

# Сибирское медицинское обозрение

ISSN 1819-9496 (print)  
ISSN 2500-0136 (online)

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

## Siberian Medical Review

№ 2 (140), 2023





# Сибирское медицинское обозрение

Март-апрель 2023 **2** (140)

## Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора  
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Главный редактор

д. м. н., профессор А. В. Протопопов

## Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор П. А. Шестерня

## Ответственный редактор

Е. А. Романова

## Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

## Технический секретарь

А. О. Камарали

Журнал «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Учетного совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
ПИ № ФС77-38747 от 29 января 2010 г.

## Адрес редакции, издателя:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-98-26, факс (391) 223-78-35

E-mail: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru), [sibmed-obozenie@yandex.ru](mailto:sibmed-obozenie@yandex.ru)

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: [versona24@yandex.ru](mailto:versona24@yandex.ru)

Подписано в печать 14.04.2023 г. Дата выхода в свет 24.04.2023 г.

Формат 60×84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 130. Тираж 1000 экз.

Свободная цена. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

## Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) - член-корр. РАН

А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) - д. м. н., профессор

Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Говорин (Чита, Россия) - д. м. н., профессор

Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. В. Демко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. В. Козлов (Москва, Россия) - к. м. н., доцент

И. В. Литвиненко (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) - д. м. н., профессор

О. Д. Остроумова (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

С. В. Прокопенко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Савченко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. А. Соловьева (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) - член-корр. РАН

Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Шульмин (Витебск, Республика Беларусь) - д. м. н., доцент

В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

## Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) - акад. РАН

М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) - акад. РАН

А. И. Грицан (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Калинин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. С. Карпов (Томск, Россия) - акад. РАН

А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) - д. м. н., профессор

И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

В. А. Марков (Томск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Модестов (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

П. А. Самогёсов (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. П. Пузырев (Томск, Россия) - акад. РАН

М. Ф. Чернов (Токио, Япония) - д. м. н., профессор

А. В. Черных (Воронеж, Россия) - член-корр. РАН

А. Г. Чучалин (Москва, Россия) - акад. РАН

А. D. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

М. Gollasch (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор



SIX ISSUES  
A YEAR

Was founded in 1918

# Siberian Medical Review

March-April 2023 **2** (140)

## The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

## Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor A. V. Protopopov

## Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science, Professor P. A. Shesternya

## Managing editor

E. A. Romanova

## Scientific editor

Doctor of Medical Science, Professor S. S. Dunaevskaya

## Technical secretary

A. O. Kamarali

The "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS 77-38747 dated January 29, 2010.

## The editorial office:

**1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022**

**Phone +7 (391) 220-98-26, fax +7 (391) 223-78-35**

**E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru**

**Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:**

**Media of Russia: half-yearly - 41043.**

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 14.04.2023. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 130. Print run 1000 copies.

Free price. Production and Practical Edition.

**Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.**

## Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. A. Vigel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. L. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. V. Kozlov (Moscow, Russia) - Cand. Med. Sci., Associate Professor

I. V. Litvinenko (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

S. V. Prokopenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. A. Soloveva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. A. Shnyder (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Shulmin (Vitebsk, Republic of Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

## Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Acad. of RAS

M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Acad. of RAS

A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor

I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

P. A. Samotyosov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

M. F. Chernov (Tokyo, Japan) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Chernyh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

M. Gollasch (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

## СОДЕРЖАНИЕ

К 75-летию со дня рождения профессора Ю. С. Винника Профессор Юрий Семенович Винник – этапы творческого пути, настоящее и будущее .....	5
--	---

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Абдуганиева Э. А.</i> Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний .....	8
<i>Поталова Н. Л., Марковская А. И.</i> Метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости: обзор литературы .....	17
<i>Буйлова Е. В., Котовщикова Е. Ф., Мальцева И. В., Ломакина Н. А.</i> Проблема дисциркуляций в вертебробазиллярном бассейне, ассоциированная с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани: обзор литературы .....	25

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Шорохова В. А.</i> Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19 .....	36
<i>Киселева Н. Г., Таранушенко Т. Е., Лопатина О. Л., Проскурина М. В., Салмина А. Б., Салмин В. В.</i> Оценка «метаболической памяти» как значимого предиктора глюкозотоксичности и риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей .....	44
<i>Сафарова С. С.</i> Влияние инсулинорезистентности на минеральную плотность кости и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников в постменопаузе .....	53
<i>Горбунов Н. С., Кобер К. В., Каспаров Э. В., Ростовцев С. И., Протасюк Е. Н.</i> Внутриствольная анатомия пучков грудоспинного нерва .....	58
<i>Дунавская С. С., Косик А. А., Наркевич А. Н., Репина Е. В.</i> Динамика показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью .....	63
<i>Дроздов Е. С., Короткевич А. Г., Ли Н. А., Клоков С. С., Грищенко М. Ю.</i> Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе .....	68
<i>Лузанова Е. И., Карпова М. И.</i> Питание при рассеянном склерозе: собственные наблюдения и обзор литературы .....	76
<i>Щербак В. А., Лузина Е. В., Рожкова Н. Г.</i> Распространенность инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в семьях врачей-гастроэнтерологов .....	83
<i>Петров М. В., Бурмистрова Л. Ф., Шеина А. Е., Кондратьева К. П., Бурмистров М. Е.</i> Оценка качества жизни у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца .....	90

### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Лагутина С. Н., Зуйкова А. А., Чижков П. А., Попов В. Н., Сыромятников М. Ю., Скуратова О. С.</i> Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника: клинический случай .....	97
<i>Коржавина А. Ю., Фомина Н. В., Чеснокова Л. Д., Егорова М. В., Уткина Е. В.</i> Трудности диагностики болезни Ормонда (ретроперитонеального фиброза) .....	101
<i>Волков А. Е., Рымашевский А. Н., Волошин В. В., Тодоров С. С., Канцурова М. Р.</i> COVID-ассоциированный фунизит .....	107
<i>Захарова Т. Г., Искра И. П., Тутынина О. В.</i> Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарево сечение .....	111

---

## CONTENTS

To the 75th anniversary of professor Yu. S. Vinnik birthday Professor Yuri Semenovich Vinnik – stages of the creative path, the present and the future.....	5
--	---

### SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Abduganieva E. A.</i> The role of homocysteine as a pathogenetic factor in development of thrombophilic conditions .....	8
<i>Potapova N. L., Markovskaya A. I.</i> Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome: a literature review .....	17
<i>Buylova E. V., Kotovschikova E. F., Maltseva I. V., Lomakina N. A.</i> The problem of discirculation in the posterior blood circulation associated with undifferentiated form of connective tissue dysplasia: a literature review .....	25

### ORIGINAL RESEARCH

<i>Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Shorokhova V. A.</i> Laboratory blood parameters in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19 .....	36
<i>Kiseleva N. G., Taranushenko T. E., Lopatina O. L., Proskurina M. V., Salmina A. B., Salmin V. V.</i> Assessment of “metabolic memory” as a significant predictor of glucose toxicity and risk of vascular complications in children with diabetes mellitus.....	44
<i>Safarova S. S.</i> The influence of insulin resistance on bone mineral density and dynamics of bone remodelling in postmenopausal females with polycystic ovarian syndrome .....	53
<i>Gorbunov N. S., Kober K. V., Kasparov E. W., Rostovtsev S. I., Protasyuk E. N.</i> Intratrunk anatomy of the thoracodorsal nerve bundles .....	58
<i>Dunaevskaya S. S., Kosik A. A., Narkevich A. N., Repina E. V.</i> Dynamics of hepatopancreaticoduodenal blood flow parameters in patients with post-hepatectomy liver failure .....	63
<i>Drozдов E. S., Korotkevich A. G., Li N. A., Klovov S. S., Grishchenko M. Yu.</i> Perioperative method for prevention of postoperative pancreatic fistula during resection interventions on the pancreas.....	68
<i>Luzanova E. I., Karpova M. I.</i> Nutrition in multiple sclerosis: a literature review and personal observations .....	76
<i>Shcherbak V. A., Luzina E. V., Rozhkova N. G.</i> Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in families of gastroenterologists.....	83
<i>Petrov M. V., Burmistrova L. F., Sheina A. E., Kondratieva K. P., Burmistrov M. E.</i> Assessment of the quality of life in patients with acute and chronic coronary heart disease .....	90

### CASES FROM PRACTICE

<i>Lagutina S. N., Zuikova A. A., Chizhkov P. A., Popov V. N., Syromyatnikov M. Yu., Skuratova O. S.</i> Features in biodiversity of intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: a clinical case.....	97
<i>Korzhevina A. Yu., Fomina N. V., Chesnokova L. D., Egorova M. V., Utkina E. V.</i> Difficulties in diagnosing ormond's disease (retroperitoneal fibrosis) .....	101
<i>Volkov A. E., Rymashevsky A. N., Voloshin V. V., Todorov S. S., Kantsurova M. R.</i> COVID-associated funisitis .....	107
<i>Zakharova T. G., Iskra I. P., Tutinina O. V.</i> A clinical case of ectopic pregnancy in the uterine scar after caesarean section.....	111

## К 75-летию со дня рождения профессора Ю. С. Винника To the 75th anniversary of professor Yu. S. Vinnik birthday



### Профессор Юрий Семенович Винник – этапы творческого пути, настоящее и будущее

### Professor Yuri Semenovich Vinnik – stages of the creative path, the present and the future

*Есть люди, опыт которых указывает нам путь к добрым делам, справедливости, чести и достойному служению выбранной профессии. Жизнь таких людей ярка как след метеорита, след которого не угасает, а служит путеводной звездой для других. На хирургическом небосводе Красноярского края немало звезд, но есть одна из них, которая сияет ярко и самозабвенно, освещая собою великие пути, широкие гладкие дороги и узкие каменистые тропы.*

Юрий Семенович Винник родился 10 марта 1948 года в селе Даурское Красноярского края в семье юриста и сельского фармацевта. Профессионализм родителей и авторитет отца с детства предопределили и позволили осмыслить выбор будущей специальности. В 1966 году Юрий Винник поступил в Красноярский государственный медицинский институт.

Годы обучения в вузе укрепили в нем интерес к хирургии, показали необходимость глубокой фундаментальной подготовки. Студент Ю. Винник, изучая анатомию и физиологию, многие часы проводил на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии, осваивая и совершенствуя хирургическую технику. Первые самостоятельные операции – грыжесечение и аппендэктомия Юрий Семенович выполнил на шестом курсе под руководством Г.С. Чехотовской.

В студенческие годы Ю.С. Винник вел активную общественную работу. Его харизма лидера и бесконечная душевная теплота – столь редкое и ценное сочетание личных качеств, не оставляли сокурсникам и старшим товарищам иного выбора на пост руководителя вузовского объединенного строительного отряда, а затем и комсомольской организации Красноярского медицинского института.

В 1972 году после окончания института Ю.С. Винник был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру общей хирургии.

Клиника общей хирургии стала для Юрия Семеновича не только вехой в плане хирургического

мастерства, именно в ее стенах под руководством профессоров Н.С. Дралюк и Л.Б. Захаровой произошло и его становление как ученого и педагога. В 1974 году Ю.С. Винник поступил в аспирантуру.

Направление научной работы было определено жизнью. Коварность холодовой травмы и сегодня заставляет учащенно биться сердца сибирских хирургов. В то время отсутствие достоверных критериев, определяющих глубину повреждения и выбор обоснованной патогенетической терапии объясняло высокую летальность и частую инвалидизацию больных с холодовой травмой. В 1978 году Ю.С. Винник защитил кандидатскую диссертацию «Обоснование комплексной терапии отморожений высоких степеней», современные ссылки на автореферат которой выше всех похвал свидетельствуют о ее ценности.

В декабре 1980 года ассистент кафедры общей хирургии Ю.С. Винник избран доцентом, заведующим кафедрой в этом году стал профессор М.И. Гульман. Сформировавшийся тандем жизненной энергии и мудрости на много десятилетий вперед сформировал широкий круг научных интересов кафедры общей хирургии и привлек молодые кадры.

Хирургическая панкреатология – это область хирургии, с которой связывают фамилию профессора Винника ученые России. За 45 лет клиника проф. М.И. Гульмана и Ю.С. Винника стала не немым свидетелем, а полноправным участником и творцом исторических этапов безоговорочного радикализма, преимущественно консервативного подхода и активно

выжидательной тактики при остром панкреатите. В 2000 году Юрием Семеновичем была защищена докторская диссертация «Острый панкреатит: патогенез, клиника, лечение (экспериментально-клиническое исследование)», издана серия монографий по панкреатологии, ставших настольными книгами для тех, кто посвятил себя экстренной хирургии.

В 2006 году профессор Ю.С. Винник избран заведующим кафедрой общей хирургии. Под его руководством обрели мощь пять клинических баз: ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск», КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА», и кафедра преобразилась в одно из опорных подразделений Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Вообще, говоря о Ю.С. Виннике, можно было бы ограничиться сухой статистикой: под его руководством защищено 50 кандидатских и 16 докторских диссертаций, издано 45 научных монографий, более

95 учебно-методических рекомендаций, получено 130 патентов РФ на изобретения и полезные модели. Результаты научных исследований опубликованы в ведущих хирургических изданиях и представляют интерес для хирургов России и за рубежом, о чем свидетельствует высокий индекс Хирша, который в 2023 году составил 22. Многие годы Винник Ю.С. является председателем диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия и 3.3.1. Анатомия человека; членом Российского общества общих хирургов, международной ассоциации хирургов-гепатологов, ассоциации эндоскопических хирургов; членом редколлегии отечественных и зарубежных отраслевых журналов: Сибирское медицинское обозрение, Байкальский медицинский журнал, Московский хирургический журнал, Хирургическая практика, Вестник экспериментальной и клинической хирургии, Вопросы реконструктивной и пластической хирургии, Новости хирургии, Хирургия. Восточная Европа, рецензируемых ВАК РФ и индексируемых в РИНЦ и Scopus.



Профессор Винник Ю.С. с ректором КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого профессором А. В. Протопоповым (2022 г.).

Основными направлениями научной и практической деятельности профессора Ю.С. Винника являются: гепато-панкреато-билиарная хирургия; хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки; герниология; диабетическая стопа; отморожения; хирургия толстой кишки.

Профессор Ю.С. Винник ведет большую общественную работу, многие годы является бессменным председателем профсоюзного комитета КрасГМУ, членом Президиума комитета профсоюзов работников здравоохранения Красноярского края.

Научная, педагогическая, лечебная и общественная деятельность Юрия Семеновича получила достойное Всероссийское и международное признание: Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Профессорской премии Главы города Красноярск, в области науки и образования «За значительные достижения в области науки и инновации, внесшие существенный вклад в социально-экономическое развитие города Красноярск»; лауреат конкурсов «Золотой скальпель», «Лучший заведующий кафедрой», внутривузовских конкурсов студенческого признания «Золотая шпора» в номинациях «Лицо с обложки», «Персона года», «Лучший лектор»; обладатель знаков отличия Красноярского края «За трудовые заслуги», «Герб города Красноярск»; академик Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, член-корреспондент РАЕН, Нью-Йоркской академии наук, Петровской академии наук и искусств, Почетный профессор Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, – вот далеко

не полный перечень личных достижений и регалий профессора Ю.С. Винника. В числе наиболее значимых последних наград – дипломы лауреата общенациональной премии Российского профессорского собрания «Профессор года – 2021» в номинации «Медицинские науки», лауреата внутривузовских конкурсов 2022 года на лучшую монографию, лучшее учебное пособие, историческую юбилейную книгу.

