

Считается, что пациенты с фиксированным кифозом имеют патологический дисбаланс, поскольку у этих пациентов отмечается ригидность позвоночника наряду с проблемами, связанными с кифотическим позвоночником, поэтому следует учитывать возможность использования систем двойной мобильности.

В случае нормального баланса при ригидном позвоночнике требуется установка вертлужного компонента с традиционным диапазоном наклона и антеверсии, но необходимо помнить, что у этих пациентов может быть недостаточный наклон таза из положения стоя в положение сидя из-за ригидного позвоночника. Импиджмент в таких случаях может быть уменьшен за счет использования больших головок протеза (36 мм) и латерализации вертлужного компонента для предотвращения прилегания большого вертела.

Патологическая ригидность — это состояние, возникающее у ряда пациентов, характеризующееся тем, что все усилия передаются от сросшегося позвоночно-тазового сочленения к бедру, что приводит к повышенному риску импиджмента. Эти пациенты являются возможными кандидатами для использования систем двойной мобильности.

Влияние нестабильности наиболее сильно выражено у пациентов с поздними вывихами, ревизиями и пожилых пациентов. Н. Д. Хекманн и др. (*англ.* N. Heckmann et al.) описали новый параметр — комбинированный сагиттальный индекс (КСИ) для прогно-

зирования поздних вывихов у пациентов с позвоночно-тазовыми нарушениями [52–55]. В ходе исследования, в которое вошло 20 пациентов с поздними вывихами, авторы обнаружили, что у 18 участников наблюдался аномальный позвоночно-тазовый дисбаланс. КСИ представляет собой комбинацию наклона вертлужной впадины спереди и тазобедренного угла. Оба этих параметра изменяются в положениях сидя и стоя. Повышенный КСИ в положении стоя свидетельствовал о заднем импиджменте и последующем переднем вывихе, тогда как сниженный КСИ свидетельствовал о переднем ударе и заднем вывихе в положении сидя. Т. Тезука и др. (*англ.* T. Tezuka et al.) высказали предположение, что БЗЛ — это не то же самое, что функциональная сагиттальная безопасная зона, и факторами аномального КСИ являются высокий тазобедренный угол, низкий PI и ригидность позвоночника [55].

Ограничением, которое следует учитывать во всех исследованиях, проведенных до настоящего времени, является изменение подвижности позвоночника и таза в послеоперационном периоде по сравнению с дооперационной. Исследования показали, что в случаях с предоперационной сгибательной контрактурой тазобедренного сустава после ее нивелирования происходит изменение наклона крестца на целых 20° [55–60]. Э. Сарьяли и др. (*англ.* E. Sariali et al.) показали изменение наклона крестца на 5° после ТЭТБС у пациентов с дооперационной нормальной подвижностью позвоночника и таза [56]. До настоящего времени ни в одном исследовании не оценивалось, приводят ли эти изменения к тому, что положение вертлужного компонента выйдет за пределы нормальной сагиттальной функциональной ориентации.

Заключение

ТЭТБС считается самой успешной ортопедической методикой XX в., однако его нестабильность до сих пор остается серьезной проблемой. Определяющим моментом снижения риска вывиха бедра являются правильное понимание взаимосвязи тазобедренного сустава и позвоночника, а также влияние этих взаимосвязей на позиционирование вертлужного компонента. БЗЛ по-прежнему может использоваться в качестве ориентира для большинства пациентов, однако лица с аномалиями спинально-тазовой подвижности должны быть четко идентифицированы с помощью использования рентгенограмм таза в положениях стоя и сидя. Предоперационная диагностика должна включать правильную классификацию типа деформации и определение степени ригидности. Следовательно, ориентацию вертлужной впадины следует планировать в соответствии с оценкой движения тазобедренного сустава, чтобы расположить вертлужный компонент в соответствии с новой безопасной зоной сагиттальной плоскости и КСИ. Однако хирург должен учитывать, что послеоперационная подвижность таза и позвоночника может отличаться от предоперационной из-за сгибательной контрактуры бедра или старения позвоночника. В настоящее время еще не определено, как часто эти изменения приводят к тому, что расположение чашки эндопротеза выходит за пределы своих диапазонов антеверсии и наклона, увеличивая риск вывиха. Наконец, для того чтобы рекомендовать новые определенные «безопасные зоны», необходимы дальнейшие исследования, оценивающие стабильность вертлужного компонента, расположенного за пределами рекомендуемых в настоящее время диапазонов.

Список источников | References

1. Minasov BSh, Minasov TB, Glazunov SYu, Kabirov RD, Khalikov AA. Offset as an important parameter in total hip replacement. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(5). (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32933>.
2. Papachristou GC, Pappa E, Chytas D, Masouros PT, Nikolaou VS. Total hip replacement in developmental hip dysplasia: A narrative review. *Cureus*. 2021;13(4):e14763. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14763>.
3. Karachalios TS, Koutalos AA, Komnos GA. Total hip arthroplasty in patients with osteoporosis. *HIP International*. 2020;30(4):370–379. DOI: <https://doi.org/10.1177/1120700019883244>.
4. Minasov BSh, Minasov TB, Kabirov RD, Glazunov SY, Khalikov AA. Comparison of the results of total hip replacement in patients with hip fracture and osteoarthritis. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(1). (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32300>.
5. Szczesiul J, Bielecki M. A review of total hip arthroplasty comparison in FNF and OA patients. *Advances in Orthopedics*. 2021;2021:5563500. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5563500>.
6. Szymiski D, Walter N, Krull P, Melsheimer O, Schindler M, Grimberg A, et al. Comparison of mortality rate and septic and aseptic revisions in total hip arthroplasties for osteoarthritis and femoral neck fracture: An analysis of the German Arthroplasty Registry. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2023;24(1):29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10195-023-00711-9>.
7. Buckland AJ, Puvanesarajah V, Vigdorchik J, Schwarzkopf R, Jain A, Klineberg EO, et al. Dislocation of a primary total hip arthroplasty is more common in patients with a lumbar spinal fusion. *The Bone & Joint Journal*. 2017;99-B(5):585–591. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0657.R1>.
8. Malkani AL, Himschoot KJ, Ong KL, Lau EC, Baykal D, Dimar JR, et al. Does timing of primary total hip arthroplasty prior to or after lumbar spine fusion have an effect on dislocation and revision rates? *Journal of Arthroplasty*. 2019;34(5):907–911. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.01.009>.
9. Onggo JR, Nambiar M, Onggo JD, Phan K, Ambikaipalan A, Babazadeh S, et al. Comparable dislocation and revision rates for patients undergoing total hip arthroplasty with subsequent or prior lumbar spinal fusion: A meta-analysis and systematic review. *European Spine Journal*. 2021;30(1):63–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06635-w>.
10. Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R, Compere CL, Zimmerman JR. Dislocations after total hip-replacement arthroplasties. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 1978;60(2):217–220. PMID: <https://pubmed.gov/641088>.
11. Abdel MP, von Roth P, Jennings MT, Hanssen AD, Pagnano MW. What safe zone? The vast majority of dislocated THAs are within the Lewinnek safe zone for acetabular component position. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2016;474(2):386–391. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4432-5>.
12. Lazennec JY, Charlot N, Gorin M, Roger B, Arafati N, Bissery A, et al. Hip-spine relationship: A radio-anatomical study for optimization in acetabular cup positioning. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2004;26(2):136–144. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00276-003-0195-x>.
13. Lazennec JY, Riwan A, Gravez F, Rousseau MA, Mora N, Gorin M, et al. Hip spine relationships: Application to total hip arthroplasty. *HIP International*. 2007;17(5 Suppl):S91–104. DOI: <https://doi.org/10.1177/112070000701705S12>.
14. Lazennec JY, Brusson A, Rousseau MA. Hip-spine relations and sagittal balance clinical consequences. *European Spine Journal*. 2011;20(5):686. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1937-9>.
15. Chelpachenko OB, Zherdev KV, Fisenko AP, Butenko AS, Yatsyk SP, Dyakonova EY, et al. Surgical correction of the trunk balance in case of spinal deformities and instability of hip joints. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2020;24(4):256–265. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-4-256-265>.
16. Attenello JD, Harpstrite JK. Implications of spinopelvic mobility on total hip arthroplasty: Review of current literature. *Hawai'i Journal of Health & Social Welfare*. 2019;78(11 Suppl 2):31–40. PMID: <https://pubmed.gov/31773109>.
17. Heckmann ND, Lieberman JR. Spinopelvic biomechanics and total hip arthroplasty: A primer for clinical practice. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2021;29(18):e888–e903. DOI: <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-00953>.
18. Heckmann N, McKnight B, Stefl M, Trasolini NA, Ike H, Dorr LD. Late dislocation following total hip arthroplasty: Spinopelvic imbalance as a causative factor. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2018;100(21):1845–1853. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00078>.
19. Khokhlov IV, Smyshlyayev IA, Rogoschenkova AV, Gazi YK, Gilfanov SI. The effect of the sagittal balance of the vertebro-pelvic-femoral complex on the position of the cup during total hip replacement. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;(3):99–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26269/7r60-6d96>.
20. Kudyashev AL, Khominets VV, Shapovalov VM, Miroevskiy FV. Coxo vertebral syndrome and its significance in the complex treatment of patients with a combination of degenerative-dystrophic pathology of the

- hip joint and spine. N. N. Priorov *Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2015;22(2):76–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/vto201522276-82>.
21. Pierrepont JW, Feyen H, Miles BP, Young DA, Baré JV, Shimmin AJ. Functional orientation of the acetabular component in ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty and its relevance to squeaking. *The Bone & Joint Journal*. 2016;98-B(7):910–916. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B7.37062>.
 22. Rivière C, Lazennec JY, Van Der Straeten C, Auvinet E, Cobb J, Muirhead-Allwood S. The influence of spine-hip relations on total hip replacement: A systematic review. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2017;103(4):559–568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.02.014>.
 23. Rivière C, Hardijzer A, Lazennec JY, Beaulé P, Muirhead-Allwood S, Cobb J. Spine-hip relations add understandings to the pathophysiology of femoro-acetabular impingement: A systematic review. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2017;103(4):549–557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.03.010>.
 24. Kanawade V, Dorr LD, Wan Z. Predictability of acetabular component angular change with postural shift from standing to sitting position. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2014;96(12):978–986. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00765>.
 25. Snijders TE, Schlösser TPC, Heckmann ND, Tezuka T, Castelein RM, Stevenson RP, et al. The effect of functional pelvic tilt on the three-dimensional acetabular cup orientation in total hip arthroplasty dislocations. *Journal of Arthroplasty*. 2021;36(6):2184–2188.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.12.055>.
 26. Haffer H, Wang Z, Hu Z, Hipfl C, Pumberger M. Acetabular cup position differs in spinopelvic mobility types: a prospective observational study of primary total hip arthroplasty patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2022;142(10):2979–2989. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04196-1>.
 27. Yang G, Li Y, Zhang H. The influence of pelvic tilt on the anteversion angle of the acetabular prosthesis. *Orthopaedic Surgery*. 2019;11(5):762–769. DOI: <https://doi.org/10.1111/os.12543>.
 28. Esposito CI, Miller TT, Kim HJ, Barlow BT, Wright TM, Padgett DE, et al. Does degenerative lumbar spine disease influence femoroacetabular flexion in patients undergoing total hip arthroplasty? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2016;474(8):1788–1797. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4787-2>.
 29. Tanabe H, Homma Y, Yanagisawa N, Watari T, Ishii S, Shirogane Y, et al. Validation of a preoperative formula to estimate postoperative pelvic sagittal alignment and mobility before performing total hip arthroplasty for patients with hip osteoarthritis. *Arthroplasty*. 2023;5(1):13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42836-023-00171-w>.
 30. Watanabe S, Choe H, Kobayashi N, Ike H, Kobayashi D, Inaba Y. Prediction of pelvic mobility using whole-spinal and pelvic alignment in standing and sitting position in total hip arthroplasty patients. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2021;29(2):23094990211019099. DOI: <https://doi.org/10.1177/23094990211019099>.
 31. Tsai CJ, Yang ZY, Wu TY, Tsai YT, Wang JJ, Liaw CK. The transverse mechanical axis of the pelvis for post-operative evaluation of total hip arthroplasty. *Biomedicine*. 2023;11(5):1397. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11051397>.
 32. Stefl M, Lundergan W, Heckmann N, McKnight B, Ike H, Murgai R, et al. Spinopelvic mobility and acetabular component position for total hip arthroplasty. *The Bone & Joint Journal*. 2017;99(1):37–45. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0415.R1>.
 33. Luthringer TA, Vigdorchik JM. A preoperative workup of a “hip-spine” total hip arthroplasty patient: A simplified approach to a complex problem. *Journal of Arthroplasty*. 2019;34(7 Suppl):S57–S70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.01.012>.
 34. Sharma AK, Vigdorchik JM. The hip-spine relationship in total hip arthroplasty: How to execute the plan. *Journal of Arthroplasty*. 2021;36(7 Suppl):S111–S120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.01.008>.
 35. Elbuluk AM, Wright-Chisem JJ, Vigdorchik JM, Nunley RM. Applying the hip-spine relationship: What X-rays and measurements are important? *Journal of Arthroplasty*. 2021;36(7 Suppl):S94–S98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.02.058>.
 36. Phan D, Bederman SS, Schwarzkopf R. The influence of sagittal spinal deformity on anteversion of the acetabular component in total hip arthroplasty. *The Bone & Joint Journal*. 2015;97-B(8):1017–1023. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B8.35700>.
 37. Pierrepont J, Yang L, Arulampalam J, Stambouzou C, Miles B, Li Q. The effect of seated pelvic tilt on posterior edge-loading in total hip arthroplasty: A finite element investigation. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2018;232(3):241–248. DOI: <https://doi.org/10.1177/0954411917752028>.
 38. Baruffaldi F, Mecca R, Stea S, Beraudi A, Bordini B, Amabile M, et al. Squeaking and other noises in patients with ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *HIP International*. 2020;30(4):438–445. DOI: <https://doi.org/10.1177/1120700019864233>.
 39. Pierrepont J, Hawdon G, Miles BP, Connor BO, Baré J, Walter LR, et al. Variation in functional pelvic tilt in patients undergoing total hip arthroplasty. *The Bone & Joint Journal*. 2017;99-B(2):184–191. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B2.BJJ-2016-0098.R1>.

40. Kleeman-Forsthuber L, Vigdorchik JM, Pierrepont JW, Dennis DA. Pelvic incidence significance relative to spinopelvic risk factors for total hip arthroplasty instability. *The Bone & Joint Journal*. 2022;104-B(3):352–358. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.104B3.BJJ-2021-0894.R1>.
41. van Bosse HJ, Lee D, Henderson ER, Sala DA, Feldman DS. Pelvic positioning creates error in CT acetabular measurements. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011;469(6):1683–1691. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1827-9>.
42. Abdel Hady DA, Abd El-Hafeez T. Predicting female pelvic tilt and lumbar angle using machine learning in case of urinary incontinence and sexual dysfunction. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17940. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44964-0>.
43. Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, et al. Tilt-adjusted cup anteversion in patients with severe backward pelvic tilt is associated with the risk of iliopsoas impingement: A three-dimensional implantation simulation. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2019;477(10):2243–2254. DOI: <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000830>.
44. Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, et al. Tilt-adjusted cup anteversion in patients with severe backward pelvic tilt is associated with the risk of iliopsoas impingement: A three-dimensional implantation simulation. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2019;477(10):2243–2254. DOI: <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000830>.
45. Wan Z, Malik A, Jaramaz B, Chao L, Dorr LD. Imaging and navigation measurement of acetabular component position in THA. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2009;467(1):32–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0597-5>.
46. Kitamura K, Fujii M, Iwamoto M, Ikemura S, Hamai S, Motomura G, et al. Is anterior rotation of the acetabulum necessary to normalize joint contact pressure in periacetabular osteotomy? A finite-element analysis study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2022;480(1):67–78. DOI: <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001893>.
47. Vigdorchik JM, Muir JM, Buckland A, Elbuluk AM, Alguire A, Schipperet J, et al. Undetected intraoperative pelvic movement can lead to inaccurate acetabular cup component placement during total hip arthroplasty: A mathematical simulation estimating change in cup position. *Journal of Hip Surgery*. 2017;1(4):186–193. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1635103>.
48. Schwarzkopf R, Muir JM, Paprosky WG, Seymour S, Cross MB, Vigdorchik JM. Quantifying pelvic motion during total hip arthroplasty using a new surgical navigation device. *Journal of Arthroplasty*. 2017;32(10):3056–3060. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.046>.
49. Seagrave KG, Troelsen A, Malchau H, Husted H, Gromov K. Acetabular cup position and risk of dislocation in primary total hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica*. 2017;88(1):10–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/17453674.2016.1251255>.
50. Tanino H, Nishida Y, Mitsutake R, Ito H. Accuracy of a portable accelerometer-based navigation system for cup placement and intraoperative leg length measurement in total hip arthroplasty: A cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):299. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04167-y>.
51. Grammatopoulos G, Falsetto A, Sanders E, Weishorn J, Gill HS, Beaulé PE, et al. Integrating the combined sagittal index reduces the risk of dislocation following total hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2022;104(5):397–411. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.21.00432>.
52. Grammatopoulos G, Falsetto A, Sanders E, Weishorn J, Gill HS, Beaulé PE, et al. Integrating the combined sagittal index reduces the risk of dislocation following total hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2022;104(5):397–411. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.21.00432>.
53. Esposito CI, Carroll KM, Sculco PK, Padgett DE, Jerabek SA, Mayman DJ. Total hip arthroplasty patients with fixed spinopelvic alignment are at higher risk of hip dislocation. *Journal of Arthroplasty*. 2018;33(5):1449–1454. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.12.005>.
54. Tezuka T, Heckmann ND, Bodner RJ, Dorr LD. Functional safe zone is superior to the Lewinnek safe zone for total hip arthroplasty: Why the Lewinnek safe zone is not always predictive of stability. *Journal of Arthroplasty*. 2019;34(1):3–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.10.034>.
55. Sariali E, Lazennec JY, Khiami F, Gorin M, Catonne Y. Modification of pelvic orientation after total hip replacement in primary osteoarthritis. *HIP International*. 2009;19(3):257–263. DOI: <https://doi.org/10.1177/112070000901900312>.
56. Grammatopoulos G, Pandit HG, da Assunção R, McLardy-Smith P, De Smet KA, Gill HS, et al. The relationship between operative and radiographic acetabular component orientation: Which factors influence resultant cup orientation? *The Bone & Joint Journal*. 2014;96-B(10):1290–1297. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B10.34100>.
57. Gonzalez Della Valle A, Shanaghan K, Benson JR, Carroll K, Cross M, McLawhorn A, et al. Pelvic pitch and roll during total hip arthroplasty performed through a posterolateral approach. A potential source of error in free-hand cup positioning. *International Orthopaedics*. 2019;43(8):1823–1829. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4141-2>.

58. Wang WJ, Liu F, Zhu YW, Sun MH, Qiu Y, Weng WJ. Sagittal alignment of the spine-pelvis-lower extremity axis in patients with severe knee osteoarthritis: A radiographic study. *Bone & Joint Research*. 2016;5(5): 198–205. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.55.2000538>.
59. Haffer H, Adl Amini D, Perka C, Pumberger M. The impact of spinopelvic mobility on arthroplasty: Implications for hip and spine surgeons. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2569. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082569>.

Информация об авторе

Станислав Юрьевич Глазунов — аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

E-mail: vkomissiya@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-473X>

Information about the author

Stanislav Yu. Glazunov — Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics with an IDPO Course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

E-mail: vkomissiya@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-473X>

Рукопись получена: 29 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 5 апреля 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 29 November 2023. Revised: 5 April 2024. Accepted: 8 August 2024.

УДК 616-008.6

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.125><https://elibrary.ru/WHHIRC>

Острая надпочечниковая недостаточность в детском возрасте: этиопатогенез, клиника, интенсивная терапия

Юрий Витальевич Быков✉, Александр Николаевич Обедин,
Василий Владимирович Фишер, Евгений Владимирович Волков,
Иван Викторович Яцук, Алла Анатольевна Муравьёва, Олег Васильевич Зинченко

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ yubikov@gmail.com

Аннотация

Введение. Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — тяжелая эндокринопатия, поражающая пациентов, в т. ч. детей и подростков, с невысокими показателями заболеваемости, но потенциальным риском развития летального исхода. Рассмотрение вопросов оказания неотложной помощи детям с этой патологией является актуальным направлением детской анестезиологии-реаниматологии.

Цель работы — определение современного состояния проблемы этиопатогенеза, клинико-лабораторной диагностики и интенсивной терапии при ОНН в детском возрасте.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по поисковым словам: «острая надпочечниковая недостаточность, дети и подростки, глюкокортикоиды, интенсивная терапия, инфузионная терапия». Для обзора отобрано 65 источников.

Результаты и обсуждение. Патофизиология ОНН обусловлена резким дефицитом кортизола (и минералокортикоидов), который запускает воспалительную реакцию, электролитный дисбаланс и гемодинамические нарушения. Клинические проявления ОНН включают в себя признаки эксикоза, тошноту, рвоту, болевой синдром, снижение артериального давления, тахикардию, судороги и нарушение сознания вплоть до комы. При лабораторном исследовании у детей часто диагностируются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия и гиперкальциемия. Основой интенсивной терапии в отделении анестезиологии и реанимации при ОНН является парентеральное введение ГК (препарат выбора — гидрокортизон, внутривенно). При стабилизации состояния ребенка спустя 2–3 дня производят перевод на пероральные формы гормонов. Параллельно осуществляется инфузионная терапия для повышения объема циркулирующей крови и купирования эксикоза за счет назначения кристаллоидных растворов длительностью до 2–3 дней.

Заключение. Более полное понимание аспектов этиопатогенеза, клинических проявления и диагностических особенностей при ОНН, а также знание алгоритмов неотложной помощи позволят повысить качество оказания экстренной помощи при рассматриваемой патологии в педиатрической практике.

Ключевые слова: острая надпочечниковая недостаточность, дети и подростки, интенсивная терапия, гидрокортизон, инфузионная терапия

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

Для цитирования: Острая надпочечниковая недостаточность в детском возрасте: этиопатогенез, клиника, интенсивная терапия / Ю. В. Быков, А. Н. Обедин, В. В. Фишер [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 125–142. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.125>. EDN: <https://elibrary.ru/WHHIRC>.

Acute Adrenal Insufficiency in Childhood: Etiopathogenesis, Clinical Picture, and Intensive Care

Yuri V. Bykov✉, Alexander N. Obedin, Vasily V. Fischer, Evgeny V. Volkov, Ivan V. Yatsuk, Alla A. Muravyeva, Oleg V. Zinchenko

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ yubykov@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute adrenal insufficiency (AAI) is a severe endocrinopathy whose victims include children and adolescents and which can be life-threatening despite its low incidence. Analysis of issues associated with intensive care of children with this pathology is of vital interest for pediatric anesthesiology and critical care medicine.

The aim of this work was to assess current views on the etiopathogenesis, clinical pathology and intensive treatment of pediatric AAI.

Materials and methods. The topic was researched by analyzing publications found in the Cochrane Library, PubMed and Medscape using the following search terms: “acute adrenal insufficiency, children and adolescents, intensive therapy, fluid management”, with 65 published sources chosen.

Results and discussion. In AAI, caused by a sharp deficiency of cortisol (and mineralocorticoids), which triggers an inflammatory reaction, electrolyte imbalance and hemodynamic disorders. AAI presents with dehydration, nausea and vomiting, feelings of pain, hypotension, tachycardia, seizures and impaired consciousness up to coma. Laboratory tests in children often reveal hyperkalemia, hyponatremia, hypoglycemia and hypercalcemia. Intensive management of AAI in the ICU relies on parenteral corticosteroids (preferably intravenous hydrocortisone). Two or three days later, when the child is stable, they are switched to oral hormones. Meanwhile, fluid management is performed over 2 to 3 days to increase the circulating blood volume and relieve dehydration with crystalloid fluids.

Conclusion. A clearer understanding of the etiopathogenesis, clinical manifestations and diagnostic features of AAI, along with knowledge of emergency care algorithms, will improve the quality of intensive therapy of pediatric patients with this condition.

Keywords: acute adrenal insufficiency, children and adolescents, intensive therapy, hydrocortisone, fluid management

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

For citation: Bykov YuV, Obedin AN, Fischer VV, Volkov EV, Yatsuk IV, Muravyeva AA, et al. Acute adrenal insufficiency in childhood: Etiopathogenesis, clinical picture, and intensive care. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):125–142. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.125>. EDN: <https://elibrary.ru/WHHIRC>.

© Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук Е. В., Муравьёва А. А., Зинченко О. В., 2024

© Bykov Y. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk E. V., Muravyeva A. A., Zinchenko O. V., 2024

Список сокращений

ОНН — острая надпочечниковая недостаточность

НН — надпочечниковая недостаточность

ГК — глюкокортикоиды

МК — минералокортикоиды

АГ — артериальная гипотония

АД — артериальное давление

ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность

ВНН — вторичная надпочечниковая недостаточность
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Введение

Надпочечниковая недостаточность (НН) — тяжелое эндокринное заболевание, возникающее в результате нарушения выработки глюкокортикоидов (ГК), минералокортикоидов (МК) и других гормонов вследствие разрушения коры надпочечников [1–4]. При НН пациенты страдают от недостаточной выработки кортизола и МК, что требует пожизненной заместительной гормональной терапии [5]. Согласно мировым статистическим данным, НН является редким эндокринным заболеванием, распространенность которого оценивается в 120 случаев на миллион в детском возрасте при увеличении до 300 случаев на миллион среди взрослого населения [6]. В настоящее время НН представляет собой одну из ведущих причин смертности среди детей с эндокринологической патологией, особенно в возрастной группе от 1 года до 3 лет [7–9]. Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — экстренная патология, формирующаяся в результате снижения выработки ГК и МК, которая может привести к острой сердечно-сосудистой недостаточности и тяжелому нарушению электролитного баланса [6, 10–12]. Согласно современным данным клинических исследований, ежегодная частота ОНН у детей с НН составляет 5–10 эпизодов на 100 пациентов в год [2, 13–15]. Известно, что один из 200 эпизодов ОНН в педиатрической практике приводит к летальному исходу [6, 16, 17].

В современной научной литературе существует несколько определений этого состояния, в связи с этим в клинической практике острые клинические нарушения у детей с установленной НН часто обозначаются как ОНН, надпочечниковый криз или аддисоновый криз [5, 14]. Присутствует общее мнение ученых относительно этиологических факторов и патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития НН, а также его симптомов (неспецифичных) и алгоритмов по оказанию неотложной помощи [9, 18].

Б. Аллолио (*англ.* В. Allolio.) определяет ОНН как сочетание минимум двух следующих неспецифических клинических проявлений:

- 1) артериальной гипотонии (АГ) — систолического артериального давления (АД) <100 мм рт. ст., тошноты или рвоты;
- 2) астенического синдрома — гипонатриемии, гипогликемии и гиперкалиемии, требующих последующего экстренного парентерального введения ГК [16].

Р.Л. Рашфор и др. (*англ.* R. L. Rushworth et al.) предлагают определять ОНН как острое ургентное состояние на фоне НН, связанное с абсолютной (систолическое АД на 100 мм рт. ст. ниже физиологической нормы) или относительной АГ (систолическое АД на 20 мм рт. ст. ниже физиологической нормы ребенка), электролитными нарушениями (гипонатриемией, гиперкалиемией, гипогликемией), которые не могут быть объяснены другой патологией, отличающееся тем, что картина заболевания значительно улучшается в течение 1–2 часов после экстренного внутривенного введения гидрокортизона [6].