Но за этим далеко не полным списком достижений и регалий находится уникальная личность. Репутация Юрия Семеновича и как ученого, и как замечательного, отзывчивого, доброго, неравнодушного к чужому горю человека общеизвестна. Сегодня за профессором Винником стоит плеяда учеников – блестящих хирургов, которыми гордится медицина Красноярского края.

Ежедневные хирургические обходы и консультации профессора Винника, вселяющие оптимизм в больного и решающие сложные лечебно-диагностические задачи, являются большой школой для хирургов и студентов медицинской академии. Проработав более 40 лет в клинике, Юрий Семенович ни на йоту не стал равнодушнее к пациентам, сохраняя участие в судьбе каждого страдающего человека. Со студенческих лет требовательный к другим и еще более – к себе, заведующий кафедрой общей хирургии строг к малейшим отклонениям исполнительской дисциплины, но в то же время его ободряющие слова в момент болезненно переживаемого исхода и разочарования в профессии сохранили немало талантливых врачей.

Профессор Юрий Семенович Винник встречает свой юбилей полным сил, энтузиазма и творческой энергии.

*Ректорат, Ученый совет, редакция журнала «Сибирское медицинское обозрение»,  
коллектив кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана  
поздравляют Юрия Семеновича Винника с 75-летием!  
Желаем творческих успехов, здоровья и долгих лет плодотворной работы!*





## Научные обзоры / Scientific reviews

© АБДУТАНИЕВА Э. А.

УДК: 616.14-002 -085

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

### Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний

Э. А. Абдуганиева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент 100086, Республика Узбекистан

**Резюме.** Предрасположенность к тромбозам является актуальной проблемой современной медицины и нуждается в разработке достоверных маркеров, обеспечивающих раннее определение тромбофилических состояний. Основной целью обзора является определение роли гомоцистеина, как значимого независимого патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний и его роль в ранней диагностике тромбофилии на основании данных полученных в исследованиях последних лет. Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Cochrane Library. Было найдено 170 источников последних 10 лет, из которых для последующего анализа было отобрано – 70. В обзоре рассматриваются новые данные о роли и механизмах воздействия гипергомоцистеинемии на сосудистую стенку, факторы коагуляции как основа запуска каскада коагуляционных процессов. В статье приведены данные последних лет о роли гомоцистеина в глубокой дисфункции эндотелия, путем повышения тканевого фактора, индуцированием апоптоза, цитотоксичности и провоспалительного эффекта. На основании приведенных аргументов авторами получены результаты, указывающие на агрессивную роль гомоцистеина во всех направлениях формирования тромба: повреждение и сужение стенки сосуда, активация коагуляционных факторов и ингибирование антикоагуляции, а также фибринолиза. Результаты позволяют сделать вывод о значимости гомоцистеина как независимого фактора тромбофилических состояний и необходимости разработки мер ранней диагностики, профилактики гипергомоцистеинемии в свете снижения бремени тромбозов.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, тромбофилия, дисфункция эндотелия, интима сосудов, тромбоз.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Абдуганиева Э.А. Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):8-16. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

### The role of homocysteine as a pathogenetic factor in development of thrombophilic conditions

E. A. Abduganieva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, Tashkent 100086, Republic of Uzbekistan

**Abstract.** Susceptibility to thrombosis is a relevant problem of modern medicine and requires development of reliable markers that provide for early detection of thrombophilic conditions. The main purpose of the review is to determine the role of homocysteine as a significant independent factor in development of thrombophilic conditions and its role in the early diagnosis of thrombophilia based on data obtained in recent studies. To achieve this goal, a systematic literature search was performed in the PubMed, RSCI, MEDLINE and Cochrane Library online resources. A total of 278 sources published within the last 5 years were found, of which 74 were selected for further analysis. The review considers new data on the role and mechanisms of the effect of hyperhomocysteinaemia on the vascular wall, coagulation factors as the basis for triggering the cascade of coagulation processes. The article presents recent data on the role of homocysteine in deep endothelial dysfunction, induction of the tissue factor, apoptosis induction and the proinflammatory effect. Based on the above arguments, we have obtained results indicating the aggressive role of homocysteine in all aspects of thrombus formation: damage and narrowing of the vessel wall, activation of coagulation factors and inhibition of anticoagulation as well as fibrinolysis. The results suggest the importance of homocysteine as an independent predictor of thrombophilic conditions and the need to develop measures for early diagnosis and prevention of hyperhomocysteinaemia for the reduction of thrombosis burden.

**Key words:** homocysteine, thrombophilia, endothelial dysfunction, vascular intima, thrombosis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Abduganieva EA. The role of homocysteine as a pathogenetic factor in development of thrombophilic conditions. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):8-16 . DOI: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) активно привлекала внимание ученых в шестидесятих годах прошлого столетия, когда высокие концентрации гомоцистина, являющимся димером гомоцистеина (ГЦ), обнаружили в моче детей с задержкой умственного развития [1]. Начиная с 90-х годов и по сегодняшний день споры вокруг ГГЦ как одного из ведущих предикторов атеросклероза не утихают. В последние годы широкое внимание ученых привлекло воздействие ГЦ на формирование тромбофилических состояний, даже при отсутствии классических факторов риска тромбоза. Целью статьи явилось определение роли гомоцистеина, как значимого независимого фактора в развитии тромбофилических состояний и его предикторная роль в ранней диагностике тромбофилии на основании данных полученных в исследованиях последних лет.

ГЦ – является серосодержащей аминокислотой, образующейся только в клетках организма животных, как промежуточный продукт процесса синтеза цистеина из метионина [2, 3]. Физиологическая роль ГЦ заключается в поддержании на постоянном уровне содержания метионина, являющегося структурным компонентом глутатиона и источником сульфидов [4, 5]. ГЦ присутствующий в плазме находится в 3 состояниях: свободный ГЦ в количестве 1-2 %, окисленный ГЦ 20 % и 80 % ГЦ связанный с белками [6, 7].

Реметилирование ГЦ в печени осуществляется под действием фермента гомоцистеин-метилтрансферазы. В почках под воздействием цистатион-бета-синтетазы (коферментом фермента является витамин В6) из ГЦ через ряд промежуточных стадий образуется цистеин, который экскретируется с мочой (рис. 1). После синтеза ГЦ либо удаляется из клеток синтеза в печень и другие клетки, либо подвергается

ферментативным преобразованиям. ГЦ плазмы находится в состоянии следования из мест синтеза к местам метаболизма.

В обмене ГЦ огромная роль принадлежит витамину В12 и нутриентам. Фолиевая кислота и витамин В12 участвуют в реакции реметилирования ГЦ (рис. 2), катализируемым ферментами метилентетрагидрофолатредуктазой (МТГФР) и метионин синтетазой, в то время как витамин В6 играет роль кофактора для цистатион-синтетазы. В реакции реметилирования ГЦ донором метильной группы служит N5N10 – метилтетрагидрофолат, который образуется из тетрагидрофолата, источником которого является фолиевая кислота поступающие с пищей, при недостаточности которых развивается ГГЦ [8, 9].

ГГЦ – это состояние при котором концентрация ГЦ в плазме крови превышает 15 мкмоль/л [10, 11]. Множество работ последних лет указывают, что спектр неблагоприятного воздействия ГГЦ на органы и системы еще более широкий [5, 12-16], а также неблагоприятно влияет на течение ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, усиливает неблагоприятные эффекты от курения и гиперхолестеринемии [11]. Особое внимание в исследованиях последних лет придается процессу усиления воспаления при ГГЦ [17, 18]. В нескольких новых исследованиях, была открыта роль ГГЦ в нарушении контроля качества за белками в клетке, то есть дисбаланс совокупности молекулярных механизмов, обеспечивающих элиминацию дефектных белков в клетке. Как результат наблюдается снижение уровня шаперонов и нарушение процессов аутофагии в клетке. Кроме того, установлено, что ГГЦ также приводит к цитотоксичности, агрегации белков и апоптозу [13, 14].

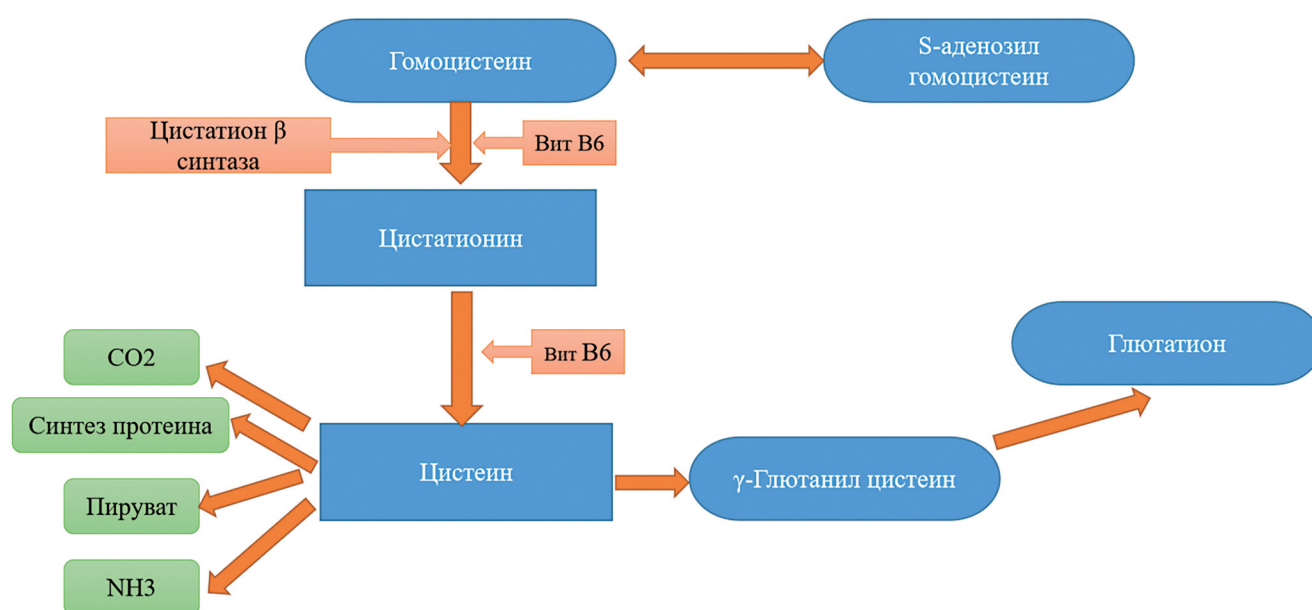


Рисунок 1. Транссульфирование гомоцистеина.  
Figure 1. Transsulfonation of homocysteine.

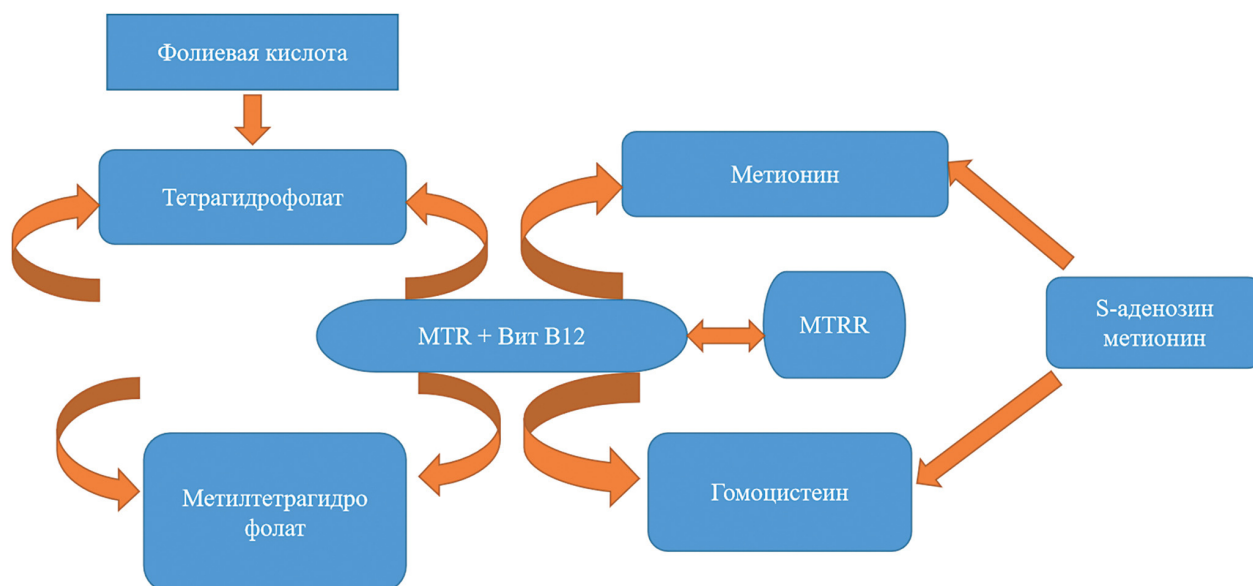


Рисунок 2. Реметилирование гомоцистеина.  
Figure 2. Remethylation of homocysteine.

Учитывая новые данные о мультитоксическом действии ГГЦ и при частом наличии коморбидных состояний уровень ГЦ 10-15 мкмоль/л может признаваться за умеренную ГГЦ [19, 20].

Так как метаболизм ГЦ осуществляется как в почках так и в печени, то методики определения ГЦ производятся как в плазме крови так и в моче. Понятие «общий гомоцистеин плазмы крови» представляет сумму концентраций восстановленной и окисленной формы аминотиола [4]. Основную роль в токсических эффектах ГГЦ играют окисленные формы ГЦ [21].

Определение ГЦ осуществляется при помощи нескольких методик: методом жидкостной хроматографии, являющейся высокоточной методикой но мало используемой из-за высокочувствительности; иммунохимические методы, основанные на реакции ГЦ с антителами, но требующие длительного периода для получения результатов и метод ферментативной циклической реакции, являющийся оптимальным по скорости определения и затратности и широко используемым на сегодняшний день [20].

**Причины развития ГГЦ.** Множество факторов могут быть причиной ГГЦ: недостаточность фолиевой кислоты, витамина В12 и В6 [22, 23], также возраст, мужской пол, курение, потребление кофе, высокое кровяное давление, неблагоприятный липидный профиль, высокий креатинин, неправильное питание [24, 25]. При изменении активности ферментов участвующих в превращении ГЦ в цистеин, также возникает повышение внутриклеточной концентрации ГЦ [24, 26]. Возможно повышение уровня ГЦ при заболеваниях почек, связанное с нарушением его выведения [12]. С другой стороны физическая активность, умеренное потребление алкоголя, хороший статус фолиевой кислоты и витамина В12 обеспечивают более низкий уровень ГЦ [12, 24].

ГГЦ может развиваться вследствие наличия полиморфизмов и мутаций в генах наследственных тромбофилий [27, 28], основные из которых приведены в таблице 2.