По другим имеющимся определениям, ОНН является результатом абсолютного или относительного дефицита кортизола при неадекватной активности ГК на тканевом уровне из-за имеющихся внутренних либо внешних провоцирующих факторов [12, 19].

Несмотря на то, что назначение ГК является эффективной заместительной (базовой) терапией у детей с НН, ОНН по-прежнему возникает у многих пациентов детского возраста с этой патологией, требующих экстренной диагностики и неотложного лечения [8, 13, 15, 19–21]. Без своевременного вмешательства у детей с ОНН может наблюдаться быстрое ухудшение состояния, что потенциально приводит к летальному исходу [12].

Цель работы — определение современного состояния проблемы этиопатогенеза, клинико-лабораторной диагностики и интенсивной терапии при ОНН в детском возрасте.

Материалы и методы

Проведен поиск и анализ современных зарубежных и российских работ по изучаемой проблематике с использованием баз данных Cochrane Library, Medscape и PubMed (ключевые слова: acute adrenal insufficiency, children and adolescents, glucocorticosteroids, intensive care, infusion therapy). Найдено 189 работ, опубликованных в высокорейтинговых зарубежных и российских журналах с 2003 по 2023 г. После анализа полученных материалов для обзора отобрано 64 работы, которые четко отвечали его цели.

Критерий включения источников в обзор литературы — результаты научных исследований, в которых представлена информация об основных факторах риска, патофизиологических механизмах, клинических проявлениях, диагностике и интенсивной терапии ОНН у детей и подростков.

Критерий невключения — результаты научных работ, в которых освещены вопросы ОНН у взрослых и пожилых пациентов.

Результаты и обсуждение

Факторы риска (триггеры)

Основными факторами риска развития НН являются ранний детский возраст на момент постановки диагноза (меньше 3 лет), первичная НН (ПНН), высокая потребность в лечении МК и частые повторные госпитализации в стационар [22]. Известно, что сопутствующие заболевания могут спровоцировать ОНН, если надпочечники не способны секретировать адекватное количество эндогенного кортизола и (или) если применяемая заместительная терапия ГК у ребенка была не достаточна [23]. Инфекционные заболевания обычно провоцируют ОНН, выступая в качестве специфических воспалительных стрессоров [1, 19, 22]. Приводятся данные, что бактериальные инфекции преобладают в качестве провоцирующих факторов у детей именно старшего возраста, тогда как острые вирусные заболевания являются частыми триггерами у детей младшей возрастной группы (менее 5 лет) [2, 19, 22]. Важными провоцирующими факторами при рассматриваемом ургентном состоянии в детском и подростковом возрасте часто являются тяжелые аллергические реакции или тяжелая гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом [13]. Некоторыми авторами отмечается, что сопутствующий гастроэнтерит у ребенка может быть особенно опасным триггером при ОНН, поскольку рвота и диарея ухудшают всасывание пероральных ГК и могут усугубить проявления эксикоза [10, 19].

Другие ведущие триггеры у детей и подростков могут включать в себя травмы головного мозга, различные хирургические вмешательства, проведение анестезиологического пособия, усиленную физическую нагрузку и эмоциональный стресс [17, 19, 24]. Согласно некоторым источникам, неудовлетворительное соблюдение режима заместительной терапии ГК со стороны родителей пациентов младшего возраста или детей старшего возраста может спровоцировать ОНН [19, 22].

Этиология ОНН

Причины НН у детей и подростков обширны и включают в себя дефицит ферментов стероидогенеза, метаболические и генетические нарушения, аутоиммунную патологию, кровоизлияние или инфаркт надпочечников, инфекции, а также возможные побочные эффекты различных лекарственных препаратов (кетоконазол, медроксипрогестерон, этимидат, рифампицин, фенитоин, барбитураты и др.) [25].

По этиологии НН (в зависимости от уровня нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) подразделяют на две основные группы: ПНН и вторичную (центральную) НН (ВНН)¹ [8, 26].

ПНН в основном связана с дисфункцией надпочечников, а при ВНН дефект обусловлен дисфункцией гипоталамуса и (или) гипофиза со снижением секреции адrenокортикотропного гормона (АКТГ) [8, 17, 20].

Показано, что ОНН гораздо чаще встречается у детей с ПНН, тогда как ВНН наблюдаются реже в связи с имеющейся длительной терапией ГК при такой форме заболевания [4, 14, 19, 21]. Отдельно у детей также выделяют третичную форму НН, обусловленную недостаточностью гипоталамической секреции кортикотропного релизинг-гормона вследствие длительного применения экзогенных ГК [8, 13].

ПНН

ПНН возникает в результате разрушения или дисфункции надпочечников (первичные заболевания надпочечников), когда из-за патологического процесса повреждаются все три зоны коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола, МК (альдостерона) и андрогенных гормонов [5, 8, 27]. Иными словами, ПНН характеризуется неспособностью коры надпочечников вырабатывать достаточное количество ГК и (или) МК, тогда как секреция андрогенов может быть нормальной, сниженной или повышенной в зависимости от основного (фонового) заболевания [9, 10, 20, 29]. Согласно преобладающему мнению, наиболее частой причиной ПНН у детей является врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН), частота которой варьируется от 1/14 000 до 1/18 000 [3, 17, 29, 30]. Основным фактором ВГН является дефицит 21-гидроксилазы, характеризующийся избытком андрогенов в надпочечниках вследствие накопления 17 ОН-прогестерона, обладающего сильными андрогенными свойствами [31].

Менее распространенные причины ПНН в детском и подростковом возрасте включают в себя аутоиммунный аденолит, двустороннее кровоизлияние в надпочечники и различные генетические синдромы, например X-сцепленную аденолейкодистрофию² [8, 17, 20, 32, 33]. Злокачественные новообразования (только после удаления обоих надпочечников) и аутоиммунные состояния (болезнь Аддисона) также рассматриваются в качестве важных причин ПНН³ [29, 30]. Приводятся данные, что аутоиммунный аденолит (болезнь Аддисона) составляет примерно 15 % случаев ПНН у детей и подростков [8, 20].

Тяжелая дегидратация с гипонатриемией, гипогликемией и метаболическим ацидозом в неонатальном периоде представляет собой наиболее распространенное проявление врожденной ПНН [19]. Редкие генетические заболевания, либо поражающие исключительно

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Е. А. Андрианова, О. Б. Безлепкина, О. В. Васюкова [и др.] ; под общ. ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. М. : Практика, 2014. 442 с. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>.

² Там же.

³ Там же. ; Первичная надпочечниковая недостаточность : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. ассоц. эндокринологов. 2021. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

но надпочечники, либо имеющие системное поражение, в настоящее время признаны важными причинами ПНН в педиатрической практике [3]. Считается, что ОНН наиболее часто связана именно с ПНН [14]. Сообщается, что частота ОНН у детей и подростков с ПНН составляет около 8 % [34].

ВНН

Наиболее распространенной причиной ВНН является низкий уровень АКТГ вследствие ятрогенного подавления кортикотрофов гипофиза при длительном применении пероральных ГК, обычно назначаемых для лечения заболеваний, таких как бронхиальная астма, гематологические и (или) онкологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, ревматологические состояния, нефротический синдром, неврологические расстройства, постнейрохирургические состояния, трансплантация кроветворных органов и др. [17]. По мнению большинства авторов, ВНН обычно обусловлена внутричерепной патологией и может быть связана с изолированным дефицитом АКТГ в сочетании с другими гормональными дефицитами гипофиза (гипопитуитаризм)¹ [5, 8, 10, 29, 30].

Подавление АКТГ, приводящее к развитию НН, также рассматривается как результат экзогенного применения высоких доз ГК [10]. Известно, что при ВНН снижение продукции АКТГ приводит к атрофии пучковой зоны коры надпочечников, тогда как продукция МК сохраняется за счет ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8, 9, 17, 19].

Патофизиология ОНН

Согласно современным научным данным, патофизиология формирования ОНН до конца еще не изучена [5, 24]. Точно известно, что при ОНН у детей и подростков возникает несоответствие между потребностью и доступностью кортизола [8, 17, 24, 35]. Физиологические последствия острого дефицита последнего огромны и сопровождаются широким спектром симптомов, возникающих уже после нескольких часов депривации кортизола из-за короткого периода полураспада уровня этого гормона, составляющего всего 90 минут [14]. Известные биологические эффекты кортизола обуславливают то, что у взрослых пациентов с НН это urgentное состояние обычно развивается в течение нескольких часов, а у детей еще быстрее (менее 1 часа) [16].

Дефицит кортизола приводит к утрате синергического действия такого гормона с катехоламинами на реактивность сосудов, что вызывает вазодилатацию и АГ [5, 19, 36]. Следовательно, АГ при ОНН возникает вторично по отношению как к гиповолемии, так и гипокортицизму [36]. Дефицит кортизола также влияет на функцию печени и метаболизм, вызывая гипогликемию вследствие нарушения глюконеогенеза [5, 19].

Воздействие стрессоров при ОНН у детей и подростков провоцирует активное высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины 1 и 6, которые активируют ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» [37]. Хорошо известно, что повышенная секреция кортизола оказывает противовоспалительный эффект за счет снижения лейкоцитарной реакции и блокирования выработки цитокинов, а в ситуациях резкого дефицита кортизола при ОНН этот клеточный иммунитет снижается [24]. При дефиците гормона на фоне рассматриваемого экстренного состояния теряется нормальный супрессивный контроль эндогенных глюкокортикостероидов за воспалительными цитокинами, что приводит к усиленному высвобождению цитокинов в со-

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv> ; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

четании с повышенной чувствительностью к их токсическому действию [5]. Показано, что этот обширный выброс цитокинов ответственен за системную воспалительную реакцию во время ОНН, которая проявляется у детей лихорадкой, анорексией и выраженным болевым синдромом [14, 16, 19]. Дефицит кортизола также влияет на клетки иммунной системы, вызывая нейтропению, эозинофилию и лимфоцитоз [19].

При ПНН процесс усиливается за счет нарушения выведения натрия и жидкости в результате наличия сопутствующего дефицита МК [36, 38]. При ПНН у детей будут повышенные уровни АКТГ и ренина, а также низкий уровень альдостерона [9]. Приводятся данные, что дефицит последнего приводит к выведению большого количества натрия (потеря соли) и задержке калия [7, 17, 19, 39]. Доказано, что истощение объема циркулирующей крови (ОЦК) в детском возрасте может еще больше усиливаться из-за рвоты и диареи, что в целом объясняет электролитные нарушения во время ОНН [5]. Гиповолемия и повышенные концентрации калия в сыворотке стимулируют высвобождение МК (альдостерона) из клубочковой зоны надпочечников под воздействием ренин-ангиотензиновой оси II [40]. Альдостерон действует на дистальные почечные каналы, вызывая задержку натрия и воды и усиливая выведение калия с мочой [40]. Таким образом, гормон выполняет важнейшую функцию, поддерживая нормальный уровень общего содержания натрия и воды в организме, защищая организм от гиперкалиемии, экзикоза и гиповолемического шока [41].

Ярким признаком дефицита МК в любом возрасте, особенно у обезвоженных детей, является полиурия [40]. Кортикотропин-рилизинг-фактор КРФ высвобождается из гипоталамуса во время стресса или гипогликемии и стимулирует высвобождение АКТГ из гипофиза [41]. АКТГ активизирует пучковую зону надпочечников, которая секретирует гидрокортизон и выполняет защитную функцию организма против гипогликемии и гиповолемического шока [41]. ОНН приводит к невозможности ребенка поддерживать электролитный баланс, снижению ОЦК, АД и уровня глюкозы в крови во время «стресса надпочечников», что может привести к летальному исходу [42].

Клинические проявления ОНН

Из-за постепенного начала и неспецифичности первичных симптомов НН у детей и подростков является типичным заболеванием с поздней и зачастую неверной диагностикой, в связи с чем правильный клинический диагноз часто может быть не установлен, что может привести к летальному исходу¹ [1, 43–45]. На практике ОНН часто ошибочно принимают за другие неотложные состояния (например, септический шок, не поддающийся лечению инотропами, или острый хирургический абдоминальный синдром) [28, 39, 47]. У детей клиника ОНН может имитировать проявления острой кишечной инфекции [39, 47]. Показано, что ПНН и ВНН — недостаточно распознаваемые состояния среди пациентов детского возраста отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которые диагностируются только у 10–20 % детей в критическом состоянии на фоне НН [39]. Несвоевременное выявление симптоматики ОНН, характеризующейся АГ, электролитными нарушениями, нарушением сознания и острыми абдоминальными симптомами, может привести к летальному исходу [2, 17–19, 23, 48, 49].

В связи с этим диагностика ОНН является сложной задачей, поскольку клинические признаки у ребенка неспецифичны, к тому же могут незаметно прогрессировать с течением времени [17, 30]. Признаками дефицита ГК являются слабость, анорексия и потеря

¹ Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

веса [11]. Родители детей младшего возраста или сами дети более взрослого возраста при появлении ОНН часто жалуются на сильное недомогание, утомляемость, тошноту, рвоту, боль в животе и мышечную боль [4, 5, 8, 11, 15–17]. Болезненность в животе может привести к ошибочному диагнозу острого абдоминального синдрома и необоснованному хирургическому вмешательству без необходимого назначения ГК [8, 16, 19]. Тяжелая гипогликемия при ОНН вызывает у ребенка слабость, бледность, гипергидроз и нарушение сознания (оглушение → сопор → кома), а также судорожный синдром [8, 11, 20, 36, 50].

Лихорадка у детей часто является клиническим проявлением ОНН, поскольку многие эпизоды НН спровоцированы бактериальной или вирусной инфекцией и повышенным уровнем воспалительных цитокинов [8, 36]. Лихорадка обычно вызвана острым инфекционным процессом и является вторичной по отношению к гипокортизолемии [1, 8]. Однако эта системная воспалительная реакция может быть замаскирована резким уменьшением ОЦК и даже привести к гипотермии [5].

При обезвоживании у ребенка могут наблюдаться снижение тургора кожи, запавшие глаза, отсутствие слез и слюней, сухость слизистых оболочек, симптом наполнения капилляров ≥ 3 секунд [40]. Снижение ОЦК может усиливаться рвотой и диареей [14]. Обезвоживание у детей и подростков часто приводит к АГ, синусовой тахикардии, гиповолемическому шоку и метаболическому ацидозу [2, 5, 6, 8, 16, 19, 20, 45, 51].

Лабораторные изменения при ОНН

Комбинированный дефицит ГК и МК на фоне ОНН в детском возрасте может привести к выраженному электролитному дисбалансу: гипонатриемии, гиперкалиемии, гипогликемии [5, 8, 11, 14, 18, 20, 30, 40]. На фоне ОНН основные лабораторные критерии: гиперкалиемия в сочетании с гипонатриемией, которые присутствуют у всех пациентов [2]. Однако не так редко при ОНН у детей не выявляется никаких электролитных нарушений, что может быть диагностической ловушкой и приводить к установлению ошибочного диагноза [5].

Гипонатриемия

Гипонатриемия — наиболее специфический и важный биохимический маркер ОНН, т. к. нарушение в выработке натрия затрагивается чаще всего [11, 19]. В первую очередь это состояние может наблюдаться у детей и подростков при ВНН из-за неадекватного увеличения секреции или действия вазопрессина в ответ на АГ, вызванную дефицитом кортизола, с последующей неспособностью выводить жидкость из клеток [19]. Более того, низкие уровни циркулирующего кортизола приводят к увеличению гипоталамической секреции кортикотропного релизинг-гормона, который действует как прямой стимулятор секреции антидиуретического гормона [19]. Известно, что гипонатриемия представляет собой особую проблему у детей грудного и раннего возраста с ПНН вследствие незрелости функции почечных канальцев [53]. В связи с этим у детей с ПНН может наблюдаться выраженная гипонатриемия, которая требует тщательного регулирования баланса жидкости для восстановления уровня электролитов до нормального уровня [18].

Гиперкалиемия

Приводятся данные, что гиперкалиемия присутствует примерно у 50 % детей с ПНН и может быть связана с гиперкальциемией и метаболическим ацидозом [17, 19, 52]. При ВПП это состояние у пациентов детского и подросткового возраста обычно отсутствует [19]. Гиперкалиемия на фоне ОНН у детей может быть особенно тяжелой и связана с опасными для жизни сердечными аритмиями [18]. Однако нельзя забывать о том, что отсутствие по-

вышенного содержания калия в крови на фоне тяжелой гипонатриемии не может исключать ОНН у детей и подростков с НН [8].

Гипогликемия и гиперкальциемия

Гипогликемия чаще встречается у детей и реже у взрослых с ОНН, может возникнуть из-за снижения глюконеогенеза [37]. Показано, что гипогликемия нередко встречается у новорожденных и детей грудного возраста независимо от типа НН [17–19]. Гипогликемия может быть более выраженной в контексте ОНН при врожденных состояниях, таких как ВГН, из-за проблем с недоразвитием надпочечников и выработкой адреналина [53]. Острая гипогликемия может быть связана с судорогами, которые могут привести к долгосрочным неврологическим последствиям и даже летальному исходу [18].

Гиперкальциемия вызвана снижением экскреции кальция на фоне повышенной резорбцией из костной ткани во время ОНН и может усугубляться при снижении ОЦК [18]. Кроме того, в результате гиповолемии может наблюдаться острая почечная недостаточность различной степени тяжести, а также гипогликемия вследствие снижения процесса глюконеогенеза [5].

Другие лабораторные отклонения при ОНН в детском возрасте включают в себя легкую нормоцитарную анемию, увеличение маркеров воспаления (С-реактивного белка) и изменение популяций иммунных клеток, таких как нейтропения, лимфоцитоз или эозинофилия [2, 5, 14, 19, 36].

Интенсивная терапия ОНН в детском возрасте

В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что ОНН является опасным для жизни состоянием у детей и подростков, интенсивное лечение при котором эффективно, если его начать своевременно [2, 8, 11, 17]. Однако научные данные свидетельствуют о том, что интенсивная терапия при ОНН часто бывает недостаточной, что способствует повышению уровня смертности среди пациентов детского и подросткового возраста [54]. Ранняя диагностика, заместительное лечение ГК и регидратация являются важными краеугольными камнями интенсивной терапии в педиатрической практике, без проведения которых могут возникнуть катастрофические последствия, включая летальный исход [1, 17]. Приводятся данные, что ОНН чаще возникает у детей именно с ПНН, поскольку основным провоцирующим фактором в таком случае является недостаточность МК, приводящая к нарушению баланса электролитов и жидкости (отсюда и название — надпочечниковый криз, а не гипофизарный) [2].

Неотложную помощь при ОНН необходимо осуществлять в ОРИТ при поступлении ребенка в стационар, сразу необходимо обеспечить периферический венозный доступ [39, 55]. В случае наличия гиповолемического шока и нестабильности сердечно-сосудистой деятельности следует рассмотреть вопрос о постановке центрального венозного катетера [39, 54]. Как показывают многочисленные практические наблюдения, комбинация внутривенных ГК и изотонического физиологического раствора почти всегда приводит к быстрому купированию симптомов ОНН у детей и подростков в течение нескольких дней после госпитализации [8, 16, 18, 45, 49]. При госпитализации в ОРИТ у ребенка необходимо взять кровь на сывороточный кортизол, АКТГ, ионы натрия и калия, креатинин, мочевины, глюкозу и другие анализы на возможные провоцирующие триггеры (бактериальные или вирусные инфекции) [13, 55].

Глюкокортикостероиды

Лечение ОНН следует начинать за счет экстренного внутривенного болюсного введения ГК [54]. В ОРИТ внутривенное введение у ребенка является предпочтительным, однако,

если венозный доступ не может быть обеспечен по техническим сложностям, первоначальную («стрессовую») дозу ГК следует вводить внутримышечно [10, 11, 17]. Следует отметить, что рекомендуемые дозы ГК при купировании ОНН в педиатрической практике не основаны на каких-либо фактических данных или рандомизированных контролируемых исследованиях, а являются чисто эмпирическими [13, 35, 54]. К тому же дозы ГК у детей и подростков при таком экстренном состоянии могут быть индивидуализированы из-за широкой вариабельности чувствительности к ГК, обусловленной полиморфизмами к глюкокортикоидным рецепторам [54].

Гидрокортизон

Гидрокортизона натрия сукцинат («Солу-Кортеф») оказывает выраженный противовоспалительный, противошоковый, десенсибилизирующий, антитоксический и антитабалический эффекты [19]. В высоких дозах этот ГК оказывает мощное минералокортикоидное действие, поэтому пероральную базисную терапию флудрокортизоном (которую, например, получал ребенок при ВНН до стадии обострения) можно прекратить, пока ему назначают стрессовые дозы гидрокортизона и инфузионную терапию [19]. До госпитализации пациент (или его родители) самостоятельно вводит гидрокортизон 25–50 мг внутримышечно (2–5 мг/кг массы тела)¹.

В стационаре вводят гидрокортизон («Солу-Кортеф») 100 мг/м² поверхности тела внутривенно болюсно² [8]. Одновременно начинают инфузию растворов и гидрокортизона: физиологического раствора с 5–10 %-й глюкозой 450–500 мл/м² в течение первого часа; объем инфузионной терапии за первые сутки — $\geq 2,0$ л/м² под контролем гемодинамики и электролитов крови³ [8, 11, 16–19, 28, 54]. Гидрокортизон («Солу-Кортеф») в дозе 100–200 мг/м² в сутки продолжают вводить внутривенно капельно в течение 1–2 суток под контролем уровня калия, натрия и глюкозы в крови каждые 2 часа⁴ [8, 11, 16, 28]. При нормализации состояния ребенка и уровня электролитов переходят на внутримышечное введение гидрокортизона (каждые 4, 6, 8 часов в зависимости от состояния больного по 25, 50, 75 мг на инъекцию) с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты. «Кортеф» (таблетированный гидрокортизон) назначают при дозе гидрокортизона менее 50 мг в сутки и сочетают с приемом «Кортинеффа» (флудрокортизона). Европейская справочная сеть по редким эндокринным заболеваниям (*англ.* European Reference Network on Rare Endocrine Conditions) предлагает альтернативную схему болюсного стресс-дозирования гидрокортизона в зависимости от возраста и веса пациента, согласно которой дозы этого ГК для детей <15 кг (0–2 года) — 25 мг; 15–25 кг (2–6 лет) — 50 мг; >25 кг (>6 лет) — 100 мг [19, 49].

Таким образом, постоянные стрессовые дозы гидрокортизона обычно вводятся парентерально в течение первых 24–48 часов в условиях ОРИТ, а затем, если позволяет состояние ребенка, при положительной динамике переходят на пероральный прием ГК [13, 17, 36]. Необходимо помнить, что пероральный гидрокортизон является заместительной терапией

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

² Там же; Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>.

³ Там же; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

⁴ Там же; Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>.

ей первого выбора у детей с ОНН из-за его короткого периода полувыведения, быстрого пика концентрации в плазме и минимального количества побочных эффектов, чем у преднизолона и дексаметазона [56]. Согласно практическим рекомендациям, первую и самую большую дозу гидрокортизона следует принять при пробуждении ребенка, следующую — во второй половине дня, чтобы избежать нарушений сна [28].

Другие глюкокортикостероиды при купировании ОНН

При рассмотрении других ГК следует отметить, что дексаметазон в дозе 1,5–2,0 мг/кг используется при ВНН внутривенно болюсно (только в случае отсутствия гидрокортизона и преднизолона), однако он не пригоден для лечения ПНН у детей, поскольку не оказывает минералокортикоидного эффекта [17]. Если по каким-либо причинам гидрокортизон в стационаре недоступен, метилпреднизолон в дозе 10–25 мг/кг внутримышечно можно использовать для лечения ОНН, хотя он обладает меньшей минералокортикоидной активностью, чем гидрокортизон [54, 57]. Переход на флудрокортизон следует начинать у детей с ПНН, когда доза гидрокортизона снизится до <50 мг в сутки и пациенты могут принимать ГК перорально¹ [8, 13, 54]. Флудрокортизон в настоящее время является единственным доступным МК, детям его назначают в дозировке 0,05–0,10 мг в сутки перорально [36, 54]. Приводятся данные, что лечение флудрокортизоном эффективно только при достаточном потреблении ребенком соли (1–2 г в сутки или 17–34 мэкв Na) [54].

Согласно современным рекомендациям, эффективность лечения ГК при ОНН у детей и подростков обязательно следует контролировать клинически (АД, вес, АКТГ, уровни ренина, предшественников андрогенов, электролиты и уровень глюкозы в сыворотке крови натошак у ребенка в зависимости от этиологии НН) [54].

Особенности инфузионной терапии

Основными клиническими проявлениями ОНН у детей являются нестабильность гемодинамических показателей (АГ, тахикардия), связанная с уменьшением ОЦК [36]. В связи с этим неотложное лечение ОНН у ребенка в ОРИТ должно быть направлено на быстрое восстановление тканевой перфузии и коррекцию дегидратации [5, 39, 53]. Для купирования АГ следует вводить болюсно физиологический раствор в дозе 20 мл/кг в течение 30–60 минут; однако, согласно многочисленным рекомендациям, при гемодинамическом шоке болюс у ребенка должен быть увеличен до 60 мл/кг [8, 10, 11, 13, 17–19, 40, 54]. Если АГ, первоначально вызванная ОНН, не купируется после парентеральной инфузии ГК, необходимо исключить наличие других состояний, связанных с АГ, таких как сепсис или острая кровопотеря [14]. При дальнейшей (поддерживающей) инфузионной терапии используются в основном кристаллоидные растворы (глюкозо-солевые) из расчета 20 мл/кг в сутки [8, 10, 18, 54]. Согласно практическим рекомендациям, внутривенное введение кристаллоидных инфузионных сред на скорости 20 мл/кг в сутки следует продолжать в течение следующих 24–48 часов, пока ребенок не станет гемодинамически стабильным [8, 13].

Коррекция гиперкалиемии

У детей с ПНН может наблюдаться гиперкалиемия из-за дефицита МК [10]. Показано, что неотложное лечение ОНН с помощью внутривенного введения ГК и инфузионной терапии (физиологический раствор) приведет к снижению уровня калия в клетке [10]. Необходимо помнить, что гиперкалиемия потенциально опасна для жизни ребенка и может

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

привести к серьезным сердечным аритмиям, поэтому следует рассмотреть возможность применения дополнительных мер, которые могут привести к снижению содержания калия в крови, таких как внутривенное введение глюконата кальция, инсулина и глюкозы или бикарбоната, назначение ингаляционного сальбутамола [58]. Инсулин и глюкоза в дозе 0,1 ед/кг и 0,5 г/кг соответственно внутривенно вводятся для снижения уровня калия в сыворотке крови при тщательном мониторинге уровня глюкозы в крови [54]. Если гиперкалиемия связана с электрокардиографическими изменениями, может потребоваться использование натрий-калиевой обменной смолы, например, полистиролсульфоната натрия [54].

Коррекция гипонатриемии

Физиологический раствор и 5 %-я глюкоза являются стандартным выбором для стартовой инфузионной терапии у ребенка с ОНН, если клиническая и биохимическая картины демонстрируют, что низкий уровень натрия возник в первую очередь из-за потери соли [10]. При ПНН дефицит МК вызывает гипонатриемию из-за почечных потерь [10]. При ВНН дефицит кортизола может привести к отсутствию клиренса свободной воды, что может способствовать гипонатриемии [10]. При ее наличии (менее 130 ммоль/л) рекомендуют болюсное введение 150 мл гипертонического физиологического раствора для повышения уровня натрия в сыворотке крови на 5 ммоль/л в течение первого часа интенсивной терапии [59]. При тяжелых проявлениях (уровень натрия менее 120 ммоль/л) следует вводить болюсно 100 мл 3 %-го физиологического раствора в течение 10 минут и при необходимости повторять до трех раз в зависимости от клинико-лабораторных показателей ребенка [60].