**Патологические эффекты ГГЦ.** ГГЦ является триггером таких заболеваний как атеросклероз, застойная

Таблица 1

**Причины развития гипергомоцистеинемии**

Table 1

**Causes of hyperhomocysteinaemia**

Причины временной ГГЦ	ГГЦ на фоне заболеваний
Нерациональность пищевого поведения (переизбыток белка, злоупотребление кофеинсодержащими напитками)	Прием лекарственных препаратов (метотрексат, карбамазепин, фенитоин и т. д.)
Изменение образа питания (веганизм, фрукторианство и т. д.)	Гипотиреоз (недостаточность функции щитовидной железы)
Гиподинамия (малоподвижный образ жизни)	Сахарный диабет
Длительная никотиновая зависимость (табакокурение), алкоголизм	Псориаз (неинфекционный дерматоз)
Недостаток витаминов группы В	Дисфункция почек

Генетические дефекты как причина ГЦ\*

Table 2

*Genetic defects as a cause of hyperhomocysteinaemia\**

	Дефект в гене	Механизм развития и клинические эффекты ГЦ
1	CBS – кодирует синтез ферментов цистатионин-β-синтетазы	Развивается гоомоцистеинурия, уровень ГЦ увеличивается десятикратно. В результате развивается задержка умственного развития и др. патологические изменения в организме ребенка.
2	MTHFR – кодирует ферменты фолатного цикла, переводящие фолиевую кислоту в 5-метилтетрагидрофолат	Нарушается функция 5-метилтетрагидрофолатредуктазы, вследствие чего развивается дисбаланс распределения фолатов в эритроцитах. Увеличивается концентрация ГЦ и возрастает предрасположенность к тромбозам.
3	MTR – кодирует фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-S-метилтрансфераза и метионинсинтетаза	Нарушается функция 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы – фермента, отвечающего за синтез метионина из гоомоцистеина. Увеличивается концентрация ГЦ и возрастает предрасположенность к тромбозам.
4	MTRR – кодирует фермент, катализирующий ряд реакций, связанных с переносом метильной группы. Также, MTRR способствует активации гена MTR посредством восстановительного переметилирования	Нарушается обратное превращение гоомоцистеина в метионин. Увеличивается концентрация ГЦ и возрастает предрасположенность к тромбозам.

\* [29]

сердечная недостаточность, возрастная дегенерация желтого пятна, болезнь Альцгеймера и потеря слуха [21, 24]. Повышенный уровень ГЦ имел сильные прямые корреляционные связи с высоким риском ишемической болезни сердца у пациентов с хронической почечной дисфункцией [30], а также фиксировался при псориазе, диабете, онкологических заболеваниях [31]. Установлено что, нарушение метаболизма ГЦ, приводящее к повышению его концентрации в плазме крови, связано с перепроизводством свободных радикалов, индуцированным окислительным стрессом, митохондриальными нарушениями, системным воспалением [32]. ГЦ является ярким примером биоактивного соединения высокая концентрация которого в организме могут провоцировать не только свободнорадикальные процессы, но и, подавлять антиоксидантную систему [16, 33].

Нарушение метаболизма ГЦ может привести к окислительно-восстановительному дисбалансу [34], что приводит к повышенному окислению белков, нуклеиновых кислот и углеводов и липопероксидации, которые, как известно, приводят к развитию реакций цитотоксичности [5]. Как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), в которое были включены 38 групп обследуемых из 21-й страны мира, классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность составляет около 15 % у женщин и 40 % у мужчин. Вследствие этого, интенсивно продолжается поиск других причин атеротромбоза. К так называемой группе «новых» факторов риска и относится увеличение уровня ГЦ в крови [14, 15]. На сегодняшний день определение ГЦ входит в национальные рекомендации по профилактике тромбофилии у беременных,

но относительно диагностики данных состояний у лиц с соматической патологией, рекомендации по определению ГЦ только начинают внедряться.

Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что ГЦ является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [5, 14, 15]. Исследования последних лет указывают на его роль в развитии тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода при риске тромбозов [14, 35, 36].

*Механизмы повреждения сосудистой стенки при ГЦ.* Процессы лежащие в основе повреждающего воздействия ГЦ на эндотелиоциты стенки сосудов [12, 37], как механизма запуска каскада коагуляции многогранны. Например, продуктами метаболизма ГЦ являются гоомоцистин, смесь дисульфидов и тиолактона ГЦ, которые приводят к оголению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток эндотелия. Тиолактон ГЦ присоединяясь к липопротеидам низкой плотности, поглощается макрофагами, которые затем объединяются в пенные клетки служащие зарождающейся атеросклеротической бляшки [12, 26, 31]. Еще один путь повреждения сосудистой стенки индуцирование ГЦ воспалительных реакций путем увеличения провоспалительных цитокинов и подавления противовоспалительных цитокинов, что приводит к ГЦ – индуцированному клеточному апоптозу [38] и усиленной пролиферации гладкомышечных клеток.

Следующим существенным механизмом в развитии тромбофилии может быть спазмогенное действие за счет блокирования сосудорасширяющего эффекта оксида азота (NO). Дефицит синтеза эндотелиального NO развивается вследствие уменьшения экспрессии синтазы азота за счет действия продуктов

перекисного окисления липидов, инициируемого ГЦ. Повреждающее действие ГЦ на стенку сосудов реализуется за счет прямого повреждающего действия на сосуды продуктов ауто-окисления, усиления перекисного окисления липопротеинов низкой плотности, а также угнетения синтеза ДНК в эндотелиоцитах. Кроме того, ГЦ способен запускать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов за счет продукции циклина А [8, 36]. Все данные процессы сужают просвет сосудов, снижает гибкость стенки и способствуют запуску каскадов коагуляции [36]. Неблагоприятное воздействие ГЦ на гладкомышечные клетки вызывают изменения субклинической артериальной структуры. Механизмы действия ГЦ при этих эффектах включают повышенную пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, окислительное повреждение, ухудшение эластичности стенок артерий, эндотелиальную дисфункцию и увеличение синтеза коллагена [36, 37].

*Тромбофилия как результат ГЦ.* Как известно, весомая доля сердечно-сосудистой смертности обусловлена развитием инфаркта миокарда, как результата тромбофилических состояний [39, 40]. Актуальным вопросом на сегодняшний день является поиск ассоциаций между повышенными уровнями ГЦ и тромбофилическими состояниями, а также смертностью по их причине [3]. Согласно J. Levy (2021), при исследовании 165 пациентов с тромбоэмболическими и гиперкоагуляционными проявлениями – 84 % имели уровень ГЦ в сыворотке более 30 мкмоль/л, 27 % уровень ГЦ выше 50 мкмоль/л и у 3 % уровень ГЦ составил более 100 мкмоль/л [41], что возможно свидетельствует о связи между наличием ГЦ и тромбофилическими состояниями. Наблюдение за 587 респондентами в течение в среднем 4,6 лет, показало, что смертность среди лиц с уровнем ГЦ  $\geq 15.0$  мкмоль/л составила 24,7 % в сравнении с 3,8 % среди лиц, с уровнем ГЦ  $< 9.0$  мкмоль/литр [8].

Согласно данным Фремингемского исследования, доказана роль ГЦ в патогенезе атеротромбоза, что позволило создать основу «гомоцистеиновой теории атеросклероза» [14, 21]. Данная теория также получила подтверждение в исследованиях British United Provident Study, Physicians Health Study, British Regional Heart Study, Trombo Study [42]. Как известно, атеросклероз это наиболее распространенный патологический процесс, приводящий к развитию сердечно-сосудистых катастроф, преимущественно тромбофилического генеза [43], следовательно, исследование роли ГЦ как предиктора тромбозов у пациентов с высокими тромбофилическими рисками создаст новые пути в профилактике тромбозов.

Согласно результатам исследований, повышение ГЦ на 5 мкмоль/л, в совокупности с увеличением уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л дает рост

тромботического риска на 30 % [10, 31]. К сожалению, шкала риска Фрамингема, известная как важный инструмент для прогнозирования ИБС у больных с известными факторами риска, такими как дислипидемия, гипертония, сахарный диабет и курение, недооценивает риск ИБС у пациентов с ГЦ [10, 11]. Согласно полученным данным, у пациентов со стенокардией напряжения повышение ГЦ чаще регистрируется в группе пациентов с замедлением коронарного кровотока, с более повышенным риском развития тромбозов, что также может свидетельствовать о предикторной роли ГЦ в развитии тромбофилических состояний [10, 44, 45]. Ряд исследований подтверждает роль ГЦ как предиктора ишемических инсультов, повышенные концентрации ГЦ в плазме крови независимо связаны с риском развития первого ишемического инсульта у больных артериальной гипертензией. Концентрации ГЦ в плазме  $\geq 5$  мкмоль/л достоверно повышали риск первого ишемического инсульта [46-48].

До сих пор споры вокруг использования ГЦ в качестве маркера атеросклероза не утихают. При наличии исследований подтверждающих роль ГЦ в развитии тромбофилий и их осложнений [51], имеются также исследования отрицающие данный факт [49]. Исследования направленные на отрицание роли ГЦ, подтверждают его роль в развитии тромбофилий, только при наличии врожденных изменений в генах тромбофилий предрасполагающих к ГЦ [45, 50].

Механизмы воздействия ГЦ на развитие тромбофилических состояний можно объяснить несколькими механизмами. Последние данные указывают, что эндотелиальные клетки чувствительны даже к умеренным концентрациям ГЦ, способного изменять свойство эндотелия сосудов с антикоагулянтного на прокоагулянтное [17, 21]. Окисленный димер ГЦ – гомоцистин, способен активировать XII фактор, и следовательно усиливается внедрение в сосудистую стенку серо-содержащих субстанций, приводящих к возникновению протромботических состояний [8]. Также ГЦ вызывает активацию V фактора и тромбосана А2, способствующих усилению коагуляционных процессов. При этом нарушается высвобождение естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов – протеина С, ингибитора тканевого фактора, снижается гликозаминогликан зависимая активация антитромбина III и подавляется активность тромбомодулина [8, 21, 41]. Наряду с этим наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебранда. Эти атерогенные и тромбофилические эффекты в совокупности определяют хроническую эндотелиальную дисфункцию при ГЦ [21, 51].

В последних исследованиях указывается, что в плазме крови при повышении концентрации ГЦ повышается концентрация тканевого фактора. Повышение ключевого фактора внешнего пути коагуляции связано со способностью ГЦ в четыре раза увеличивать количество мРНК тканевого фактора [15, 36]. Низкая концентрация фактора VI в плазме у больных с тяжелой ГЦ, также указывает на увеличении вероятности гиперкоагуляционных состояний, в дополнение ГЦ приводит к повышению в крови мочевой кислоты, что вызывает снижение биодоступности NO и усиливает эндотелиальную дисфункцию [52].

Под действием ГЦ также повышается активность фактора V и протромбина. Активация этих белков связана с воздействием ГЦ на протеин C. ГЦ значительно снижает активацию протеина C, путем конкурентного ингибирования тромбомодулин-тромбинового взаимодействия, необходимого для активации тромбином протеина C. ГЦ также, способен вмешиваться в процессы регуляции фибринолиза. Он снижает количество клеточных участков связанных с тканевым активатором плазминогена. Уменьшение активности тканевого плазминогена происходит в результате конкурирующего взаимодействия ГЦ и тканевого активатора плазминогена с одними и теми же рецепторами посредством кофактора аннексина II, что ведет к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности [8]. Также ГЦ активирует клеточный гемостаз, путем усиления тромбогенеза за счет воздействия на тромбоциты (увеличение адгезии и агрегации, активации синтеза тромбосана В) [8, 53]. Вышеуказанное свидетельствует о множественных звеньях воздействия ГЦ на каскад коагуляции и изменение его в сторону тромбофилии.

*Коррекция ГЦ и эффективность терапии.* Как упоминалось, ГЦ признан независимым предиктором атеросклероза [54], так как принимает участие на всех стадиях патоморфоза атеротромбоза, начиная с поражения сосудистой стенки и заканчивая выраженным атеросклерозом с пристеночным тромбообразованием [55]. Известно, что снижение ГЦ достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [56]. На сегодняшний день проводятся исследования направленные на разработку способов уменьшения патологических эффектов ГЦ при ГЦ [57, 58]. Лечение данного состояния фолиевой кислотой и витаминами группы В представляется эффективным в профилактике развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов [20, 41]. Данные метаанализа 12 клинических исследований показали снижение уровня ГЦ на 25 %, может быть достигнуто при назначении 0,5–5,7 мг/сутки фолиевой кислоты; дополнительное снижение на 7 % достигается при

дополнительном назначении витамина B12 (0.02-1 мг/день) [24]. Сочетание нескольких витаминов, включающих фолиевую кислоту (0,65 мг/день), витамин B6 (10 мг/день), и витамин B4 (0.4 мг/день) эффективно снижает уровень ГЦ у больных легкой и промежуточной гомоцистеинемией [41, 59, 60].

При коррекции низкого уровня витамина B12 и фолиевой кислоты у 165 пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе и ГЦ как единственным фактором тромботического риска, удалось достичь отсутствия рецидива тромбофилических состояний в течении последующих 4 лет. Авторы полагают что коррекция наиболее эффективна у лиц с промежуточной (30-100 мкмоль/л) и тяжелой ( $\geq 100$  мкмоль/л) ГЦ [59].

Методы коррекции ГЦ в целях профилактики развития ГЦ-ассоциированных тромбофилических состояний остается нерешенным вопросом [24], но однозначно то, что ГЦ может расцениваться одним из основных составляющих тромбофилических состояний. Исходя из полученных данных, определение ГЦ следует назначать всем пациентам с ранним развитием тромбофилических состояний. При уровне ГЦ выше 15 мкмоль/л пациенту должны быть проведены ряд исследований (витаминно-нутритивный статус, статус курения, исследования генетических маркеров ключевых ферментов обмена ГЦ и т. д.), устанавливающих этиопатогенез развития ГЦ и назначена соответствующая терапия.

### Заключение

Таким образом ГЦ, может развиваться на фоне фенотипических факторов (пол, возраст, повышенный прием кофе и алкоголя, курения, различных изменений в организме, включая недостаток некоторых витаминов, таких как B6, B12, фолиевой кислоты), при наличии дефектов в генах белков участвующих в метаболизме ГЦ, а также на фоне различных заболеваний. Результаты обзора подтверждают, что ГЦ является независимым патогенетическим фактором тромбоза, что основывается на многочисленных патологических эффектах ГЦ на сосудистую стенку, установленные исследованиями последних лет, включающие действие ГЦ как провоспалительного агента (индуцирование провоспалительных и подавление противовоспалительных факторов), нарушение окислительно-восстановительного баланса в эндотелиоцитах (нарушение целостности интимы, повышение уровня окислительного стресса, митохондриальных нарушений, стимулирование клеточного апоптоза, проявления эффектов цитотоксичности), стимулирование сосудистого спазма (блокирование эффектов вазодилататоров, повышение ригидности сосудистой стенки), а также эффектах ГЦ индуцирующих некоторые факторы коагуляции, а также ингибирующие факторы антикоагуляции и фибринолиза.

Вышеизложенное позволяет определить значимую независимую патогенетическую роль ГЦ в развитии тромбофилических состояний и обозначить необходимость включения скрининга на ГЦ в рекомендации по профилактике тромбофилических состояний, а также разработки эффективных методов коррекции ГЦ как способа ранней профилактики тромбозов.