Коррекция гипогликемии

Гипогликемия (менее 3,0 ммоль/л) требует срочного лечения внутривенным введением 10 %-го раствора глюкозы (детям до 12 лет — 5–10 мл/кг, старше — 0,5–1,0 г/кг) с постоянным мониторингом гликемического профиля (каждые 30 минут)¹ [17, 18, 27, 40]. При отсутствии периферического или центрального венозного доступа необходимо рассмотреть возможность внутримышечного введения глюкагона [4]. Если у ребенка имеется гипогликемия, но он находится в сознании, ему следует давать перорально быстродействующие углеводы, такие как сладкие соки, а затем углеводы длительного действия, например печенье [4].

Профилактика ОНН в детском возрасте

Обучение лиц (родителей, родственников, опекунов), осуществляющих уход за детьми с НН младшего детского возраста, и пациентов в подростковом возрасте имеет решающее значение для предотвращения ОНН [11, 24, 61]. Ухаживающие лица должны вовремя уметь распознавать признаки и симптомы криза надпочечников у ребенка и четко знать алгоритмы неотложной помощи по изменению схемы назначения глюкокортикостероидов при рассматриваемой ургентной ситуации [11, 24]. Детские эндокринологи, осуществляющие лечение детей и подростков с НН, должны предусмотреть наличие у пациентов дополнительных пероральных ГК и провести инструктаж по адекватную экстренному самостоятельному введению гидрокортизона со стороны ухаживающих лиц [11]. Пациентам и их родственникам рекомендуется брать с собой дополнительный гидрокортизон при поездке за границу, а также письменные рекомендации эндокринолога [24]. Дети и подростки с НН

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvjv> ; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

всегда должны иметь при себе дополнительные таблетки гидрокортизона, флакон с инъекционным гидрокортизоном и шприц [2]. Подростки, родители или родственники детей младшего детского возраста должны быть обучены парентеральному введению гидрокортизона при экстренном появлении клинических признаков ОНН [2].

Стратегии профилактики ОНН в педиатрической практике также включают в себя персонализированный и периодически обновляемый план назначения пероральных стрессовых доз со стороны эндокринолога и рекомендации по парентеральному (внутримышечному или подкожному) введению гидрокортизона в домашних условиях, если пероральный гидрокортизон по каким-то причинам невозможно принимать регулярно [19].

Основным шагом в предотвращении ОНН служит поддержание адекватной заместительной терапии ГК [19]. В детском возрасте гидрокортизон, молекула которого идентична эндогенному кортизолу, является единственным ГК, рекомендуемым для лечения НН [19]. Другие ГК длительного действия, такие как дексаметазон и преднизолон, не назначаются, главным образом из-за их подавляющего эффекта на рост ребенка [19].

После острого приступа надпочечникового криза рекомендуется регулярный осмотр детского эндокринолога в течение нескольких месяцев после обострения, а затем динамическое наблюдение 1 раз в 3–6 месяцев¹ [24]. Пациентам и их родителям (родственникам, опекунам) необходимо предоставить возможность вносить соответствующие коррективы в принимаемые ими лекарства в отсутствие эндокринолога и адаптировать дозу ГК в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка [24]. Дополнительную дозу гидрокортизона можно рассмотреть в ситуациях тяжелого и длительного психологического стресса или изнурительных физических нагрузок [24]. В случае нахождения ребенка в условиях жаркого климата или сильного потоотделения необходимо для компенсации увеличить дозу флудрокортизона (0,1–0,2 мг в сутки) или прием соли [24].

Во время любого интеркуррентного заболевания, такого как простуда, грипп или инфекция, которое протекает с повышением температуры $>37,5^{\circ}\text{C}$ или вызывает общее недомогание, суточную дозу гидрокортизона ребенку следует удвоить и тщательно контролировать гидратацию [62]. Необходимо помнить, что две трети ОНН и неотложных госпитализаций в педиатрической практике связаны именно с желудочно-кишечными расстройствами [33], поэтому детям и подросткам следует с осторожностью подходить к удвоению дозы гидрокортизона, если у них развивается диарея [2]. После эпизода рвоты ребенку следует немедленно принять двойную обычную пероральную дозу гидрокортизона, а если рвота продолжится в течение 30 минут после приема этой дозы, то оправдана внутримышечная инъекция гидрокортизона [63]. Необходимо усилить обучение пациентов и их родителей в контексте экстренной госпитализации и попытаться выявить любые упущенные возможности, которые могли бы предотвратить ОНН [2].

Заключение

ОНН у детей и подростков является экстренной эндокринологической неотложной ситуацией, которая имеет тяжелые клинические проявления, с риском летального исхода. Из-за неспецифической симптоматики состояние ОНН в педиатрической практике часто не диагностируется с последующей ошибочной терапевтической тактикой, что приводит

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

к фатальным последствиям. Четкое понимание клинико-диагностических критериев ОНН и знание алгоритмов экстренной помощи при рассматриваемом состоянии позволяют улучшить качество оказания экстренной помощи этому контингенту пациентов.

Список источников | References

1. Shaikh S, Nagendra L, Shaikh S, Pappachan JM. Adrenal failure: An evidence-based diagnostic approach. *Diagnostics*. 2023;13(10):1812. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101812>.
2. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency — recognition and management. *Clinical Medicine*. 2017;17(3):258–262. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-258>.
3. Hasenmajer V, Ferrigno R, Minnetti M, Pellegrini B, Isidori AM, Lenzi A, et al. Rare forms of genetic paediatric adrenal insufficiency: Excluding congenital adrenal hyperplasia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24(2):345–363. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09784-7>.
4. Lee SC, Baranowski ES, Sakremath R, Saraff V, Mohamed Z. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1198519. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198519>.
5. Claessen KMJA, Andela CD, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical unmet needs in the treatment of adrenal crisis: Importance of the patient's perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:701365. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.701365>.
6. Rushworth RL, Torpy DJ. The changing epidemiology of adrenal insufficiency: Iatrogenic factors predominate. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(3):17. DOI: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad017>.
7. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:78–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.029>.
8. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: Diagnosis, management, and new therapies. *International Journal of Pediatrics*. 2018;2018:1739831. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1739831>.
9. Holmberg NH, Haagensen AL. Akutt binyrebarksvikt hos et barn [Adrenal crisis in a child]. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2023;143(2). (In Norw.). DOI: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0354>.
10. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Archives of Disease in Childhood*. 2023;108(11):871–878. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-325156>.
11. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric adrenal insufficiency: Challenges and solutions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2022;18:47–60. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S294065>.
12. Elshimy G, Chippa V, Kaur J, Jeong JM. Adrenal crisis. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: <https://pubmed.gov/29763143>.
13. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2021;397(10274):613–629. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7).
14. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):852–861. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1807486>.
15. Beun JG, Burman P, Kämpe O, Husebye ES, Hahner S, Kristensen J, et al. Doctors, teach your adrenal insufficiency patients well: Provide them with a European Emergency Card! *Endocrine Connections*. 2022;12(1):e220345. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0345>.
16. Allolio B. Adrenal crisis. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172(3):R115–R124. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0824>.
17. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, Kamboj MK, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: Advocating for treatment options in outpatient and field settings. *Journal of Investigative Medicine*. 2020;68(1):16–25. DOI: <https://doi.org/10.1136/jim-2019-000999>.
18. Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal crises in children: Perspectives and research directions. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;89(5):341–351. DOI: <https://doi.org/10.1159/000481660>.
19. Bizzarri C, Capalbo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1133376. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133376>.
20. Abrigo E, Munarin J, Bondone C, Tuli G, Castagno E, de Sanctis L, et al. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01475-y>.

21. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: The need for new prevention strategies. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(3):597–602. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884>.
22. Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: Epidemiology and risk factors. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178(5):731–738. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03348-1>.
23. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(4):397–424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.010>.
24. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: Prevention and management in adult patients. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019;10:2042018819848218. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018819848218>.
25. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4133–4160. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2631>.
26. Buonocore F, McGlacken-Byrne SM, Del Valle I, Achermann JC. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:619041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.619041>.
27. Guran T. Latest insights on the etiology and management of primary adrenal insufficiency in children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(Suppl 2):9–22. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.S002>.
28. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):364–389. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>.
29. Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(9):860–865. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2015-308799>.
30. Rushworth RL, Chrisp GL, Bownes S, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises in adolescents and young adults. *Endocrine*. 2022;77(1):1–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03070-3>.
31. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocrine Reviews*. 2022;43(1):91–159. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>.
32. Flück CE. Genetic disorders of primary adrenal insufficiency beyond CAH. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*. 2022;13(Suppl 2):59–68. DOI: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2022.Apr.742>.
33. Regelman MO, Kamboj MK, Miller BS, Nakamoto JM, Sarafoglou K, Shah S, et al. Adrenoleukodystrophy: Guidance for adrenal surveillance in males identified by newborn screen. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4324–4331. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00920>.
34. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: A predictable but under-managed event. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(1):115–120. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0559>.
35. Van den Berghe G, Boonen E, Walker BR. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(5):479–481. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1306703>.
36. Lousada LM, Mendonca BB, Bachega TASS. Adrenal crisis and mortality rate in adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2021;65(4):488–494. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000392>.
37. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Möller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism*. 2003;285(2):433–437. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>.
38. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):216–226. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1).
39. Cutright A, Ducey S, Barthold CL, Kim J. Recognizing and managing adrenal disorders in the emergency department [digest]. *Emergency Medicine Practice*. 2017;19(9 Suppl Points & Pearls):S1–S2. PMID: <https://pubmed.gov/28933807>.
40. Kim SY. Endocrine and metabolic emergencies in children: Hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2015;20(4):179–186. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.4.179>.
41. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(8):776–788. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra021561>.
42. Langer M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Current Opinion in Pediatrics*. 2006;18(4):448–453. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000236397.79580.85>.

43. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: A cross-sectional study in 216 patients. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2010;339(6):525–531. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a>.
44. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(2):233–237. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0550>.
45. Lentz S, Collier KC, Willis G, Long B. Diagnosis and management of adrenal insufficiency and adrenal crisis in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2022;63(2):212–220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.06.005>.
46. Halpin KL, Paprocki EL, McDonough RJ. Utilizing health information technology to improve the recognition and management of life-threatening adrenal crisis in the pediatric emergency department: Medical alert identification in the 21st century. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(5):513–518. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0566>.
47. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014;383(9935):2152–2167. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61684-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61684-0).
48. Dörr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J; German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0263-1>.
49. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586–594. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02649-6>.
50. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2003;361(9372):1881–1893. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13492-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13492-7).
51. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29(3):449–468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.002>.
52. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):E925–E928. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0015>.
53. Falhammar H. Skeletal fragility induced by overtreatment of adrenal insufficiency. *Endocrine*. 2018;59(2):239–241. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1501-4>.
54. Uçar A, Baş F, Saka N. Diagnosis and management of pediatric adrenal insufficiency. *World Journal of Pediatrics*. 2016;12(3):261–274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0018-x>.
55. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: <https://pubmed.gov/28722862>.
56. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Allegri AEM, Napoli F, Loche S, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(4):425–444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.012>.
57. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10):2201. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18102201>.
58. Rubens M, Kanaris C. Fifteen-minute consultation: Emergency management of children presenting with hyperkalaemia. *Archives of Disease in Childhood — Education and Practice*. 2022;107(5):344–350. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322080>.
59. Ball S, Barth J, Levy M; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency guidance: Emergency management of severe symptomatic hyponatraemia in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016;5(5):G4–G6. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0058>.
60. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia — presentations and management. *Clinical Medicine*. 2017;17(3):263–269. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-263>.
61. Chapman SC, Llahana S, Carroll P, Horne R. Glucocorticoid therapy for adrenal insufficiency: Nonadherence, concerns and dissatisfaction with information. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(5):664–671. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12991>.
62. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of Internal Medicine*. 2014;275(2):104–115. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12162>.
63. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary*. 2006;9:289–295. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0408-5>.

Информация об авторах

Юрий Витальевич Быков  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Александр Николаевич Обедин — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Василий Владимирович Фишер — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Евгений Владимирович Волков — кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Иван Викторович Яцук — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Алла Анатольевна Муравьёва — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Олег Васильевич Зинченко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Information about the authors

Yuri V. Bykov  — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Vasily V. Fischer — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Evgeny V. Volkov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Ivan V. Yatsuk — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Alla A. Muravyeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Рукопись получена: 30 января 2024. Одобрена после рецензирования: 8 апреля 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 30 January 2024. Revised: 8 April 2024. Accepted: 8 August 2024.

УДК 616.233-007.63:616.12-008

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.143><https://elibrary.ru/ZHHQMP>

Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на исходы заболевания

Жанна Александровна Царёва^{1✉}, Софья Анатольевна Царькова²,
Валентина Рейнгольдовна Липина¹

¹ Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ dmb9zhanna@yandex.ru

Аннотация

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание легких новорожденных с развитием кислородозависимости к 36 неделям постконцептуального возраста (ПКВ). В последнее десятилетие его частота увеличилась. Публикуется все больше современных научных данных о неблагоприятном влиянии БЛД не только на развитие легких, но и сердечно-сосудистую систему. В литературе имеется достаточно информации об исходах БЛД, однако проблема сердечно-сосудистых нарушений, новых методов лечения и реабилитационных программ с последующим их внедрением в клиническую практику продолжает изучаться.

Цель работы — систематизация современных литературных данных о кардиоваскулярных нарушениях у детей с БЛД в анамнезе для оптимизации диагностики, лечения и реабилитации детей, а также разработки рекомендаций по профилактике и управлению кардиоваскулярными осложнениями у этой категории детей.

Материалы и методы. Поиск научных статей проводился по ключевым словам bronchopulmonary dysplasia и cardiovascular disorders в базах данных PubMed, UpToDate, Google Scholar, eLibrary.ru. В ходе обзора литературы проанализировано более 80 публикаций, посвященных кардиоваскулярным проблемам, включая врожденные пороки сердца и связанные с ними сердечно-сосудистые нарушения.

Результаты и обсуждение. В настоящее время хорошо изучены исходы БЛД, в то время как о сердечно-сосудистых заболеваниях и возможном прогнозе для детей, перенесших БЛД, информации мало.

Заключение. Сердечно-сосудистые нарушения у детей с БЛД в анамнезе являются актуальной проблемой в педиатрической практике. Представленный обзор литературы суммирует накопленную в течение нескольких лет информацию по исходам кардиоваскулярных изменений и определяет направление дальнейшего изучения проблемы, выявления групп повышенного риска по развитию этих заболеваний у детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, кардиоваскулярные нарушения

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

Для цитирования: Царёва Ж. А., Царькова С. А., Липина В. Р. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на исходы заболевания // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 143–156. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.143>. EDN: <https://elibrary.ru/ZHHQMP>.

Bronchopulmonary Dysplasia in Children. An Up-to-Date View of Disease Outcomes

Zhanna A. Tsareva^{1✉}, Sof'ja A. Tsarkova², Valentina R. Lipina¹

¹ Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ dmb9zhanna@yandex.ru

Abstract

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic neonatal lung disease, with oxygen dependence by 36 weeks post conceptual age (PCA). Over the past decade, the frequency of the disease has increased. More and more modern scientific data are published that BPD has an adverse effect not just the development of the lungs, but also on the cardiovascular system. There is a large amount of information in the literature about the outcomes of BPD, but there is not enough information about the consequences of cardiovascular disorders in children with a history of BPD. Lack of clear criteria to predict and prevent to demonstrate cardiovascular disorders, were the basis for a detailed study of the literature concerning this issue.

Purpose of the study based on study of the results of studies by local and foreign authors, to analyze the nature of cardiovascular disorders in children with a history of BPD, and to determine directions for more detailed scientific and practical search for a solution to this problem.

Materials and methods. Research articles were searched for keywords “bronchopulmonary dysplasia” and “cardiovascular disorders” in the PubMed, UpToDate, Google Scholar databases, eLibrary.ru. At least 80 publications have been extracted from search results for simplification. Analyses of the results of studies by local and foreign authors on outcomes, BPD, including cardiovascular disorders, was carried out.

Results and discussion. At the moment, the outcomes of BPD are well understood, while few information on cardiovascular disorders and possible prognosis for children who have undergone BPD.

Conclusion. Cardiovascular disorders in children with a history of BPD are a pressing problem in pediatric practice. The presented literature review summarizes the information accumulated over several years on the outcomes of cardiovascular changes and determines the direction for further study of the problem, involving pediatricians and doctors of other specialties in order to identify groups at increased risk for the development of these diseases in children.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, premature babies, cardiovascular disorders

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

For citation: Tsareva ZhA, Tsarkova SA, Lipina VR. Bronchopulmonary dysplasia in children. An up-to-date view of disease outcomes. Ural Medical Journal. 2024;23(5):143–156. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.143>. EDN: <https://elibrary.ru/ZHHQMP>.

© Царёва Ж. А., Царькова С. А., Липина В. Р., 2024

© Tsareva Zh. A., Tsarkova S. A., Lipina V. R., 2024

Список сокращений

БЛД — бронхолегочная дисплазия

В — выздоровление

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние

ВПВ — верхняя полая вена

ЖКТ — патология желудочно-кишечного тракта

ЗВУР — задержка внутриутробного развития

ЗОД — заболевания органов дыхания

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КН — кардиоваскулярные нарушения

ЛГ — легочная гипертензия

Н — неврологическая патология

НЭК — некротизирующий энтероколит

ОАП — открытый артериальный проток

ОФР — отставание в физическом развитии

ПЗ — патология зрения

ПКВ — потсконцептуальный возраст

РДС — респираторный дистресс-синдром

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

N — количество детей в исследовании

Введение

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) и (или) пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка¹.

С развитием перинатальной медицины наблюдается прогресс в понимании и подходе к БЛД. Ранее описанная форма этого заболевания уступает место новой концепции, характеризующейся остановкой роста легких, альвеолярным упрощением и легочному сосудистому дизангиогенезу. Если ранее диагноз ставился по кислородозависимости в течение 28 дней после рождения или в случае достижения срока беременности в 36 недель, теперь новое определение учитывает режим респираторной поддержки (инвазивный или неинвазивный), а затем классифицирует степень тяжести заболевания как легкую, среднюю и тяжелую [1].

По данным отечественных и зарубежных источников, заболеваемость БЛД в различных странах неодинакова и колеблется от 5 % до 97 % у новорожденных с массой тела менее 1 500 г [2–4].

Различия в статистических данных по распространенности связаны с подходами к диагностике и охвату гестационного возраста. В настоящее время продолжает изучаться динамика заболеваемости БЛД в мире. Несмотря на значимые успехи в уходе за преждевременно родившимися детьми в последние несколько десятилетий, включая разработку сурфактанта, а также новых и более мягких методов вентиляции легких, распространенность БЛД продолжает оставаться высокой [5].

Заболеваемость БЛД среди новорожденных в США в 2018 г. подвергнута детальному анализу в 715 больницах Сети Вермонт — Оксфорд (*англ.* Vermont Oxford Network). Общее число исследованных младенцев составило 24 896. Из них 2 574 (10,3 %) не дожили до достижения постконцептуального возраста (ПКВ) 36 недель, БЛД I или II степеней наблюдалось у 9 192 (36,9 %) новорожденных, а III степень БЛД определена у 932 (3,7 %) младенцев 25 недель [6]. Доля выживших в период с 2003 по 2016 г. детей с БЛД увеличилась с 46 % до 52 %, а выживаемость с 81 % до 92 % [7].

В связи с различными подходами в диагностике и ведении в неонатальном периоде частота БЛД различается в разных перинатальных центрах. Дети, рожденные с массой тела 1 250 г и менее, составляют 97 % случаев БЛД. У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28 недель и менее частота БЛД составляет примерно 40 %, риск возникновения заболевания увеличивается с уменьшением срока гестации [8]. У детей с легким и среднетяжелым течением БЛД преимущественно исходом является клиническое выздоровление.

Многие аспекты исходов БЛД, такие как респираторные и неврологические нарушения, задержка роста и развития, исследованы подробно. Однако кардиоваскулярные последствия требуют дополнительного изучения и анализа.

¹ Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией / Союз педиатров России ; Рос. ассоц. специалистов перинат. медицины. 2014. URL: <https://clck.ru/3CSTGj> (дата обращения: 03.02.2024).

Актуальность исследования кардиоваскулярных нарушений у детей с БЛД в анамнезе заключается в определении их влияния на ход заболевания и последствия, а также прогнозировании долгосрочных исходов.

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой все более распространенное осложнение БЛД, которое сопровождается повышенной смертностью [9].

Наличие таких патологических состояний, как преходящая артериальная гипертензия или открытые фетальные коммуникации, может оказывать дополнительное негативное влияние на функционирование легких у пациента с БЛД, что ведет к более тяжелому течению заболевания [10]. Тяжелая форма БЛД может приводить к задержке роста и развития у детей [11]. С возрастом увеличивается риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у подростков, имевших в анамнезе БЛД [1]. Значительно возрастает риск развития системной артериальной гипертензии у детей раннего возраста [12].

Исследования показали, что у недоношенных детей с открытым артериальным протоком (ОАП) имеется более высокий риск развития БЛД [13].

По нашему мнению, недостаточно изученными остаются вопросы влияния БЛД на развитие кардиоваскулярных нарушений в долгосрочной перспективе. Понимание механизмов, лежащих в основе этой связи, и разработка эффективных лечебных подходов и программ помогут улучшить кардиоваскулярные исходы у пациентов с перенесенной БЛД.

Цель работы — систематизация современных литературных данных о кардиоваскулярных нарушениях у детей с БЛД в анамнезе для оптимизации диагностики, лечения и реабилитации, а также разработки рекомендаций по профилактике и управлению кардиоваскулярными осложнениями у этой категории детей.

Материалы и методы

В результате поиска в базах данных PubMed, UpToDate, Google Scholar, eLibrary.ru по ключевым словам «кардиоваскулярные нарушения», «бронхолегочная дисплазия» (*англ.* cardiovascular disorders, bronchopulmonary dysplasia) найдено 1 027 источников. Для сужения поиска связи между кардиоваскулярными заболеваниями и бронхолегочной дисплазией у детей мы использовали дополнительное ключевое слово «кардиоваскулярные заболевания исходы старше 4 лет» (*англ.* Cardiovascular diseases, outcomes over 4 years), позволило выявить еще 4 источника.

В Google Scholar мы обнаружили 782 источника при использовании тех же ключевых слов. При проведении дополнительной фильтрации по ключевым словам, связанным с кардиоваскулярными заболеваниями у детей старше 4 лет в контексте БЛД, мы сократили число источников до 69 (с использованием репрезентативной выборки, которая включает в себя от 28 человек и более). В обзоре, основанном на глубоком поиске источников за последние 19 лет, представлена наиболее релевантная информация по рассматриваемой теме.

Результаты и обсуждение

В опубликованных к настоящему времени научных трудах есть упоминание кардиоваскулярных нарушений у детей, имеющих БЛД в анамнезе.

Изучение развития сохраняющегося артериального протока с синдромом гиалиновых мембран описано в 1975 г. [14]. С 1990-х гг. проводились работы по изучению системной артериальной гипертензии у недоношенных детей с БЛД и очень низкой массой тела (от 1 000 до 1 499 г) [15].

В таблице представлены результаты исследования исходов БЛД у детей за 19 лет.

Исходы БЛД в детской популяции по опубликованным данным, %

Авторы (год)	N	ПЗ (n = 6)	КН (n = 4)	ЖКТ (n = 1)	ОФР (n = 7)	ЗОД (n = 11)	Н (n = 15)	В (n = 6)
К. Дж. Мэтьюсон и др. (англ. K. J. Mathewson et al.; 2023) [16]	146	—	—	—	—	—	33,0	—
И. Олуволе и др. (англ. I. Oluwole et al.; 2023) [17]	250	—	—	—	—	—	55,4	—
Дж. К. Хванг и др. (англ. J.K. Hwang et al.; 2023) [18]	354	—	—	—	—	—	14,1	—
Е. С. МакГоуэн и др. (англ. E. C. McGowan et al.; 2023) [19]	157	—	—	—	—	—	78,3	—
И. Н. Егорова (2022) ¹	170	—	—	—	—	39,0	—	61,0
П. Б. Хиштилова (2021) [20]	146	—	—	—	—	39,7	32,8	60,2
А. И. Сафина (2020) [21]	97	4,9	—	—	62,2	—	16,3	—
Кара Н. Госс и др. (англ. Kara N. Goss et al.; 2020) [22]	110	—	39,6	—	—	—	—	—
Н. В. Шилова (2020) [23]	115	—	—	—	45,2	—	—	—
Е. В. Волянюк (2019) [24]	97	—	—	49,4	—	—	—	—
П. Тунквист и др. (англ. P. Thunqvist et al.; 2018) [25]	350	—	—	—	—	40,0	—	—
С. В. Пичугина (2018) [26]	119	—	—	—	20,0	85,7	62,0	14,8
Е. Б. Павлинова (2018) [27]	120	—	—	—	—	44,1	—	55,0
Д. Ф. Сергиенко (2016) ²	20	—	—	—	—	—	75,0	—
К. А. Казакова (2016) [28]	93	62,3	63,4	—	29,0	—	96,7	—
М. Сипола-Леппянен и др. (англ. M. Sipola-Leppänen; 2015) [29]	114	—	63,1	—	—	—	—	—
Майк фон Хов и др. (англ. Mike von Hov et al.; 2014) [30]	28	—	—	—	—	36,0	—	—
Е. В. Бойцова (2014) [31]	272	—	—	—	—	—	44,5	14,8
Й. Мёнссон и др. (англ. J. Månsson et al.; 2014) [32]	399	—	—	—	—	—	59,6	—
Н. Б. Мерзлова (2013) [33]	67	12,5	—	—	26,9	18,6	79,1	—
А. Й. Леванданьовски и др. (англ. A. J. Lewandowski et al.; 2013) [34]	102	—	21,0	—	—	—	—	—
Т. И. Павлова (2011) [35]	38	—	—	—	—	—	26,7	—
Д. Остенг и др. (англ. D. Austeng et al.; 2010) [36]	368	72,7	—	—	—	—	—	—
Е. Дж. Шорт и др. (англ. E. J. Short et al.; 2010) [37]	99	—	—	—	—	—	69,0	—
Л. Й. Ван и др. (англ. L. Y. Wang et al.; 2010) [38]	87	—	—	—	82,0	—	—	—
П. М. Вонг и др. (англ. P.M. Wong et al.; 2008) [39]	21	—	—	—	—	71,0	—	—
Ж. Р. Газарян (2006) [40]	30	—	—	—	—	83,3	—	—
А. Бхандари и др. (англ. A. Bhandari et al.; 2006) [41]	262	—	—	—	—	81,0	—	—
Е. А. Палмер и др. (англ. E. A. Palmer et al.; 2006) [42]	254	44,7	—	—	—	—	—	—
А. Фаруки и др. (англ. A. Farooqi et al.; 2006) [43]	86	—	—	—	97,0	—	—	—
Кайя Миккола и др. (англ. Kaija Mikkola et al.; 2005) [44]	172	30,0	—	—	—	—	9,0	53,0
Итого (средний %)		37,8	46,7	49,4	51,7	53,8	50,1	43,13

Примечание: N — количество детей в исследовании; ПЗ — патология зрения; КН — кардиоваскулярные нарушения; ЖКТ — патология желудочно-кишечного тракта; ОФР — отставание в физическом развитии; ЗОД — заболевания органов дыхания; Н — неврологическая патология; В — выздоровление.