### Литература / References

1. Leng YP, Ma YS, Li XG, Chen RF, Zeng PY, Li XH, Qiu CF, Li YP, Zhang Z, Chen AF. l-Homocysteine-induced cathepsin V mediates the vascular endothelial inflammation in hyperhomocysteinaemia. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(8):1157-1172.
2. Homocysteine Ye S. In: Gellman M.D. Encyclopedia of Behavioral Medicine. 2020;(3):43-54.
3. Paganelli, F, Mottola, G, Fromonot J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, Ruf J. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: Is the adenosinergic system the missing link? *International Journal of Molecular Science*. 2021;(22): 1690.
4. Chubarov AS. Homocysteine thiolactone: Biology and chemistry. *Encyclopedia* 2021;1: 445-459.
5. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, Stojiljkovic MP, Ponorac N, Matavulj A, Djuric DM. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules*. 2022; 12(4):536. DOI: 10.3390/biom12040536
6. Пизова НВ. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. Монография. Москва:Има-Пресс. 2013: 227-229. [Pizova N.V. Thrombophilias: genetic polymorphisms and vascular disasters. Monograph. Moscow: Ima-Press. 2013: 227-229.(In Russian)]
7. Kostić S, Mićović Ž, Andrejević L, Cvetković S, Stamenković A, Stanković S, Obrenović R, Labudović-Borović M, Hrnčić D, Jakovljević V. The effects of l-cysteine and N-acetyl-l-cysteine on homocysteine metabolism and haemostatic markers, and on cardiac and aortic histology subchronically methionine-treated Wistar male rats. *Molecular Cell Biochemistry*. 2019;(451): 43-54.
8. Каражанова ЛК, Жунуспекова АС. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Наука и Здравоохранение*. 2016; (4): 129-144. [Karazhanova LK., Zhunuspekova AS. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2016; (4):129-144. (In Russian)]
9. Turnic TN, Arsic A, Vucic V, Petrovic S, Ristic-Medic D, Zivkovic V, Srejsovic I, Jeremic J, Radonjic T, Milosavljevic I. Hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors differentially modulate plasma fatty acids in rats with diet-induced-hyperhomocysteinemia: Is ω-3 fatty acids supplementation necessary? *Frontiers in Physiology*. 2019;(10): 892.
10. Alawneh I, Saymeh A, Daraghme M, Jabri D, Yaseen L. Role of plasma homocysteine levels and other associated factors with coronary artery disease among Palestinian patients in North Palestine: a case control study. *Pan African Medical Journal*. 2022;(42):180. DOI: 10.11604/pamj.2022.42.180.34264.11
11. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: A mini review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018;(16): 559-565.
12. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, Ahmad MH, Siddeeq A, Abid M, Aadil RM. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science Nutrition*. 2020;12;8(9):4696-4707. DOI: 10.1002/fsn3.1818
13. Capatina N, Burton GJ, Yung HW. Elevated homocysteine activates unfolded protein responses and causes aberrant trophoblast differentiation and mouse blastocyst development. *Physiological Reports*. 2022;10(18): e15467. DOI: 10.14814/phy2.15467
14. Reddy VS, Trinath J, Reddy GB. Implication of homocysteine in protein quality control processes. *Biochimie*. 2019;(165):19-31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.017
15. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Current Medical Chemistry*. 2019;26 (16):2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949
16. Kositsawat J, Vogrin S, French C, Gebauer M, Candow DG, Duque G, Kirk B. Relationship Between Plasma Homocysteine and Bone Density, Lean Mass, Muscle Strength and Physical Function in 1480 Middle-Aged and Older Adults: Data from NHANES. *Calcified Tissue International*.2022; 112 (1): 45-54. DOI: 10.1007/s00223-022-01037-0
17. Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejsovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.2018;(96): 991-1003.
18. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, Scharnagl H, Hoffmann MM, Winklhofer-Roob BM, März W, Herrmann M. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *European Journal of Nutrition*. 2020;(59):1399-1411.
19. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Science*. 2020; (21): 1421.
20. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Science*. 2019;8;20(1):231. DOI: 10.3390/ijms20010231
21. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance.

*Archives of Pharmacology Research.* 2018;41(4):372-383. DOI: 10.1007/s12272-018-1016-4

22. Djurovic Z, Jovanovic V, Obrenovic R, Djurovic B, Soldatovic I, Vranic A, Jakovljevic V, Djuric D, Zivkovic V. The importance of the blood levels of homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with primary malignant brain tumors. *JBUON.* 2021;(25): 2600–2607.

23. Jayedi A, Zargar MS. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B12 and risk of coronary heart disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2019;(59): 2697–2707.

24. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2018;32(2):233-240. DOI: 10.1007/s10557-018-6790-1

25. Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Science Reports.* 2020;10(1):17401. DOI: 10.1038/s41598-020-74596-7

26. Shah AK, Dhalla NS. Effectiveness of Some Vitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Frontiers Physiology.* 2021;8(12): 729255. DOI: 10.3389/fphys.2021.729255

27. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. *Microvascular Research.* 2018;(119):7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012

28. Dai Z, Mentch SJ, Gao X, Sailendra N, Nichenametla, Locasale Methionine metabolism influences genomic architecture and gene expression through H3K4me3 peak width. *Nature Communications.* 2018;(2):29769529. DOI: 258259 10.1038/s41467-018-04426-y

29. Кириченко ЕН. Ген MTRR. Генкарта. Генетическая энциклопедия. 2019. Ссылка активна на 29.06.2022. [Kirichenko EN. The MTRR gene. Genocard. Genetic Encyclopedia. 2019. Accessed June 29, 2022. (In Russian)]

30. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. *Scientific Reports.* 2020;10(1):18050. DOI: 10.1038/s41598-020-75073-x

31. Kujiraoka T, Kagami K, Kimura T, Ishinoda Y, Shiraishi Y, Ido Y, Endo S, Satoh Y, Adachi T. Metabolic Remodeling with Hepatosteatosis Induced Vascular Oxidative Stress in Hepatic ERK2 Deficiency Mice with High Fat Diets. *International Journal of Molecular Science.* 2022;23(15):8521. DOI: 10.3390/ijms23158521

32. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis,

and treatments tailored to the person. *EPMA Journal.* 2021;12(4):1-29. DOI:1007/s13167-021-00263-0

33. Uzelac JJ, Djukic T, Mutavdzin S, Stankovic S, Borovic ML, Rakocevic J, Milic N, Radojevic AS, Vasic M, Zigon NJ. The influence of subchronic co-application of vitamins B6 and folic acid on cardiac oxidative stress and biochemical markers in monocrotaline-induced heart failure in male wistar albino rats. *The Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2020;(98): 93–102.

34. Aghayan SS, Farajzadeh A, Bagheri-Hosseinabadi Z, Fadaei H, Yarmohammadi M, Jafarisani M. Elevated homocysteine, as a biomarker of cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress. *Brain and Behavior.* 2020; 10(12):e01851. DOI: 10.1002/brb3.1851

35. Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, Farias Vidigal Nascimento R, Gusmão RC, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276087. DOI: 10.1371/journal.pone.0276087

36. Korkmaz H, Hahn N, Jansen K, Musters R, van Bezu J, van Wieringen W, van Zuijlen P, Ulrich M, Niessen H, Krijnen P. Homocysteine-induced inverse expression of tissue factor and DPP4 in endothelial cells is related to NADPH oxidase activity. *Physiology International.* 2019; 106(1): 29-38.

37. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *International Journal of Molecular Science.* 2019;20(4): 867. DOI: 10.3390/ijms20040867

38. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *Journal of Central Nervous System Disease.* 2020;(12):1179573520962230. DOI: 10.1177/117957352096

39. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton A, Benjamin EJ, Benziger CP. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;(76): 2982–3021.

40. Nozaka M, Yokoyama H, Kitayama K, Nagawa D, Hamadate M, Miura N, Kawamura Y, Nakata M, Nishizaki F, Hanada K, Yokota T, Yamada M, Tomita H. Clinical Outcomes of Acute Myocardial Infarction Patients With a History of Malignant Tumor. *In Vivo.* 2020;34(6):3589-3595. DOI: 10.21873/invivo.12203

41. Levy J, Rodriguez-Guéant RM, Oussalah A, Jeannesson E, Wahl D, Ziuly S, Guéant JL. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2021; 113(5):1157-1167. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa432



42. Wannamethee SG, Jefferis BJ, Lennon L, Papacosta O, Whincup PH, Hingorani AD. Serum Conjugated Linoleic Acid and Risk of Incident Heart Failure in Older Men: The British Regional Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;(7):e006653.
43. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(6):462–77. DOI: 10.4330/wjc.v6.i6.462
44. Bosevski M, Zlatanovikj N, Petkoska D, Gjorgievski A, Lazarova E, Stojanovska L. Plasma Homocysteine in Patients with Coronary and Carotid Artery Disease: A Case Control Study. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020;41(1):15–22. DOI: 10.2478/prilozi-2020-0019. PMID: 32573476
45. Sugijo H, Sargowo D, Widjajanto E, Romdoni R. The role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism as a risk factor for coronary artery disease: a cross-sectional study in the Sidoarjo Regional General Hospital. *Pan African Medical Journal*. 2022;(41):212. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.212.24916
46. Li N, Cai X, Zhu Q, Yao X, Lin M, Gan L, Sun L, Yue N, Ren Y, Hong J, Ma Y, Wang R, Yili J, Luo Q. Association between Plasma Homocysteine Concentrations and the First Ischemic Stroke in Hypertensive Patients with Obstructive Sleep Apnea: A 7-Year Retrospective Cohort Study from China. *Disease Markers*. 2021;28(2021):9953858. DOI: 10.1155/2021/9953858
47. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association—A Systematic Review and Meta-analysis. *The Open*. 2021;24(5(3):e420–e437. DOI: 10.1055/s-0041-1735978
48. Ahmed S, Bogiatzi C, Hackam DG, Rutledge AC, Sposato LA, Khaw A, Mandzia J, Azarpazhoo MR, Hachinski V, Spence JD. Vitamin B 12 deficiency and hyperhomocysteinemia in outpatients with stroke or transient ischaemic attack: a cohort study at an academic medical centre. *BMJ Open*. 2019;21(9(1):e026564. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026564
49. Genoud V, Lauricella AM, Kordich LC, Quintana I. Impact of homocysteine-thiolactone on plasma fibrin networks. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2014;38(4):540–5. DOI: 10.1007/s11239-014-1063-8
50. Li LL, Yang Y, Wu S, Deng XF, Li JP, Ning N, et al. Meta-analysis of association between MTHFR C677T polymorphism and risk of myocardial infarction: evidence from forty-four case-control studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(3): 5630–42.
51. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors – A review. *Cardiovascular Research*. 2018; (114): 35–52.
52. Zhao J, Chen H, Liu N, Chen J, Gu Y, Chen J, Yang K. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2017;(26): 2695–2699.
53. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition and Metabolism (Lond)*. 2017;(14):78. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z
54. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, Han C, Li M, Wang S, Wu D.. Homocysteine induces the expression of C - reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Journal of Atherosclerosis*. 2014;(236):73–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021
55. Seema B. The Clinical Application of Homocysteine. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018; 96p.
56. Anghel D, Sirbu CA, Hoinoiu EM, Petrache OG, Pleşa CF, Negru MM, Ioniță-Radu F. Influence of anti-TNF therapy and homocysteine level on carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(1):59. DOI: 10.3892/etm.2021.10981
57. Brütting C, Hildebrand P, Brandsch C, Stangl GI. Ability of dietary factors to affect homocysteine levels in mice: a review. *Nutrition and Metabolism (Lond)*. 2021;18(1):68. DOI: 10.1186/s12986-021-00594-9
58. Снежитский ВА, Снежитский ВА, Пирочкина ВМ. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Гродно: ГрГМУ. 2011: 292. [Snezhitskii V.A., Snezhitskii V.A., Pyrochkina V.M. Clinical aspects of hyperhomocysteinemia. Grodno: GrGMU. 2011: 292. (In Russian)].
59. Amanda J MacFarlane. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular manifestations: to treat or not to treat. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(5):1081–1082.
60. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, La Manna G. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients*. 2019;11(2):383. DOI: 10.3390/nu11020383

### Сведения об авторах

Абдуганиева Эльнора Абраловна, докторант, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии; адрес: Республика Узбекистан, 100086, г. Ташкент, Шайхантахурский район, улица Мажлисий, д. 1; тел.: +9(98)935050099; e-mail: e.abduganieva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5276-2291>

### Author information

Elnora A. Abduganieva, doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology; Address: 100086, building 1, Majlisiiy street, Shaykhanikhur district, Tashkent, Republic of Uzbekistan; Phone: +9(98)935050099; e-mail: e.abduganieva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5276-2291>

Дата поступления 21.03.2022  
Дата рецензирования 14.12.2022  
Принята к печати 14.02.2023

Received 21 March 2022  
Revision Received 14 December 2022  
Accepted 14 February 2023

© ПОТАПОВА Н. Л., МАРКОВСКАЯ А. И.

УДК 616 - 056.7 - 053.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-17-24

## Метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости: обзор литературы

Н. Л. Потапова, А. И. Марковская

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

**Резюме.** Выявление детей с положительным скрининговым тестом на муковисцидоз (МВ), но безрезультатным диагностическим тестированием в зарубежной литературе трактуется как метаболический синдром, связанный с трансмембранным регулятором проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome, CRMS), либо положительный, неуверительный диагноз МВ (cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis, CFSPID). Цель исследования – анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов по данной теме. Был использован аналитический метод изучения литературы по проблеме неуверительного муковисцидоза за последние 12 лет (2010-2022 гг.) по базам: PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, Springer Link, Elsevier, Киберленинка. В статье описаны алгоритмы наблюдения за пациентами с сомнительным диагнозом муковисцидоза, представлены варианты прогнозов CRMS / CFSPID.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, CRMS/CFSPID, потовая проба, метаболический синдром.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Потапова НЛ, Марковская АИ. Метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости: обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):17-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-17-24

## Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome: a literature review

N. L. Potapova, A. I. Markovskaya

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

**Abstract.** In foreign literature, identification of children with a positive screening test for cystic fibrosis (CF), but unsuccessful diagnostic testing is interpreted as a metabolic syndrome associated with a transmembrane conduction regulator (cystic fibrosis transmembrane conduction regulator related metabolic syndrome, CRMS), or a positive, inconclusive diagnosis of CF (cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis, CFSPID). The purpose of the study is to analyse the publications of Russian and foreign authors on this topic. The analytical method was used to study the literature on the problem of inconclusive cystic fibrosis published over the past 12 years (2010-2022) in the following databases: PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, Springer Link, Elsevier and Cyberleninka. The article describes algorithms for monitoring patients with inconclusive diagnosis of cystic fibrosis and presents variants of CRMS / CFSPID prognosis.