¹ Исходы бронхолегочной дисплазии у детей / И. Н. Егорова, К. В. Белова, И. Е. Иванова, И. В. Журавлева // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. С. 102–104. EDN: <https://elibrary.ru/ptcjss>.

² Хиштилова П. Б., Сергиенко Д. Ф. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии на современном этапе // Наука в современном информационном обществе : материалы X междунаро. науч.-практ. конф. : в 3-х т. Норт-Чарлстон : CreateSpace, 2016. Т. 1. С. 17–19. EDN: <https://elibrary.ru/xhszxx>.

Как следует из данных, представленных в таблице, для достижения цели работы проанализирована 31 публикация отечественных и зарубежных исследователей с глубиной поиска 2005–2023 гг., посвященных изучению исходов БЛД у детей с числом участников от 20 до 399 человек.

По данным изученных публикаций (в 6 работах из 31), в среднем 43,13 % детей имели в исходе БЛД выздоровление. Наибольшее число исследований указывает на преобладание в исходах БЛД нарушений со стороны органов дыхания ($n = 11$; 53,8 %). Среди них встречались: обструктивный бронхит (18,6–66,6 %), бронхиальная астма (19,7–56,0 %), локальный пневмосклероз (38,9 %), рецидивирующий бронхит (11,1–37,0 %) частые респираторные инфекции (26,0 %), интерстициальное заболевание легких (22,8 %), хронический бронхит (22,2 %), пневмофиброз (15,0 %), облитерирующий бронхиолит (12,5 %), буллезная эмфизема (7,4 %), бронхоэктазы (3,3–5,6 %) [18, 25, 29, 30, 33, 45]. Затем следуют отставание физического развития¹ ($n = 7$; 51,7 %) [22, 23, 33, 39, 43]; болезни нервной системы ($n = 15$; 50,1 %) — гидроцефалия (15,5–41,9 %), задержка психомоторного развития² (16,3–26,7 %), эпилепсия (6,5 %), комбинация БЛД и неврологического нарушения (32,8–96,7 %), когнитивные нарушения² (9,0–69,0 %) [16–19, 22, 25, 27, 29, 33, 46]; нарушения со стороны органов зрения ($n = 6$; 37,8 %), из них ретинопатия (12,5–40,8 %) [33, 36, 42, 45].

Внимание привлекает значительный разброс уровней частоты неблагоприятных исходов в рамках одной системы органов. Возможно, это объясняется неоднородностью критериев включения и особенностями дизайна проведенных исследований. Частота встречаемости различных исходов БЛД у детей представлена на рисунке.

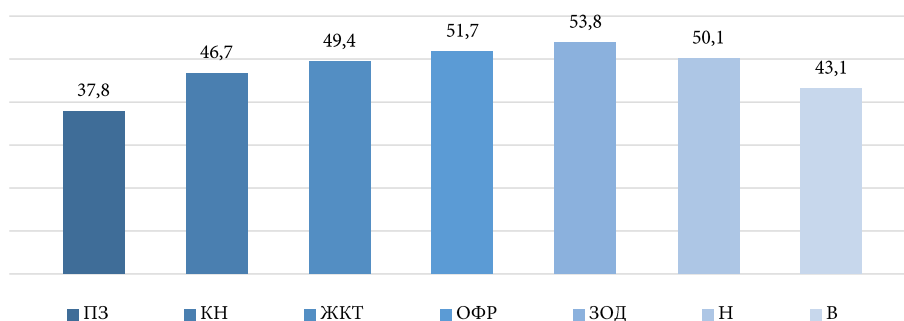


Рис. Частота исходов по заболеваниям различных органов и систем у пациентов с БЛД, %

БЛД характеризуется неполным развитием и повреждением альвеолярной структуры легких. Повреждение альвеол может вызвать дисбаланс между вазоактивными веществами, такими как оксид азота и эндотелин, осуществляющими сосудистую регуляцию [44, 46]. Этот дисбаланс вазоактивных веществ ведет к сокращению сосудов легких, ухудшая гемодинамику. Увеличение сосудистого сопротивления приводит к повышению давления в легочной артерии [47] и легочной гипертензии. Есть данные, что нарушение альвеолярных структур может приводить к образованию фиброзных изменений и повышению давления в легочной артерии [48]. Диффузный фиброз миокарда может быть причиной повышенного сердечно-сосудистого риска у подростков, включая сердечную недостаточность, ишемию

¹ Исходы бронхолегочной дисплазии у детей. EDN: <https://elibrary.ru/ptcjss>.

² Хиштилова П. Б., Сергиенко Д. Ф. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии на современном этапе. EDN: <https://elibrary.ru/xhszxx>.

ческую болезнь сердца и раннюю сердечно-сосудистую смертность [50]. В настоящее время исследуются молекулярные механизмы, влияющие на сосудистый тонус, гемодинамику [50], а также их взаимосвязь с повреждением альвеол и связанными с ним сосудистыми изменениями [51]. Анализ опубликованных исследований позволяет указать, что эти проблемы наблюдаются в среднем у 46,7 % пациентов.

ЛГ — хорошо изученное патологическое состояние, которое все еще сохраняет актуальность для исследований кардиоваскулярных нарушений у недоношенных детей и играет значимую роль в формировании и прогрессировании гемодинамических нарушений. Длительное существование высокого давления в легочной артерии может приводить к увеличению объема и толщины левого желудочка сердца, изменению формы и размеров сердца, а также развитию ремоделирования сосудов легких. Фенотипическая изменчивость БЛД создает трудности в прогнозировании риска развития ЛГ. Факторами, способствующими развитию ЛГ у детей с БЛД, могут быть задержка внутриутробного развития (ЗВУР), продолжительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с положительным давлением, образование патологического соединения между артериальной и венозной сосудистой системами, генетические или эпигенетические факторы [52]. Улучшение методов скрининга для выявления пренатальных и постнатальных факторов риска развития ЛГ представляет важную задачу и может позволить начать лечение раньше и улучшить клинические результаты [11].

Согласно исследованию, проведенному в этой области, ЛГ встречается у каждого шестого недоношенного ребенка с низкой и экстремально низкой массой тела [53]. Факторы, способствующие развитию ранней ЛГ: преждевременный разрыв плодных оболочек в течение недели, маловесность к сроку гестации, оценка по шкале Апгар на 5 минуте менее 7 баллов, РДС и гемодинамически значимый ОАП [54]. Ранняя ЛГ может быть связана с различными осложнениями, включая БЛД, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), ЗВУР, тяжелую ретинопатию. Риск возникновения ранней ЛГ связан с кесаревым сечением, поздним сепсисом и вентилятор-ассоциированной пневмонией [55]. Врожденная диафрагмальная грыжа может иметь значение в патогенезе развития легочной гипертензии [56]. Сочетание БЛД и ЛГ приводит к увеличению эпизодов интермиттирующей гипоксемии, риску смертности, однако к 6 месяцам обычно происходит разрешение ЛГ [57].

В настоящее время не существует стандартизированного протокола скрининга ЛГ у пациентов с БЛД. Ведущим в диагностике является метод эхокардиографии, хотя в последнее время большое внимание уделяется новым прикроватным эхометриям [58]. Катетеризация легочной артерии является «золотым стандартом» для диагностики ЛГ у недоношенных детей с БЛД, однако эта процедура является инвазивной и затратной. Проводятся исследования для определения роли биомаркеров, таких как каллистрин, гелсолин, NT-мозговой натрийуретический пептид, гомоцистеин и цистатин С, в диагностике рассматриваемого состояния [59]. Проблема улучшения исходов ЛГ заключается в ограниченности специфических механизмов, представляющих разнообразные легочно-сосудистые фенотипы недоношенных детей, таких как персистирующая легочная гипертензия новорожденных, задержка легочно-сосудистого перехода, ранняя, поздняя и хроническая ЛГ [61]. Также может быть позднее начало ЛГ после 36–38 недель ПКТ [61]. Доказано, что апноэ во сне является одним из факторов риска развития ЛГ у пациентов с БЛД [62].

Изучаются вопросы развития вторичной ЛГ после первых месяцев жизни, связанной со стенозом легочных вен у детей с БЛД, РДС и минимальным поражением легких [63].

Исследуется связь некротизирующего энтероколита (НЭК) как фактора риска стеноза легочных вен [64]. Анализируется роль воспалительных процессов, вызванных патологией ЖКТ. Выявлено, что у недоношенных с задержкой роста и повышением С-реактивного белка с патологией кишечника средний градиент легочных вен был выше [56].

Описаны исследования подростков по измерению бивентрикулярного объема, массы и напряжения сердца методом магнитно-резонансной томографии. У детей, родившихся недоношенными, были значительно меньший размер бивентрикулярной камеры сердца, меньшая масса сердца, сниженный средний индекс конечно-диастолического и систолического объемов левого желудочка, низкий индекс ударного объема с сохранением фракции выброса. Также у этой группы пациентов отмечалась гиперсокращаемость сердца, в первую очередь правого желудочка. Выявлено, что подростки, родившиеся недоношенными, имеют нарушение реакции левого желудочка на физиологический стресс при выполнении физических упражнений, что свидетельствует о снижении функционального резерва миокарда. Это может быть одной из причин повышенного риска развития ранней сердечной недостаточности у пациентов, родившихся недоношенными [65]. Проводятся работы по изучению изменения артериального давления при БЛД недоношенным, подвергнувшимся реанимационным процедурам в родильном зале и имеющим врожденные аномалии развития сердечно-сосудистой системы, протеинурию и олигурию. Эти пациенты находятся в группе риска развития артериальной гипертензии, которая является одним из осложнений БЛД [67]. Имеются наблюдения, что в подростковом возрасте дети, родившиеся недоношенными, имеют более высокое артериальное давление по сравнению с детьми, родившимися в срок [29]. Пациенты с БЛД тяжелой формы в анамнезе и пограничным расстройством личности обладали большей толщиной аорты, что может привести к системной гипертензии [66], а также повышенной реактивностью легочных артерий при эпизодах гипоксии, что требует долгосрочного наблюдения [68].

Влияние ОАП на развитие и прогноз БЛД является предметом активных исследований. Доказано, что ОАП может вызывать повышенный легочный кровоток, что мешает нормальному развитию легочной ткани и увеличивать риск развития БЛД у недоношенных детей [13]. Закрытие ОАП выполняется как хирургически, так и с помощью фармакологических методов. Медикаментозное закрытие протока осуществляется с использованием препаратов, таких как индометацин, ибупрофен или парацетамол [44, 48, 69]. Однако иногда может произойти повторное открытие ОАП [70]. Поздний неонатальный сепсис, необходимость проведения длительной терапии для закрытия ОАП являются факторами риска, ассоциированными с повторным открытием ОАП [71]. Клипирование ОАП является одной из основных методик лечения этого состояния и помогает предотвратить или уменьшить риск сердечных осложнений [72]. Позднее клипирование ОАП и малый срок гестации связан с увеличением срока госпитализации, продолжительностью ИВЛ и сепсисом [73, 74]. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования, сравнивающие исходы БЛД у детей после хирургического и консервативного лечения ОАП [75].

ОАП приводит к обеднению системного кровотока [76]. Самым точным методом для его оценки является измерение объемного кровотока по верхней полой вене (ВПВ) [77]. Исследования показали, что низкий кровоток по ВПВ связан с задержкой развития и когнитивными ухудшениями [78]. Согласно полученным данным, ОАП умеренного или большего размера может быть связан с повышенным риском развития БЛД и летального исхода только в случае необходимости интубации недоношенного на протяжении 10 и более дней

[79]. Последние научные исследования направлены на поиск новых подходов к диагностике, оценке и лечению гипертонии у новорожденных и детей грудного возраста. Особое внимание уделяется выявлению симптомов, связанных с развитием гипертонии, таких как изменения в сосудах почек, БЛД и кардиоваскулярные нарушения, а также анализу особенностей диагностики и лечения гипертонии при этих состояниях. Отмечается важность постоянного и долгосрочного наблюдения за младенцами с диагнозом «гипертония» [80].

Заключение

В современной науке активно исследуется множество аспектов кардиоваскулярных нарушений у детей, перенесших БЛД. Опубликовано большое количество работ по ЛГ и влиянию ОАП на течение БЛД. Анализируются варианты артериальной гипертензии. Проводятся исследования, направленные на изучение фенотипов ЛГ у детей. Важным направлением является изучение структурных изменений сердца с использованием различных методов, в частности эхокардиографии. Особое внимание уделяется ремоделированию левого желудочка, функции сердечной мышцы и регенерации сердечной ткани. Исследуются функциональные показатели сердца и сосудов, включая электрокардиографию, тесты на физическую нагрузку и измерение артериального давления, для оценки состояния сердечно-сосудистой системы и выявления изменений, связанных с БЛД. Однако по-прежнему недостаточно исследований в области кардиоваскулярных нарушений у детей, перенесших БЛД, направленных на выявление долгосрочных изменений в сердечно-сосудистой системе и факторов риска, включая сопутствующие заболевания и образ жизни. Обзор поможет выявить ранние признаки, которые могут быть использованы для прогнозирования и предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

Анализ предикторов кардиоваскулярных нарушений может помочь уменьшить риск развития осложнений и тяжелого течения, а также снизить вероятность госпитализации. Разработка математической модели прогнозирования, за которой следует реализация комплексных профилактических программ в дошкольном и младшем школьном возрасте, является важной и актуальной задачей, требующей дальнейшего изучения.

Список источников | References

1. Bhandari A, McGrath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2013;37(2):132–137. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.01.010>.
2. Eriksson L, Haglund B, Od lind V, Altman M, Kieler H. Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(7):665–672. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.22881>.
3. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, et al.; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: Center variation. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1130–e1138. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005–2724>.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039–1051. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>.
5. Sahni M, Mowes AK. Bronchopulmonary dysplasia. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. PMID: <https://pubmed.gov/30969701>.
6. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics*. 2021;148(1):e2020030007. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020–030007>.
7. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al.; Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia

- for the prematurity and respiratory outcomes program. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(12):1822–1830. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-218OC>.
8. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S52–S56. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0620I>.
 9. Lagatta JM, Hysinger EB, Zaniletti I, Wymore EM, Vyas-Read S, Yallapragada S, et al.; Children's Hospital Neonatal Consortium Severe BPD Focus Group. The impact of pulmonary hypertension in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia through 1 year. *The Journal of Pediatrics*. 2018;203:218–224.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.035>.
 10. Valenzuela D, Moya F, Luco M, Tapia JL. The role of pulmonary hypertension on bronchopulmonary dysplasia. *Revista chilena de pediatría*. 2017;88(6):699–706. (In Span.). DOI: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000600699>.
 11. Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2012;47(11):1042–1053. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.22609>.
 12. Starr MC, Wilson AC. Systemic hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Current Hypertension Reports*. 2022;24(6):193–203. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01179-4>.
 13. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH, Maheshwari A. Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs*. 2012;72(7):907–916. DOI: <https://doi.org/10.2165/11632870-000000000-00000>.
 14. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB, Sargent CW, Bowman CM, Keens TG. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: Elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. *The Journal of Pediatrics*. 1988;112(1):73–80. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80126-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80126-4).
 15. Alagappan A, Malloy MH. Systemic hypertension in very low-birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: Incidence and risk factors. *American Journal of Perinatology*. 1998;15(1):3–8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-993889>.
 16. Mathewson KJ, Saigal S, Van Lieshout RJ, Schmidt LA. Intellectual functioning in survivors of extremely low birthweight: Cognitive outcomes in childhood and adolescence. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2023;67(3):186–204. DOI: <https://doi.org/10.1111/jir.13021>.
 17. Oluwole I, Tan JBC, DeSouza S, Hutchinson M, Leigh RM, Cha M, et al. The association between bronchopulmonary dysplasia grade and risks of adverse neurodevelopmental outcomes among preterm infants born at less than 30 weeks of gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023;36(1):2167074. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2167074>.
 18. Hwang JK, Shin SH, Kim EK, Kim SH, Kim HS. Association of newer definitions of bronchopulmonary dysplasia with pulmonary hypertension and long-term outcomes. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1108925. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1108925>.
 19. McGowan EC, Hofheimer JA, O'Shea TM, Kilbride H, Carter BS, Check J, et al. Analysis of neonatal neurobehavior and developmental outcomes among preterm infants. *JAMA Network Open*. 2022;5(7):e2222249. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.22249>.
 20. Khishtilova PB, Sergienko DF. Influence of various factors on the formation of outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children. *Pharmateka*. 2021;(1):86–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2021.1.86-90>.
 21. Safina AI, Volyanyuk EV. Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):227–231. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231>.
 22. Goss KN, Haraldsdottir K, Beshish AG, Barton GP, Watson AM, Palta M, et al. Association between preterm birth and cardiac arrest in adolescents and young adults. *JAMA Cardiology*. 2020;5(8):910–919. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1511>.
 23. Shilova NA, Chasha TV, Ananyeva MA. Comprehensive assessment of the health status of 3-year-old children born extremely premature. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(1):76–80. EDN: <https://elibrary.ru/cgdhjk>.
 24. Volyanyuk EV. Results of monitoring of morbidity and developmental outcomes by 3 years of life in premature children born with extremely low body weight. *Practical Medicine*. 2019;17(5):175–179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-175-179>.
 25. Thunqvist P, Tufvesson E, Bjermer L, Winberg A, Fellman V, Domellöf M, et al. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study (EXPRESS). *Pediatric Pulmonology*. 2018;53(1):64–72. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23919>.
 26. Pichugina SV, Evseeva GP, Suprun SV, Sirotina-Karpova MS, Kuznetsova MS, Iakovlev EI, et al. Outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children. *Amur Medical Journal*. 2018;(4):14–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.14-17>.

27. Pavlinova EB, Sakhipova GA. Clinical and functional outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Medicine*. 2018;(3):107–124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124>.
28. Kazakova KA, Namazova-Baranova LS, Akoef JS, Davydova IV, Migali AV, Studenikin VM, et al. Extrapulmonary conditions, concomitant of bronchopulmonary dysplasia, in babies of the first 3 years of life: Results of a retrospective cross-sectional study. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(5):431–435. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1637>.
29. Sipola-Leppänen M, Karvonen R, Tikanmäki M, Matinolli HM, Martikainen S, Pesonen AK, et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension*. 2015;65(3):615–621. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04717>.
30. Mike Vom Hove, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: A case-control follow-up at school age. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(1):40–45.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.045>.
31. Boitsova EV, Zapevalova EYu, Ovsyannikov DYU. Respiratory, neurological and structural and functional consequences of bronchopulmonary dysplasia in children and adults. *Neonatology: News, Opinions, Education*. 2014;(1):71–79. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sdlipt>.
32. Månsson J, Stjernqvist K. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatrica*. 2014;103(5):504–511. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.12585>.
33. Merzlova NB, Kurnosov YV, Vinokurova LN, Baturin VI. Catamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental Research*. 2013;(3):121–125. EDN: <https://elibrary.ru/pvppcv>.
34. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL, et al. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(7):683–692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.053>.
35. Pavlova TI, Arbatskaya OYu, Khaikina EB, Pavlov AB. Newborns with extremely low body weight: long-term neurological outcomes. *Siberian Medical Journal*. 2011;105(6):224–228. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ojetux>.
36. Austeng D, Källen KB, Hellström A, Tornqvist K, Holmström GE. Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(10):1289–1294. DOI: <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.234>.
37. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: Analysis using a severity-based classification system. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2007;161(11):1082–1087. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.11.1082>.
38. Wang LY, Luo HJ, Hsieh WS, Hsu CH, Hsu HC, Chen PS, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants. *Pediatric Pulmonology*. 2010;45(2):165–173. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.21171>.
39. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*. 2008;32(2):321–328. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00127107>.
40. Gazaryan ZhR, Kuzmenko LG, Bokuchava EG, Nikolaeva AV, Kleimenova GV, Korsakova EG, et al. Bronchopulmonary dysplasia as a variant of chronic obstructive pulmonary disease in young children. *Current Pediatrics*. 2006. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3CSeos> [accessed 18 February 2024].
41. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2006;30(4):219–226. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.009>.
42. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, et al.; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: Final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(3):311–318. DOI: <https://doi.org/10.1001/archophth.123.3.311>.
43. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10-to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: A Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1452–e1465. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1069>.
44. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997. *Pediatrics*. 2005;116(6):1391–1400. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0171>.
45. Cheong JLY, Wark JD, Cheung MM, Irving L, Burnett AC, Lee KJ, et al.; Victorian Infant Collaborative Study Group. Impact of extreme prematurity or extreme low birth weight on young adult health and well-being: The Victorian Infant Collaborative Study (VICS) 1991–1992 Longitudinal Cohort study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(5):e030345. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030345>.

46. Mariduena J, Ramagopal M, Hiatt M, Chandra S, Laumbach R, Hegyi T. Vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35(8):1517–1522. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1760826>.
47. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2021;89(3):446–455. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>.
48. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20201209. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1209>.
49. Deng X, Bao Z, Yang X, Mei Y, Zhou Q, Chen A, et al. Molecular mechanisms of cell death in bronchopulmonary dysplasia. *Apoptosis*. 2023;28(1–2):39–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01791-4>.
50. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(1):87–95. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1594OC>.
51. Mathew R. Signaling pathways involved in the development of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Children*. 2020;7(8):100. DOI: <https://doi.org/10.3390/children7080100>.
52. Carrera P, Di Resta C, Volonteri C, Castiglioni E, Bonfiglio S, Lazarevic D, et al.; BPD and Genetics Study Group. Exome sequencing and pathway analysis for identification of genetic variability relevant for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm newborns: A pilot study. *Clinica Chimica Acta*. 2015;451 (Pt A): 39–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.001>.
53. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012;129(3):e682–e689. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1827>.
54. Wang CH, Chen JJ, Ge JJ, Ma XL, Shi LP. Risk factors and short-term prognosis of early pulmonary hypertension in preterm infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022;60(7):682–687. (In Chin.). DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20211222-01068>.
55. Dai SZ, Li SS, Zhou MY, Xu Y, Zhang L, Zhang YH, et al. Assessment of risk factors for bronchopulmonary dysplasia with pulmonary hypertension and construction of a prediction nomogram model. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2023;61(10):902–909. (In Chin.). DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20230616-00406>.
56. Parmita PD, Thool AR. Comprehensive review of pulmonary hypertension and treatment options in the paediatric population. *Cureus*. 2022;14(10):e30622. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.30622>.
57. Dani C, Mosca F, Cresi F, Lago P, Lista G, Laforgia N, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23–24 weeks' gestation: Should we pay more attention? *Early Human Development*. 2019;135:16–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.06.002>.
58. Dasgupta S, Richardson JC, Aly AM, Jain SK. Role of functional echocardiographic parameters in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *Journal of Perinatology*. 2022; 42(1):19–30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01009-6>.
59. Pamukcu O, Narin N, Sunkak S, Tuncay A. Evaluation of preterm infants having bronchopulmonary dysplasia with echocardiography and serum biomarkers. *Cardiology in the Young*. 2024;34(1):137–144. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1047951123001361>.
60. Mirza H, Mandell EW, Kinsella JP, McNamara PJ, Abman SH. Pulmonary vascular phenotypes of prematurity: The path to precision medicine. *The Journal of Pediatrics*. 2023;259:113444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113444>.
61. Ginski J, Tumin D, Kuehn D, Higginson J, MacGilvray S. Late onset of pulmonary hypertension in very low birth weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35(18):3516–3518. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1826924>.
62. Milligan I, Shaw AK, Leu R, Kanaan U, Michelfelder E. Prevalence of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea and relation to disease severity. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2023;20(5):675–680. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.10952>.
63. Drossner DM, Kim DW, Maher KO, Mahle WT. Pulmonary vein stenosis: Prematurity and associated conditions. *Pediatrics*. 2008;122 (3):e656–e661. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0075>.
64. Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Medical Journal*. 2012;53(12):826–831. PMID: <https://pubmed.gov/23268157>.
65. Huckstep OJ, Williamson W, Telles F, Burchert H, Bertagnolli M, Herdman C, et al. Physiological stress elicits impaired left ventricular function in preterm-born adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(12):1347–1356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.046>.
66. Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, Mayanskiy NA, Zimina EP, Ostrovskaya AS. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.955>.

67. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. Systemic arterial stiffness in infants with bronchopulmonary dysplasia: Potential cause of systemic hypertension. *Journal of Perinatology*. 2016;36(7):564–569. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.10>.
68. Poon CY, Watkins WJ, Evans CJ, Tsai-Goodman B, Bolton CE, Cockcroft JR, et al. Pulmonary arterial response to hypoxia in survivors of chronic lung disease of prematurity. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(4):F309–F313. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309015>.
69. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2007;151(6):629–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.007>.
70. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(5):745–750.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.020>.
71. Halil H, Buyuktiryaki M, Atay FY, Oncel MY, Uras N. Reopening of the ductus arteriosus in preterm infants; Clinical aspects and subsequent consequences. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2018;11(3):273–279. DOI: <https://doi.org/10.3233/NPM-17136>.
72. Ashfaq A, Rettig RL, Chong A, Sydorak R. Outcomes of patent ductus arteriosus ligation in very low birth weight premature infants: A retrospective cohort analysis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2022;57(7):1201–1204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.02.037>.
73. Dedeoğlu S, Şaşmazel A. Experiences in patent ductus arteriosus closure of preterm infants transported to another center for surgical ligation. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2023;58(5):503–508. DOI: <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatri.2023.23066>.
74. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1989;48(3):386–389. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)62863-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)62863-9).
75. Ansems SM, Kirpalani H, Mercer-Rosa L, Wang Y, Hopper RK, Fraga MV, et al. Patent ductus arteriosus and the effects of its late closure in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2019;116(3):236–243. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500269>.
76. Hsu KH, Nguyen J, Dekom S, Ramanathan R, Noori S. Effects of patent ductus arteriosus on organ blood flow in infants born very preterm: A prospective study with serial echocardiography. *The Journal of Pediatrics*. 2020;216:95–100.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.057>.
77. de Waal K, Kluckow M. Superior vena cava flow: Role, assessment and controversies in the management of perinatal perfusion. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;25(5):101122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101122>.
78. Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics*. 2007;120(2):372–380. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3398>.
79. Clyman RI, Hills NK, Cambonie G, Debillon T, Ligi I, Gascoin G, et al. Patent ductus arteriosus, tracheal ventilation, and the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2022;91 (3):652–658. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01475-w>.
80. Gaffar S, Ramanathan R, Easterlin MC. Common clinical scenarios of systemic hypertension in the NICU. *Neoreviews*. 2024;25(1):e36–e49. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.25-1-e36>.

Информация об авторах

Жанна Александровна Царёва  — аллерголог-иммунолог пульмонологического отделения, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dmb9zhanna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6459-763X>

Софья Анатольевна Царькова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Валентина Рейнгольдовна Липина — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинической фармакологии, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlipina@e1.ru

Information about the authors

Zhanna A. Tsareva ✉ — Allergologist-Immunologist of the Pulmonology Department, Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dmb9zhanna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6459-763X>

Sof'ja A. Tsarkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Valentina R. Lipina — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Clinical Pharmacology, Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlipina@e1.ru

Рукопись получена: 26 июня 2023. Одобрена после рецензирования: 3 мая 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 26 June 2023. Revised: 3 May 2024. Accepted: 8 August 2024.