**Key words:** cystic fibrosis, CRMS/CFSPID, sweat test, metabolic syndrome.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Potapova NL, Markovskaya AI. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome: a literature review. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):17-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-17-24

### Введение

За последнее десятилетие в диагностике муковисцидоза (МВ) за счет неонатального скрининга достигнут значительный прогресс [1, 2, 3]. При этом гетерогенность фенотипов, связанных с дисфункцией МВ трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) и мутациями в гене CFTR, стала более очевидной, начиная от классических проявлений заболевания и заканчивая неопределенным диагнозом, при положительном результате скрининга новорожденных [4, 5, 6].

Национальным консенсусом в ходе пересмотра Европейских стандартов утверждены следующие диагностические критерии муковисцидоза:

1. Положительный результат потового теста и/или две мутации МВТР (CFTR), вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2).

2. Неонатальная гипертрипсиногемия или характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия [7].

В реальной клинической практике диагноз не всегда может быть выставлен сразу и точно. «Сомнительный», «неуверительный», «неопределенный» – все это варианты обозначения и выделения в отдельную группу пациентов с неустановленным окончательно диагнозом муковисцидоза. Такое положение – «не ясен диагноз» – является психологически тяжелым и для родителей, и для врача. Время ожидания до уточнения диагноза можно

относить к «потерянному времени» в случае, если диагноз позднее подтверждается [8].

В зарубежных странах, согласно решению Европейского общества по муковисцидозу, решено выставлять пациентам данной группы диагноза: «метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости (CFTR)» (CRMS), «положительный результат скрининга CF, неуверительный диагноз» (CFSPID) [9]. CRMS/CFSPID встречается относительно часто, при этом CF: CRMS составляет от 3 до 5 случаев муковисцидоза на каждый 1 случай CRMS/CFSPID. У большинства людей с сомнительным диагнозом муковисцидоз не развивается. Однако от 10 % до 20 % бессимптомных случаев могут трансформироваться до клинических проявлений, характерных для МВ (респираторные нарушения, высев синегнойной палочки). Пациенты с CRMS/CFSPID имеют более высокие уровни иммунореактивного трипсина (ИРТ) и чем выше концентрация ИРТ, тем больше вероятность реализации неопределенного диагноза в муковисцидоз [10]. Большинство исследований случаев сомнительного МВ мониторируются лишь в первые 3 года жизни, в то время как необходимо более длительное наблюдение пациентов [11].

Целью данной статьи явилось обобщение и анализ материалов об исходах неуверительного муковисцидоза, алгоритмах уточняющей диагностики, наблюдения и тактики в отношении пациентов с данным диагнозом. Проведен систематический поиск по электронным базам данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, Киберленинка. Запланированная глубина поиска: с 2010 по 2022 год.

#### *Критерии неуверительного муковисцидоза*

В настоящее время определены алгоритмы наблюдения пациентов с неуверительным диагнозом МВ [12].

Согласно критериям CRMS/CFSPID выделяют 2 группы детей:

1. В первую относят пациентов с нормальными значениями хлоридов пота (до 30 ммоль/л), но имеющих 2 мутации в гене CFTR.
2. Во вторую – детей с промежуточными значениями хлоридов пота (30-59 ммоль/л) и одной или отсутствием мутаций в гене CFTR [13].

Более подробная характеристика вариантов неуверительного МВ включает:

1. Бессимптомные младенцы с повышенным ИРТ, промежуточным уровнем хлоридов пота (30-59 ммоль/л) и нулевым или одной мутацией CFTR в сочетании с нормальным уровнем хлоридов пота (<30 ммоль/л) и две мутации CFTR, по

крайней мере, одна из которых имеет неясные фенотипические последствия CRMS/CFSPID.

2. Младенцы с положительным скрининговым тестом новорожденных с промежуточным содержанием хлорида пота (30-59 ммоль/л–1) и нулевым или одним вариантом CFTR.
3. Нормальный уровень хлорида пота (<30 ммоль/л–1) и два варианта CFTR с нулевым или одним вариантом, вызывающим CF.

Варианты CFTR классифицируются по четырем категориям [3, 5]:

1. «Вызывающий CF».
2. «Не вызывающий CF».
3. «Вариант с различными клиническими последствиями (variant of varying clinical consequence, VVCC)».
4. «Вариант неизвестного значения (variant of unknown significance, VUS)» [14].

#### *Вопросы диагностики*

В сомнительных случаях необходимо проведение комплексной диагностики [15].

1. «Золотой стандарт» диагностики МВ – потовая проба [16]. Однако известно, что пациенты с наличием мутаций D1152H и 3849+10kbC>T.(5-8), F1052V, развившие в последующем симптомы заболевания и имеющие верифицированный диагноз, изначально имели отрицательный или пограничные значения потового теста в связи с частичной дисфункцией канала CFTR более 20% от нормы [17, 18].

Потовый тест имеет немало преимуществ:

- 1) Неинвазивный, безболезненный.
- 2) Экономичный.
- 3) Требуется минимального оборудования.
- 4) Широко доступен и выполним в любом возрасте старше 6 мес.

При сборе пота необходимо соблюдать стандарты:

- 1) Сбор пота опытным персоналом.
- 2) Использование имеющегося в продаже оборудования, одобренного для диагностического использования в соответствии с национальными нормативными требованиями.
- 3) Внутренний контроль качества (обычно три образца) с согласованными допустимыми пределами содержания хлорида перед каждым анализом пота.
- 4) Регулярная внешняя проверка качества анализов в соответствии с национальными руководящими принципами [19].

Диагностические стандарты теста на потоотделение:

- 1) Количество пота должно указывать на адекватную скорость выработки пота (15 мкл для системы пробирок с макропродуктом).
- 2) Образец пота должен быть обработан сразу после сбора.

- 3) Значение хлорида пота >59 ммоль/л согласуется с диагнозом CF.
- 4) Уровень хлорида пота <30 ммоль/л делает диагноз МВ маловероятным. Однако специфические мутации, вызывающие CF, могут быть связаны с анализом пота ниже 30 ммоль/л. К ним относятся с. 3718-2477 CNT (3849 + 10kb CNT) и мутации, связанные с различными клиническими последствиями, такие как с. 617 TNG (L206W), с. 1040 GNA (R347H) и с. 3454 GNC (D1152H).
- 5) Лицам с показателями хлорида пота в пограничном диапазоне (30-59 ммоль/л) следует пройти повторный тест на потоотделение и дальнейшее обследование в специализированном центре CF, включая подробное клиническое обследование и обширный анализ мутаций в гене CFTR [20].

Среди недостатков потового теста следует отметить низкую чувствительность в мониторинге оценки эффективности таргетной терапии.

## 2. Другие диагностические биомаркеры

Клинически значимый промежуточный диапазон остаточной активности CFTR от 5 % до 30 % поддается полуколичественной диагностической оценке активности CFTR. Пациенты с сомнительным потовым тестом и генетикой CFTR демонстрируют индивидуальные признаки в потовой пробе, а также при определении разницы между назальными и кишечными потенциалами. Вариабельность значений хлоридов в потовом тесте, назальных и кишечных потенциалах высока в промежуточной группе PS CF/CFTR-RD, в то время как среди больных МВ или здоровых детей показатели назальных и кишечных потенциалов достаточно стабильны.

### *Разность назальных потенциалов*

Разность назальных потенциалов (nasal potential difference, NPD) позволяет дать оценку транспорта ионов в эпителии носовых путей. Метод определения разности назальных потенциалов в основном используется в качестве для подтверждения или исключения диагноза CF у лиц с пограничными значениями хлорида пота или когда были выявлены мутации CFTR неизвестной значимости, что позволяет дифференцировать детей с CRMS/CFSPID и дисфункцией CFTR от детей с нормальной функцией CFTR, тем самым выявляя тех, у кого с большей вероятностью будет диагностирован CF в будущем [21, 22].

Исследования подтвердили 94,8-100 % чувствительность и 96,5-100 % специфичность данного метода [23, 24]. Минусами данного метода являются снижение чувствительности и специфичности при назофарингите, полипозе носа, после оперативного лечения придаточных пазух носа. Это количественный маркер, который может использоваться для

определения порога между «нормальной активностью CFTR» и «дисфункцией CFTR» [25].

Таким образом, показанием для проведения пробы с определением разности назальных потенциалов являются:

- 1) Клинические симптомы, указывающие на CF или CFTR-RD, но потовая проба в нормальном или промежуточном диапазоне и отсутствие или только одна идентифицированная мутация CFTR.
- 2) Неубедительный потовый тест и генотип CFTR неизвестного или переменного клинического значения.
- 3) Положительный потовый тест, но без явных клинических симптомов заболевания CF.
- 4) Повторная оценка существующего, но поставленного под сомнение диагноза CF.

Перед проведением пробы пациенты должны исключить из применения топические назальные стероиды, деконгестанты не менее чем за 24 часа до исследования, пройти осмотр отоларинголога на предмет наличия полипов, травм слизистой полости носа. При оценке разности назальных потенциалов диагноз может быть подтвержден в случае, если измерения обоих носовых ходов последовательно имеют значения в аномальном диапазоне, соответствующем МВ.

### *Разность кишечных потенциалов*

Определение разности кишечных потенциалов (intestinal current measurement, ICM) – метод, позволяющий оценить транспорт хлоридов посредством анализа ректальных биоптатов [26]. Данный метод высоко коррелирует с функцией поджелудочной железы и легочной функцией, высоко чувствителен и подразумевает собой использование биоптатов прямой кишки, полученных при ректероманоскопии [27, 28].

Преимущества перед измерением разности назальных потенциалов заключаются в отсутствии воспалительных изменений, характерных для поражения слизистой оболочки носа и дыхательных путей. Метод позволяет распознавать варианты CFTR с остаточной секрецией хлорида. Измерение ICM требует сложного оборудования и может быть выполнено только в исследовательских учреждениях, расположенных в непосредственной близости от больницы. Эта процедура занимает много времени и по сравнению с другими экономически более затратна [29].

Преимущества исследования кишечных потенциалов:

- 1) Минимально инвазивная процедура, можно использовать с младенчества.
- 2) Ткани прямой кишки экспрессируют более высокие уровни CFTR.
- 3) Кишечник не подвержен хроническому воспалению и инфицированию патогенами МВ.

Выявленная методом кишечных потенциалов остаточная функция хлорного канала встречается у пациентов с по крайней мере одной «умеренной» мутацией CFTR (класс IV и V), остаточная функция CFTR связана с более легкой формой CF, характеризующейся концентрацией хлорида пота в более низких значениях промежуточного диапазона. Такие пациенты имеют длительно сохранную функцию поджелудочной железы, более позднюю манифестацию клинических симптомов и менее серьезные нарушения результатов питания и функции легких [30].

Для определения разности кишечных потенциалов проводится забор не менее 4 биоптатов прямой кишки. Перед проведением процедуры проводится осмотр с исключением геморроя, кишечного кровотечения; проводится определение времени кровотечения. Положительным считается результат, если анализ потенциалов всех биоптатов находится в пределах показателей, характерных для МВ.

Наличие стойких изменений разности назальных и кишечных потенциалов в пределах аномальных значений наряду с признаками МВ в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте свидетельствует о диагнозе МВ.

В возрастном аспекте у детей первого года жизни, раннего и дошкольного возраста предпочтительней использовать метод кишечных потенциалов, а NPD – для оценки у детей от 6 лет и старше, подростков [28, 31].

### 3. Методы модификации сбора пота *β-адренергический метод*

Существуют 2 пути стимуляции выделения пота: холинергический и β-адренергический. Выделение пота при холинергической стимуляции происходит при терморегуляции, причем скорость потоотделения имеет логарифмическую корреляцию с остаточной функцией CFTR, то есть предполагает достаточно высокие показатели даже при низких значениях остаточной функции CFTR-канала. При

адренергическом варианте, напротив, отмечается линейная корреляция скорости потоотделения во всем динамическом диапазоне функции CFTR-канала, что свидетельствует о его способности чувствительно и достоверно отображать дисфункцию канала даже при низком уровне функциональной активности. Исследования показывают, что значения хлорида пота  $\geq 60$  ммоль/л возникают, когда активность CFTR ниже 1,2 %-10 % от нормальных значений [32].

Итак, преимущества метода:

- 1) Длительность выполнения 20-25 минут.
- 2) Низкая чувствительность к двигательной активности пациента, что делает его более целесообразным для использования у детей.
- 3) Фиксация β-индуцированной секреции пота во всем диапазоне функций CFTR, что может помочь в дифференциации между диагнозом CF и CRMS /CFSPID [33, 34].

### *Кулонометрический метод*

Система кулонометрии пота проще и не требует этапов взвешивания и разбавления; она также снижает риск испарения пробы, поскольку пот собирается с помощью системы сбора CFA, аналогичной змевицам Macroduct.

Кулонометрический метод конечных точек продемонстрировал чувствительность 96,7 % и специфичность 100 % для порогового значения 58,5 ммоль/л (AUC: 0,994; 95 % ДИ=0,986-1,000;  $p < 0,001$ ), что позволяет рекомендовать его как надежный валидный достоверный альтернативный итоговый вариант диагностики муковисцидоза [35].

### *Тактика*

Предполагаемая тактика при выявлении изменений в неонатальном периоде представлена в таблице 1 [36].

Предположительный алгоритм наблюдения и обследования детей с сомнительным диагнозом представлен в таблице 2 [37-42]:

Таблица 1

### Алгоритм диагностических мероприятий

Table 1

#### Algorithm of diagnostic procedures

Результат ИРТ	Результат потовой пробы	Тактика – 1 шаг	Тактика – 2 шаг	
Положительный ИРТ	Потовая проба в норме Клиники нет	Секвенирование – 1 мутация	Снятие с учета	
	Потовая проба в норме Есть клинические симптомы	Секвенирование гена	Наблюдение в центре муковисцидоза	
	Сомнительная потовая проба	Ретест – сомнительный результат	Секвенирование гена CFTR	Наблюдение в центре муковисцидоза – повторное обследование в 6-12 мес
		Отрицательный результат ретеста	Снятие с учета	
	Секвенирование – 1 мутация, без клиники	Обследование в центре муковисцидоза		
Положительная потовая проба	1 мутация или нет мутаций	Наблюдение в центре муковисцидоза	Повторно секвенирование гена	

**Тактика ведения детей с сомнительным муковисцидозом**

Table 2

**Management tactics for children with inconclusive cystic fibrosis**

Возраст	Объем исследований	Примечание
3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес, 2 года, 3-5 лет, 6 лет, 14-16 лет	Бактериологический мониторинг	У 25 % пациентов с неубедительным диагнозом в течение первого года жизни высевается синегнойная палочка
	Рентгенограмма/КТ органов грудной клетки	Акцент на торпидно протекающие пневмонии
	Потовая проба	Ежегодно
	Уровень фекальной эластазы	В указанные сроки
	Мониторинг физического развития: рост, вес, ИМТ	Акцент на расстройства питания
	Полное секвенирование гена CFTR	Ежегодный мониторинг по базе данных мутаций гена CFTR
	Контроль лечащего врача за появлением респираторных, абдоминальных синдромов, расстройств питания	В декретированные сроки и при появлении жалоб
	По достижению возраста 5-6 лет проведение спирометрии	Ежегодный контроль
	По достижению возраста 14-16 лет обследование по бесплодию	Совместно с урологом, гинекологом

**Исходы**

Пациенты с неубедительным диагнозом чаще демонстрируют манифестацию симптомов в пределах одной системы или одного органа – как правило, это хронический риносинусит или полипы носа [43].

В результате мониторинга 336 младенцев с CRMS/CFSPID (5,3 %) переведены в группу с подтвержденным диагнозом муковисцидоза. Пациенты данной группы отличались от пациентов с изначально поставленным диагнозом муковисцидоза мягким течением, более низкими показателями ИРТ, умеренной недостаточностью поджелудочной железы [44].

В группе из 50 человек у 41 зарегистрированы промежуточные показатели потового теста. Для уточнения диагноза проведены полное секвенирование гена CFTR с повторным обследованием в 1 год жизни. После обследования установлено подтверждение диагноза у 4 %, у 78 % – остался неубедительный диагноз [45].

При исследовании пациентов с генотипом F508del/5T;TG12 частота встречаемости подтвержденного диагноза составила 34,9 %, причем 23,3 % имели диагноз сразу, у 15 (11,6 %) в среднем через 6 лет прогрессировали симптомы МВ [46]. Примерно в такие же сроки – через 6 лет – 10 % случаев CFSPID прогрессировали до CF [47].

Таким образом, достижения в генетике CF и коргортные исследования CRMS/CFSPID предоставляют важную информацию для врачей и семей детей с CRMS/CFSPID относительно распространенности и исходов этого состояния. Большинство детей с CRMS/CFSPID имеют благоприятный прогноз, хотя существует небольшой потенциальный риск развития CF. Тем не менее, важны аспекты последующего наблюдения за детьми с CRMS/CFSPID, что поможет уточнить диагноз, а также рекомендации по ведению.

Информированность врачей может помочь обеспечить ясность в отношении наблюдения пациентов, а также возможности верификации диагноза CF.

**Литература / References**

1. Skov M, Baekvad-Hansen M, Hougaard DM, Skogstrand K, Lund AM, Pressler T, Olesen HV, Duno M. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55(2):549-555. DOI: 10.1002/ppul.24564
2. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180(9):2731-2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y
3. Boardman F, Clark 'We're kind of like genetic nomads': Parents' experiences of biographical disruption and uncertainty following in/conclusive results from newborn cystic fibrosis screening. *Social Science and Medicine*. 2022; 301:114972. DOI: 10.1016/j.socscimed.2022.114972
4. Özdemir A, Doğruel D. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Mersin Province: Yearly Assessment of the National Program. *Turkish Thoracic Journal*. 2020; 21(2):100-104. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.18187
5. Barben J, Southern Why Do We Screen Newborn Infants for Cystic Fibrosis? *International Journal of Neonatal Screening*. 2020; 6(3):56. DOI: 10.3390/ijns6030056
6. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C, Keenan K, Boland M, Reisman J, Bjornson C, Chilvers MA, van Wylick R, Kent S, Price A, Mateos-Corral D, Hughes D, Solomon M, Zuberbuhler P, Brusky J, Durie PR, Ratjen F, Gonska T. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):369. DOI: 10.1186/s12887-019-1756-4

7. Schlosser T, Fischer D, Büttner S, Blank V, Hoffmeister A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in patients with chronic pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(8):e28904. DOI: 10.1097/MD.00000000000028904
8. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell SJ, McColley S, Ooi CY, Proesmans M, Ren CL, Salinas D, Sands D, Sermet-Gaudelus I, Sommerburg O, Southern KW; European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(5):810-819. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.11.006
9. Barben J, Southern KW. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(6):617-22. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000314
10. Terlizzi V, Claut L, Tosco A, Colombo C, Raia V, Fabrizzi B, Lucarelli M, Angeloni A, Cimino G, Castaldo A, Marsiglio L, Timpano S, Cirilli N, Moroni L, Festini F, Piccinini P, Zavataro L, Bonomi P, Taccetti G, Southern KW, Padoan R. A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(5):828-834. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.03.015
11. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, Milla C, Munck A, Southern KW. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181S:S45-S51.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.066
12. Sinclair G, McMahon V, Schellenberg A, Nelson TN, Chilvers M, Vallance H. Performance of a Three-Tier (IRT-DNA-IRT) Cystic Fibrosis Screening Algorithm in British Columbia. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(2):46. DOI: 10.3390/ijns6020046
13. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181S:S4-S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
14. Sinha A, Southern KW. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *Breathe (Sheff)*. 2021;17(3):210088. DOI: 10.1183/20734735.0088-2021
15. Hatton A, Bergougnoux A, Zybert K, Chevalier B, Mesbahi M, Altéri JP, Walicka-Serzysko K, Postek M, Taulan-Cadars M, Edelman A, Hinzpeter A, Claustres M, Girodon E, Raynal C, Sermet-Gaudelus I, Sands D. Reclassifying inconclusive diagnosis after newborn screening for cystic fibrosis. Moving forward. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):448-455. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.12.010
16. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New England Journal Medicine*. 2011;365(18):1663-72. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185
17. Salinas DB, Peng YH, Horwich B, Wee CP, Frisbee E, Maarek JM. Image-based  $\beta$ -adrenergic sweat rate assay captures minimal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. *Pediatric Research*. 2020;87(1):137-145. DOI: 10.1038/s41390-019-0503-8
18. Januska MN, Marx L, Walker PA, Berdella MN, Langfelder-Schwind E. The CFTR variant profile of Hispanic patients with cystic fibrosis: Impact on access to effective screening, diagnosis, and personalized medicine. *Journal of Genetic Counseling*. 2020;29(4):607-615. DOI: 10.1002/jgc4.1271
19. Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, Nguyen-Khoa T, Aralica M, Simmonds NJ, De Wachter E; ECFS Diagnostic Network Working Group. Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):434-441. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.004
20. Barben J, Chudleigh J. Processing Newborn Bloodspot Screening Results for CF. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(2):25. DOI: 10.3390/ijns6020025
21. Ramalho AS, Boon M, Proesmans M, Vermeulen F, Carlon MS, Boeck K. Assays of CFTR Function In Vitro, Ex Vivo and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1437. DOI: 10.3390/ijms23031437
22. Krishnananthan T, Pao C. The implications and management of cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis patients. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019;31:21-24. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.02.009
23. Middleton PG, House HH. Measurement of airway ion transport assists the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2010;45(8):789-95. DOI: 10.1002/ppul.21253
24. Sands D. Transepithelial nasal potential difference (NPD) measurements in cystic fibrosis (CF). *Problemy Medycyny Wieku Rozwojowego*. 2013 Jan-Mar;17(1):13-7.

25. Bagheri-Hanson A, Nedwed S, Rueckes-Nilges C, Naehrlich L. Intestinal current measurement versus nasal potential difference measurements for diagnosis of cystic fibrosis: a case-control study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:156. DOI: 10.1186/1471-2466-14-156.
26. Wilschanski M, Yaakov Y, Omari I, Zaman M, Martin CR, Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E, Dasilva D, Sheth S, Uluer A, O'Sullivan BP, Freedman S. Comparison of Nasal Potential Difference and Intestinal Current Measurements as Surrogate Markers for CFTR Function. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;63(5):e92-e97. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001366
27. Silva IAL, Duarte A, Marson FAL, Centeio R, Doušová T, Kunzelmann K, Amaral MD. Assessment of Distinct Electrophysiological Parameters in Rectal Biopsies for the Choice of the Best Diagnosis/Prognosis Biomarkers for Cystic Fibrosis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:604580. DOI: 10.3389/fphys.2020.604580
28. Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld AV, Makartian-Gyulumyan L, Hansen G, Junge S, Müller C, Ringshausen FCC, Sauer-Heilborn A, Stanke F, Stolpe C, Tamm S, Welte T, Dittrich AM, Tümmler B. Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. *BMJ Open Respiratory Research*. 2020;7(1):e000736. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000736
29. Fernandez Elviro C, Blanchon S, Hoehnel S, Schumacher U, Sauty A, Brandenberg N, Regamey N. Diagnostic tools and CFTR functional assays in cystic fibrosis: utility and availability in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 2021;151:w20496. DOI: 10.4414/smw.2021.20496
30. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of Intestinal Current Measurement for Personalized Treatment of Patients with Cystic Fibrosis. *Personalized Medicine*. 2021;11(5):384. DOI: 10.3390/jpm11050384
31. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse médicale*. 2017;46 (6 Pt 2):e97-e108. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.04.010
32. Wine JJ. How the sweat gland reveals levels of CFTR activity. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):396-406. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.02.001
33. Reynaerts A, Vermeulen F, Mottais A, Gohy S, Lebecque P, Frédéric R, Vanbever R, Leal T. Needle-free iontophoresis-driven  $\beta$ -adrenergic sweat rate test. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):407-415. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.08.012
34. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(1):93-115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y
35. Gokdemir Y, Vatansever P, Karadag B, Seyrekel T, Baykan O, Bas Ikizoglu N, Ersu R, Karakoc F, Haklar G. Performance Evaluation of a New Coulometric Endpoint Method in Sweat Testing and Its Comparison With Classic Gibson&Cooke and Chloridometer Methods in Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:133. DOI: 10.3389/fped.2018.00133
36. Ginsburg D, Wee CP, Reyes MC, Brewington JJ, Salinas DB. When CFSPID becomes CF. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(1):e23-e27. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.06.012
37. Gonska T, Keenan K, Au J, Dupuis A, Chilvers MA, Burgess C, Bjornson C, Fairservice L, Brusky J, Kherani T, Jobber A, Kosteniuk L, Price A, Itterman J, Morgan L, Mateos-Corral D, Hughes D, Donnelly C, Smith MJ, Iqbal S, Arpin J, Reisman J, Hammel J, van Wylick R, Derynck M, Henderson N, Solomon M, Ratjen F. Outcomes of Cystic Fibrosis Screening-Positive Infants With Inconclusive Diagnosis at School Age. 2021;148(6):e2021051740. DOI: 10.1542/peds.2021-051740
38. Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, Sánchez-Malo MJ, Martín-de-Vicente C. Neonatal cystic fibrosis screening: Analysis and differences in immunoreactive trypsin levels in newborns with a positive screen. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2021;95(1):11-17. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.04.022
39. Pagan A, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Archives de Pédiatrie*. 2020;27 Suppl 1:eS25-eS29. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30047-6
40. Terlizzi V, Padoan R, Claut L, Colombo C, Fabrizzi B, Lucarelli M, Bruno SM, Castaldo A, Bonomi P, Taccetti G, Tosco A. CRMS/CFSPID Subjects Carrying D1152H CFTR Variant: Can the Second Variant Be a Predictor of Disease Development? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1080. DOI: 10.3390/diagnostics10121080
41. Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrézet MP, Couderc Kohen L, Weiss L, Wizla N, Vrielynck S, LLerena K, Le Bourgeois M, Deneuille E, Remus N, Nguyen-Khoa T, Raynal C, Roussey M, Girodon E. Recommandations pour la prise en charge et le suivi des nourrissons pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose n'a pu être conclu après dépistage néonatal [Management of infants whose diagnosis is inconclusive at neonatal screening for cystic fibrosis]. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(4):401-414. [In French]. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.01.019
42. Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrézet MP, Couderc Kohen L, Weiss L, Wizla N, Vrielynck S, LLerena K, Le Bourgeois M, Deneuille E, Remus N, Nguyen-Khoa T, Raynal C, Roussey M, Girodon E. Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(12):e1-e14. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.07.015
43. Kilinc AA, Alishbayli G, Taner HE, Cokugras FC, Cokugras H. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance receptor-related disease. *Pediatrics International*. 2020;62(5):629-633. DOI: 10.1111/ped.14173



44. Nayir Buyuksahin H, Emiralioglu N, Ozsezen B, Ademhan Tural D, Sunman B, Guzelkas I, Tezel B, Dayangaç Erden D, Yalçın E, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N. Cystic fibrosis newborn screening: Five-year experience from a tertiary care center. *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(2):403-410. DOI: 10.1002/ppul.25778

45. Terlizzi V, Claut L, Colombo C, Tosco A, Castaldo A, Fabrizzi B, Lucarelli M, Cimino G, Carducci C, Dolce D, Biffi A, Bonomi P, Timpano S, Padoan R. Outcomes of early repeat sweat testing in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/CF screen-positive, inconclusive diagnosis. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(12):3785-3791. DOI: 10.1002/ppul.25683

46. Tosco A, Castaldo A, Colombo C, Claut L, Carnovale V, Iacotucci P, Lucarelli M, Cimino G, Fabrizzi B, Caporelli N, Majo F, Ciciriello F, Padoan R, Poli P, Taccetti G, Centrone C, Casciaro R, Castellani C, Salvatore D, Colangelo C, Bonomi P, Castaldo G, Terlizzi V. Clinical outcomes of a large cohort of individuals with the F508del/5T;TG12 CFTR genotype. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;S1569-1993(22)00109-6. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.04.020

47. Terlizzi V, Mergni G, Buzzetti R, Centrone C, Zavataro L, Braggion C. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(4):484-490. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.04.002

### Сведения об авторах

Потапова Наталья Леонидовна, д.м.н., Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: nataliapotap@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

Марковская Анжелика Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(914)3651683; e-mail: anzhelika\_petrova\_1992@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

### Author information

Natalya L. Potapova, Dr. Med. Sci., Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: nataliapotap@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

Anzhelika I. Markovskaya, Cand. Med. Sci., assistant of the Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)3651683; e-mail: anzhelika\_petrova\_1992@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

Дата поступления 30.06.2022

Дата рецензирования 09.08.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 30 June 2022

Revision Received 09 August 2022

Accepted 14 February 2023

© БУЙЛОВА Е. В., КОТОВЩИКОВА Е. Ф., МАЛЬЦЕВА И. В., ЛОМАКИНА Н. А.

УДК 616.831-005:616-018.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-25-35

## Проблема дисциркуляций в вертебробазиллярном бассейне, ассоциированная с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани: обзор литературы

Е. В. Буйлова<sup>1,2</sup>, Е. Ф. Котовщикова<sup>1,2</sup>, И. В. Мальцева<sup>1</sup>, Н. А. Ломакина<sup>1</sup><sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация<sup>2</sup> Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, Барнаул 656050, Российская Федерация

**Резюме.** Представлены сведения о наиболее частых изменениях в шейном отделе позвоночника (ШОП), создающие предпосылки для недостаточности кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Основанием для литературного обзора послужило широкая распространенность признаков НДСТ, выраженность некоторых из них многие исследователи используют как диагностические критерии костно-связочных дисплазий ШОП. Для анализа литературных данных использовались научные публикации за последние 5-10 лет из баз данных eLIBRARY и MEDLINE с поиском по ключевым словам – недифференцированная дисплазия соединительной ткани, фенотип, экстравазальные факторы, шейный отдел позвоночника, позвоночные артерии, вертебробазиллярная недостаточность.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, экстравазальные факторы, шейный отдел позвоночника, позвоночные артерии, вертебробазиллярная недостаточность.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Буйлова ЕВ, Котовщикова ЕФ, Мальцева ИВ, Ломакина НА. Проблема дисциркуляций в вертебробазиллярном бассейне, ассоциированная с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани: обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):25-35. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-25-35

## The problem of discirculation in the posterior blood circulation associated with undifferentiated form of connective tissue dysplasia: a literature review

E. V. Buylova<sup>1,2</sup>, E. F. Kotovschikova<sup>1,2</sup>, I. V. Maltseva<sup>1</sup>, N. A. Lomakina<sup>1</sup><sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation<sup>2</sup> Regional Clinical Emergency Hospital №2, Barnaul 656050, Russian Federation

**Abstract.** The article presents information about the most frequent changes in the cervical spine (CS), preconditioning circulatory failure in the posterior blood circulation in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). The basis for this literature review was the wide prevalence of signs of UCTD, the severity of some of them is used by many researchers as diagnostic criteria for osteoligamentous dysplasia of the CS. To analyse the literature data, scientific publications over the past 5-10 years from the eLIBRARY and MEDLINE databases were used with keyword search: “undifferentiated connective tissue dysplasia”, “phenotype”, “extravasal factors”, “cervical spine”, “vertebral arteries” and “vertebrobasilar insufficiency”.

**Key words:** connective tissue dysplasia, extravasal factors, cervical spine, vertebral arteries, vertebrobasilar insufficiency.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Buylova EV, Kotovschikova EF, Maltseva IV, Lomakina NA. The problem of discirculation in the posterior blood circulation associated with undifferentiated form of connective tissue dysplasia: a literature review. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):25-35. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-25-35

### Введение

Недифференцированная форма дисплазии соединительной ткани (НДСТ) – это состояние полигенной и многофакторной природы с обширным полиморфизмом клинических проявлений, обусловленных недостаточностью соединительной ткани многих органов и систем, что является основой для формирования различных заболеваний, а тенденция к прогрессированию повышает вероятность хронизации процесса и развития осложнений уже в молодом возрасте [1, 2, 3, 4, 5]. Так, среди причин ранней инвалидизации и преждевременной смертности особое место занимает нарушение мозгового кровообращения

в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) [6, 7]. Согласно клиническим рекомендациям по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых (2021), можно выделить следующие разновидности патологии артериальной системы ВББ: атеросклеротическое поражение позвоночных и базилярной артерий, диссекция позвоночных артерий, васкулиты артерий ВББ, врожденная аномалия строения и патологическая извитость позвоночных артерий, их фибромускулярная дисплазия, экстравазальное сдавление экстракраниальных отделов позвоночных артерий [7]. Гемодинамические нарушения в ВББ являются довольно распространенной патологией

не только у лиц пожилого возраста, но и у молодых, на долю которой приходится около 25% всех ишемических инсультов и около 70% всех преходящих ишемических атак. При этом более 60% случаев вертебрально-базилярной недостаточности связано с гемодинамическими нарушениями в экстракраниальных отделах позвоночных артерий [8, 9, 10].

Отмечено, что дисциркуляции в ВББ у лиц с НДСТ, преимущественно, обусловлены патологией шейного отдела позвоночника (ШОП) в различных вариациях (нестабильность ШОП, подвывихи позвонков, седловидная гиперплазия атланта, аномалия Киммерли и другие) с вертеброгенным воздействием на позвоночные артерии и их периартериальное симпатическое сплетение, в связи с чем актуальность данной проблемы очевидна [9, 11].

Целью данного обзора были поиск отечественных публикаций и анализ результатов научных исследований посвященных наиболее распространенным признакам НДСТ создающим предпосылки для формирования дисциркуляций в ВББ.

Поиск осуществлялся, преимущественно, отечественных публикаций в базах данных eLIBRARY, MEDLINE за период с 2003 г., с упором на последние 5 лет, по ключевым словам – недифференцированная дисплазия соединительной ткани, фенотип, экстравазальные факторы, шейный отдел позвоночника, позвоночные артерии, вертебробазилярная недостаточность. Из найденных источников в литературный обзор были включены 53 публикации.

#### *Краткие сведения о дисплазии соединительной ткани*

На сегодняшний день в сфере пристального внимания исследователей и практикующих врачей различных специальностей, ввиду широкой распространенности составляющих признаков и склонности к прогрессированию, остается одна из социально значимых, и обсуждаемых проблем в медицине – дисплазия соединительной ткани (ДСТ). В основе ДСТ лежит врожденное нарушение синтеза белков соединительной ткани, в частности, коллагена, которое приводит к отклонениям от нормального развития во многих органах, и тканях, нарушению их функционирования. Полисистемность поражения обусловлено широким присутствием соединительной ткани в организме [4, 5, 12, 13]. Таким образом, дисморфогенез, несомненно, является неблагоприятным фоном для формирования различных соматических заболеваний.

ДСТ характеризуется полисиндромностью проявлений и полисистемностью поражения различных органов и систем. Эти факторы могут затруднять постановку диагноза при первичном обращении пациента, поэтому для верификации требуется внимательное

изучение семейного анамнеза, симптомокомплексов и результатов дополнительных исследований [4, 5, 12, 13, 14]. Кроме того, различные сочетания фенотипических проявлений ДСТ, наблюдающиеся у пациентов, сходство и совпадение некоторых признаков с симптомами другого заболевания, отсутствие надежных критериев диагностики, позволяющих определить степень выраженности функциональных расстройств, и их клиническую значимость, создают проблему установления причинно-следственной связи между симптомами и не позволяют свести полученные данные к окончательному диагнозу [5, 13, 14]. Такие обстоятельства не исключают наличие взаимосвязи обнаруженных патологических состояний с диспластикозависимыми изменениями, свойственными синдрому ДСТ, «...как системного генетически детерминированного, прогрессивно протекающего процесса, формирующего многообразие клинических проявлений» (В.М. Яковлев, 2008) [15].

До настоящего времени в научно-практических кругах России ДСТ подразделяют на две формы: наследственные нарушения соединительной ткани (дифференцированные формы, ННСТ) и собственно дисплазии соединительной ткани (недифференцированные формы, НДСТ) [4, 5, 12, 14]. Понятия о данных патологических состояниях были сформулированы и согласованы в проекте Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей (алгоритмы диагностики, тактика ведения), 2014», где ННСТ «...характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях – верифицированным молекулярным диагнозом.», а НДСТ «...характеризуется многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии нередко с прогрессивным течением, не укладывающейся ни в одно из известных моногенных заболеваний СТ.» [3].

Распространенность ННСТ невелика и в МКБ 10 они имеют свои коды [1, 5, 16]. Наоборот, НДСТ по частоте встречаемости отдельных фенотипов в практической медицине составляет наибольшую группу, что обусловлено разнообразием клинических проявлений и зависит от возраста, и пола пациентов [1, 5, 12, 16]. По данным авторов, увеличение числа фенотипических проявлений приходится на период максимального роста и развития человека, то есть пубертатный период, причем с наибольшей выраженностью у девушек. Кроме того, нестабильное психоэмоциональное состояние в этом возрасте может влиять на усиление полиорганных субъективных проявлений [5, 12, 16, 17, 18, 19]. А вот у лиц старше 35 лет выявление новых признаков наименьшее, но основными трудностями

этого периода являются проблемы прогрессирования диспластикозависимых проявлений, высокую вероятность формирования прогностически значимых соматических заболеваний и их осложнения [1, 5, 12, 16]. В структуре диагноза рекомендуется НДСТ указывать как фоновое заболевание, ввиду отсутствия определенной четкой клинической симптоматики, а в формулировке основного заболевания необходимо указывать все ведущие клинические проявления, имеющие свое место в МКБ 10 [1, 16].

В разных литературных источниках информация о частоте встречаемости НДСТ расходится. Такой разброс данных связан с отсутствием четких, доступных для клинициста и согласованных между экспертами алгоритмов по диагностике ДСТ, разрешение данной ситуации позволило бы избежать ошибочных заключений при постановке диагноза, несвоевременных и неверных лечебных мероприятий по ведению данных больных [4, 20, 21].

По данным авторов у лиц подросткового возраста с НДСТ преобладали патологии со стороны опорно-двигательной системы (сколиоз, долихостеномия, арахнодактилия, плоскостопие, гипермобильность суставов), кожи (тонкая просвечивающая кожа, повышенная растяжимость кожи), нервной системы (синдром вегетативной дисфункции), сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка), органов пищеварения (дискинезия желчевыводящих путей, холецистит, гастроэзофагеальный рефлюкс), офтальмологические проявления (миопия) [5, 17, 22, 23]. Кроме того выявлено, что чем больший набор внешних фенотипических проявлений выявлялся у индивидуума, тем большую клиническую значимость это имело [4, 13, 22, 23, 24, 25]. Так, Г.Ю. Калаева с соавт. (2014) при обследовании детей в возрасте от 10 до 14 лет с НДСТ установили, что комбинация гипермобильности суставов, гиперэластичности кожи, арахнодактилии, голубых склер и тонких волос увеличивает вероятность развития сколиоза, плоскостопия, миопии, вегетососудистой дистонии и дискинезии желчевыводящих путей. При этом, наличие лишь гипермобильности суставов в 4,6 % повышает риск развития сколиоза. А сочетание сколиоза и плоскостопия, дискинезия желчевыводящих путей и нефроптоза, а также миопия выявляется только у детей с выраженной ДСТ [25].

#### *Гипермобильность суставов как один из наиболее неблагоприятных проявлений ДСТ*

Среди широкого многообразия клинических проявлений ДСТ одним из ранних и распространенных признаков является суставная гипермобильность [4, 5, 22, 26]. Гипермобильность суставов – это избыточная подвижность суставов, в одном или нескольких,

превышающая норму [3, 26, 27, 28]. Избыточная подвижность суставов может быть физиологической и привычной для пациентов детского возраста, что обусловлено «незрелостью» соединительной ткани [29]. Поэтому на сегодня у исследователей существует неясность относительно использования бальной шкалы Бейтона для оценки степени выраженности суставной гипермобильности в отдельные периоды у детей, предназначенной для взрослой категории пациентов [27].

Некоторые авторы предлагают использовать для диагностики гипермобильности суставов в детском возрасте дополнительные диагностические критерии [27, 30]. Так, вариантом оценки гипермобильности суставов у детей, при минимальной сумме баллов – 4, И.А. Викторова и Д.С. Киселева (2013) предлагали к критериям Бейтона – пассивное разгибание мизинца кисти  $>90^\circ$ , переразгибание в локтевом суставе  $>10^\circ$ , переразгибание в коленном суставе  $>10^\circ$ , добавить:

1. приведение большого пальца кисти к предплечью при пассивном сгибании в лучезапястном суставе, при этом тест считается положительным, если промежуток между большим пальцем кисти и предплечьем составляет  $\leq 2$  см или сгибание в лучезапястном суставе  $>90^\circ$ ;
2. внешняя ротация плеча  $>90^\circ$ ;
3. касание стопой наружной поверхности бедра при сгибании коленного сустава;
4. гиперлордоз поясничного отдела позвоночника в положении стоя с расслаблением мышц; усиление кифоза в положении сидя. Согласно проведенным И.А. Викторовой и соавт. исследованиям было установлено, что разгибание мизинца кисти более  $90^\circ$ , переразгибание в локтевом суставе более  $10^\circ$ , переразгибание в коленном суставе более  $10^\circ$  и сгибание в лучезапястном суставе более  $90^\circ$  с одинаковой частотой наблюдались у пациентов в возрасте 3-17 лет и 18-30 лет, в связи с чем может рассматриваться как показатель суставной гипермобильности у детей [27].

Гипермобильность суставов может быть проявлением ННСТ, например, при синдроме Элерса-Данло, марфаноидной гипермобильности суставов, семейной нестабильности суставов и других или же еще чаще является одним из признаков НДСТ [3, 22, 26, 27]. Когда вследствие своей «несостоятельности» соединительнотканые структуры двигательного аппарата не выдерживают продолжительных физических нагрузок, особенно в периоды активного, неравномерного роста и развития организма детей [29, 30, 31, 32]. В свою очередь снижение механической прочности и увеличение растяжимости диспластически измененной соединительной ткани суставно-связочного

аппарата приводит к прогрессирующему нарушению функционирования с развитием подвывихов и вывихов суставов, смещений позвонков, воспалений, и дегенеративно-дистрофических изменений в суставах у взрослых [16, 26, 29].

Так, по данным Н.С. Рожковой с соавт. (2021), при оценке гипермобильности суставов у лиц в возрасте 17-35 лет по критериям Бейтона, её частота составила 38 % [24].

В исследовании И.И. Ивановой с соавт. (2014) распространенность гипермобильности суставов у детей с НДСТ в возрасте 6-8 лет составляла 62,4 %, в 12-14 лет – 32,4 %, в 15-17 лет – 18,8 %. У 39,4 % школьников суставная гипермобильность сопровождалась жалобами на боли в суставах, что расценивалось как синдром гипермобильности суставов – диагностируется, когда суставная гипермобильность сочетается с такими симптомами, как артралгии, проявления вегетативной дисфункции, подвывихи и вывихи суставов, и другие [33].

Согласно данным Г.Ю. Калаевой с соавт. (2014), частота сочетания избыточной подвижности суставов и соответствующей клинической симптоматики составила 33,3 % у детей с НДСТ в возрасте 10-14 лет [25].

С.В. Реевой с соавт. (2018) в диагностике синдрома гипермобильности суставов у лиц молодого возраста использовали Брайтонские критерии, включающие суставные и внесуставные проявления ДСТ, ввиду их распространенности и степени выраженности. Согласно данным критериям синдром гипермобильности суставов был обнаружен у 45 % пациентов с НДСТ [34].

Важно отметить, что для диагностики синдрома гипермобильности суставов у детей не используются Брайтонские критерии, ввиду присутствия физиологической избыточной подвижности суставов, сложностей выявления мышечно-суставных симптомов и выраженности ассоциированных проявлений дисморфогенеза [30]. Данные диагностические критерии синдрома гипермобильности суставов включают большие критерии:

1. на момент осмотра или в прошлом, счет по шкале Бейтона 4 и более из 9 баллов;
2. артралгии более 3 месяцев в 4 и более суставах. И малые критерии, к которым относятся:
  1. счет по шкале Бейтона 1-3 из 9 баллов, для лиц старше 50 лет - 0-2 балла;
  2. артралгии в 1-3 суставах или люмбалгии более 3 месяцев, наличие спондилолиза, спондилолистеза;
  3. вывихи/подвывихи в более чем 1 суставе или повторные вывихи в 1 суставе;
  4. периартикулярное поражение более 2 локализаций (теносиновит, бурсит и другие);

5. марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост >1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела <0,83, арахнодактилия);
6. изменения кожи: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы;
7. глазные признаки: нависающие веки или миопия;
8. варикозные вены или грыжи, или опущение матки/прямой кишки. Диагноз синдрома гипермобильности суставов правомочен при наличии 2 больших критериев, или 1 большого и 2 малых критериев, или 4 малых критериев [16].

Вместе с тем, авторы в своих работах указывают, что избыточная подвижность суставов достоверно чаще встречается у лиц женского пола всех возрастных групп и с возрастом степень ее выраженности снижается [4, 17, 22, 28, 30]. Однако некоторые проявления гипермобильности могут сохраняться с прогрессирующим нарушением функции вовлеченных суставов, поэтому пациентов с генерализованной формой суставной гипермобильности относят к группе высокого риска по формированию дегенеративных артропатий и деформаций позвоночника, что влечет к ограничению трудоспособности в молодом возрасте [16, 26, 27, 29, 30, 35].

#### *Распространенность костно-связочных дисплазий*

Основу опорно-двигательного аппарата составляет позвоночный столб, являющийся гибкой и эластичной структурой, которой свойственны мобильность (подвижность) и стабильность (устойчивость). Наибольшей подвижностью обладает ШОП, который позволяет совершать разнообразные движения головой. Стабильность позвоночника способствует поддерживать особое соотношение между позвонками, препятствующее их смещению и деформациям в двигательных сегментах. Данные свойства обеспечивают позвонки, межпозвоночные диски, суставы, мышечно-связочные структуры [36, 37]. Диспластикозависимые изменения соединительной ткани связочного аппарата позвоночника являются одной из наиболее частых причин обуславливающих формирование его нестабильности, что рассматривается как один из критериев диагностики синдрома гипермобильности суставов [22, 29, 30, 38, 39, 40, 41]. Так, по данным И.М. Курбановой с соавт. (2021), при обследовании 109 детей 6-15 лет с синдромом гипермобильности суставов, у 64,2 % (2/3 случаев) наблюдалась нестабильность позвонков, непосредственно связанная с данным синдромом, как проявлением системной ДСТ [29]. А фенотипическими маркерами гипермобильного синдрома, по данным Э.Э. Ибрагимовой (2018), могут служить сочетание

пороков развития сердца, деформации грудной клетки и спины, длинного туловища и арахнодактилии, стрий, плоскостопия [22].

Под нестабильность позвоночника подразумевают смещение позвонков относительно друг друга, что способствует развитию дегенеративно-дистрофических изменений в межпозвоночных дисках и компрессии расположенных внутри элементов – спинного мозга, нервных корешков, кровеносных сосудов [29, 37, 41, 42, 43].

Клиническая симптоматика может носить разнообразный характер и выраженность, что зависит, прежде всего, от локализации нестабильности в двигательном сегменте позвоночника. Так, одним из проявлений нестабильности ШОП является возникновение гемодинамических нарушений в позвоночных артериях и как следствие – дисциркуляции в ВББ [29, 37, 41, 44, 45].

Распространенность нестабильности ШОП, согласно результатам исследования Т.И. Кадуриной с соавт. (2013), в сочетании с вертебрально-базилярной недостаточностью у детей с гипермобильным синдромом составляла 36,5 % [30].

По результатам исследования В.Г. Арсентьева (2011), нестабильность ШОП была обнаружена у 46,2 % детей с ДСТ в возрасте от 4 до 17 лет, у 64 % выявлено нарушение кровотока по позвоночным артериям, у 34 % – нарушение венозного оттока по яремным венам. Среди других костно-связочных дисплазий ШОП были: нарушение статики ШОП по типу кифоза и сколиоза – 40,4 %, подвывих С1С2 – 25 %, гипоплазия зубовидного отростка С2 – 11,5 %, аномалия Киммерли – 9,6 % и другие [44].

Согласно данным М.Е. Виндерлих с соавт. (2022), при обследовании 146 детей в возрасте 5-16 лет были выявлены различные костно-связочные дисплазии ШОП, среди которых наиболее частыми были связочные, в частности, нестабильность ШОП наблюдалась у 44,5 % детей, увеличение щели в суставе Крювелье – 17 %, ассиметричное расположение боковых масс атланта – 14,4 %, кифотическая деформация с нарушением статики в ШОП – 6,8 % и другие. Вертеброгенное воздействие на позвоночные артерии обнаружено у 33,6 %, у 19,2 % – экстравазальное сдавление позвоночных артерий, а у 26,7 % – затруднение венозного оттока из паравертебральных венозных сплетений. При этом нестабильность ШОП встречалась у девочек в 1,9 раз чаще [41].

А.И. Кравченко с соавт. (2020) анализируя результаты обследования и наблюдения 162 детей в возрасте 7-17 лет с НДСТ и нестабильностью ШОП у 78,3 % выявил признаки нарушения кровенаполнения позвоночных артерий, у 13,3 % – экстравазальная компрессия позвоночных артерий, у 61,4 % – застойные

нарушения кровообращения. При этом наиболее выраженные клинические симптомы наблюдались у пациентов с наличием сопутствующих нестабильности костных дисплазий ШОП (седловидная гиперплазия атланта, аномалия Киммерли, незаращение дуги атланта и другие) и сосудистых аномалий (гипоплазия, патологическая извитость одной из позвоночных артерий и другие), которые встречались реже. Обнаружено, что с ростом ребенка развивались дегенеративно-дистрофические изменения в ШОП, которые способствовали сдавлению сосудисто-нервных структур [11].

Наряду с патологией ШОП, у пациентов были выявлены многочисленные внешние и висцеральные признаки НДСТ. Наибольшего внимания заслуживали: гипермобильность суставов – наиболее распространенный признак, деформация отделов позвоночника и грудной клетки, патология стопы, верхних и нижних конечностей, астеническое телосложение, гиперэластичность кожи, патология органов зрения [11, 45]. Определена взаимосвязь между количеством, а также выраженностью фенотипических признаков и частотой изменений в ШОП [11, 40]. Например, А.И. Кравченко с соавт. (2020) установил, что при выраженной степени НДСТ частота встречаемости дистрофических изменений в межпозвоночных дисках ШОП составляет 81,1 %, а аномалий позвонков увеличивается в 5 раз [11]. Поэтому данные фенотипические признаки, по мнению исследователей, могут служить критериями диагностики нестабильности ШОП [11, 40].

Отмечено, что длительные статические нагрузки, сопровождающиеся вынужденным сгибанием или разгибанием, способствуют формированию нестабильности ШОП. Так, например, компьютеризация всех сфер жизни современного человека, создает условие для продолжительной гиподинамии и фиксации с вынужденным положением головы и напряжением шеи, что увеличивает нагрузку на диспластически измененный связочный аппарат ШОП с развитием его нестабильности и создает предпосылки для цереброваскулярных заболеваний [11, 31, 32, 39, 42, 46].

Таким образом, нестабильность ШОП ассоциированная с НДСТ является наиболее частой, но не единственной причиной вертеброгенного воздействия на позвоночные артерии, реже в сочетании с аномалиями развития последних, которая у детей дошкольного возраста проявляется признаками вегетососудистой дистонии, а к подростковому периоду – цефалгиями. Реже встречаются – головокружение, боль в надплечьях, дискомфорт и хруст при движениях головой [11, 40, 41, 45].

Так, по данным исследования Л.С. Намазовой-Барнановой с соавт. (2013), у 127 пациентов 5-18 лет

с головными болями, головокружениями, болями в шее, утомляемостью и диспластической нестабильностью ШОП в более чем 90 % были выявлены признаки вертеброгенного воздействия на позвоночные артерии [45].

А.И. Кравченко с соавт. (2020) в своем исследовании у 80,4 % детей наблюдали общую слабость, у 72,2 % – быструю утомляемость, у 83,4 % – головную боль, у 56,4 % головокружение, реже другие симптомы [11].

А в исследовании М.Е. Виндерлих с соавт. (2022) у 58,9 % основными жалобами были головные боли, боли в шее, головокружение и нарушение внимания [41].

#### *Патогенетические механизмы дисциркуляций в ВББ*

Наличие диспластической патологии ШОП (нестабильность ШОП, подвывихи позвонков, аномалия Киммерли и другие) создает предпосылки для развития дисциркуляций в сосудах ВББ посредством механического воздействия на экстракраниальные отделы позвоночных артерий и их периадвертиальное симпатическое сплетение [6, 8, 45, 47, 49]. Вследствие данных факторов возникает компрессия позвоночных артерий или рефлекторные явления спазма последних и их внутричерепных ветвей с развитием преходящей или стойкой ишемией в ВББ [6, 8, 45, 47, 48]. Развитие данного состояния связано с особенностями анатомо-топографического положения позвоночных артерий, экстракраниальные отделы которых проходят через отверстия в поперечных отростках шейных позвонков, далее через большое затылочное отверстие вступает в полость черепа где сливаются в непарную базилярную артерию и так вместе они образуют ВББ, который обеспечивает кровью различные в функциональном отношении структуры головного мозга (шейный отдел спинного мозга, структуры мозгового ствола, внутреннее ухо, мозжечок, часть зрительного бугра, гипоталамуса, затылочных, теменных и медиобазальных отделов височных долей), отсюда соответствующая неврологическая симптоматика в различных сочетаниях, при нарушении кровоснабжения последних [6, 7, 8, 9, 10, 47, 49]. Как указывает Н.В. Верещагин (2003), в 80 % случаев недостаточность кровообращения в ВББ проявляется преходящими зрительными и глазодвигательными расстройствами; нарушениями статики и координации движения, с наличием не менее двух признаков [9]. Таким образом, недостаточность кровообращения в ВББ сводится к факторам, влияющим на дисциркуляцию в позвоночных артериях, объединенных таким понятием, как «синдром позвоночной артерии» [8, 9, 48].

Ряд исследователей указывают, что при патологии ШОП в патологический процесс вовлекается как

артериальная, так и венозная система, но количество публикаций посвященных венозным дисциркуляциям при недостаточности в ВББ, в доступной нам литературе, оказалось весьма ограниченным [47, 50].

#### **Заключение**

Изучение литературы по вопросам дисциркуляций в ВББ ассоциированных с НДСТ показало, что данная проблема представляет клинический интерес в связи с разнообразием составляющих симптомокомплексов, широкой распространенностью соединительнотканых дисплазий ШОП, которые создают предпосылки для нарушения церебральной гемодинамики. Одной из наиболее частых патологий ШОП является его нестабильность с заметной тенденцией к росту за последние годы у детей и лиц молодого, и трудоспособного возраста. Исследователи считают, что в некоторой степени это связано с влиянием длительных статических нагрузок в положении сидя (вынужденное положение при работе за компьютером, в ходе школьных занятий и другие) [11, 42, 47]. Данный фактор не только способствует формированию нестабильности ШОП, но и является одним из дополнительных провоцирующих факторов развития острой вертебрально-базилярной недостаточности [47].

Диагностика причинных факторов нарушений гемодинамики в вертебробазиллярном бассейне основывается на рентгенографии, которая позволяет в поликлинических условиях заподозрить патологию ШОП. А более детальное исследование (реоэнцефалография, ультразвуковая доплерография сосудов шеи с «поворотными» пробами, транскраниальная доплерография в комплексе с МРТ головного мозга в ангиографическом режиме и другие) позволяет выявить сосудистые нарушения, например, гипертонус сосудов, неустойчивый сосудистый тонус с тенденцией к гиперспазму, повышение периферического сосудистого сопротивления с затрудненным венозным оттоком из полости черепа, асимметрией кровенаполнения, признаками извитости сосудов [6, 9, 36, 37, 38, 49, 51, 52].

Вместе с тем присутствие гемореологических изменений, которые вносят дополнительный вклад в прогрессирование недостаточности кровообращения в системе ВББ, требует обязательного проведения специальных лабораторных исследований [7, 9, 53].

Недооценка воздействий экстравазальных факторов на церебральную гемодинамику приводит к несвоевременной диагностике патологии ШОП и пациенты остаются без должного внимания. Учитывая, что у детей клинические проявления минимальны и носят кратковременный характер, ввиду длительных компенсаторных возможностей мозгового кровотока в этом возрасте, которые часто рассматриваются

как дисфункция вегетативной нервной системы (9, 47, 49). Особое внимание, очевидно, необходимо уделять характерным фенотипическим признакам НДСТ (генерализованная гипермобильность суставов, деформация позвоночника, плоскостопие и другие), степень выраженности которых в разы увеличивает вероятность диагностирования костно-связочных дисплазий ШОП и, таким образом, могут использоваться в ранней диагностике данной патологии и, соответственно, латентных нарушений кровообращения в бассейне позвоночных артерий. У подростков и лиц молодого возраста возрастает нагрузка на позвоночник, появляется упорная неврологическая симптоматика в виде цервикогенных головных болей, а развитие дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике способствуют развитию серьезных сосудистых осложнений, которые ведут к стойкой утрате трудоспособности и ранней инвалидизации.

Безусловно, разнообразие признаков НДСТ и полисимптомность клинических проявлений связанных с нарушением кровообращения в сосудах ВББ может затруднять их первичную диагностику. Тем не менее, своевременный, хорошо организованный диагностический поиск патогенетических факторов, ассоциированных с НДСТ, позволяет определить потенциальную группу риска по развитию нарушений гемодинамики в ВББ и обосновать тактику ведения таких пациентов, направленную на предупреждение развития сосудистых катастроф в молодом возрасте.

### Литература / References

1. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;7(33):50 с. [Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical guidelines). *Therapy*. 2019;7(33):50 p. (In Russian)] DOI: 10.18565/Therapy.2019;7[33]:9-42
2. Наднациональные (международные) рекомендации по структурным аномалиям сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1,2):272-316. [Supranational (international) guidelines for structural heart anomalies. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1,2):272-316. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2018/13040
3. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей (алгоритмы диагностики, тактика ведения). Проект Российских рекомендаций. *Педиатрия*. 2014;93(5) (Приложение 1):39 с. [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children (diagnostic algorithms, management tactics). Draft Russian recommendations. *Pediatrics*. 2014; 93(5) (Annex 1): 39 p. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2015.10001

4. Аверьянова НИ, Коломеец НЮ, Семерикова АИ, Старкова АИ. Внешние недифференцированные дисплазии соединительной ткани у младших школьников. Современные проблемы науки и образования. 2020;4. Ссылка активна на 02.01.2023. [Averyanova NI, Kolomeets NY, Semerikova AI, Starkova AI. External undifferentiated connective tissue dysplasia in younger schoolchildren. *Modern problems of science and education*. 2020;4. Accessed January 02, 2023. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.30050

5. Захарова ИН, Творогова ТМ, Соловьева ЕА, Степурина ЛЛ, Воробьева АС. Дисплазия соединительной ткани: факторы риска остеопении у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2020;(1):30-40. [Zakharova IN, Tvorogova TM, Solovieva EA, Stepurina LL, Vorobieva AS. Connective tissue dysplasia: risk factors for osteopenia in children and adolescents. *Medical Advice*. 2020;(1):30-40. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-30-40

6. Гусева ЕИ, Коновалова АН, Гехт АБ. Неврология: национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 688с. [Guseva EI, Konovalova AN, Gecht AB. Neurology. National guide. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 688 p. (In Russian)]

7. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022;215 с. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. *Clinical guidelines*. 2022;215 p. (In Russian)]

8. Карнеев АН, Амелина ИП. Экстравазальные факторы недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной артериальной системе. *Трудный пациент*. 2019;17(4):23-29. [Karneevev AN, Amelina IP. Extravasal factors of circulatory failure in the vertebrobasilar arterial system. *Difficult Patient*. 2019;17(4):23-29. (In Russian)] DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10026

9. Верещагин НВ. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе. *Consillium Medicum*. 2003;5(2):56-60. [Vereshchagin NV. Circulatory failure in the vertebrobasilar system. *Consillium Medicum*. 2003;5(2):56-60. (In Russian)]

10. Максимова МЮ, Пирадов МА. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы. *Русский медицинский журнал*. 2018;7:4-8. [Maksimova MJ, Piradov MA. Syndrome of insufficiency of blood flow in the arteries of the vertebrobasilar system. *Russian Medical Journal*. 2018;(7):4-8. (In Russian)]

11. Кравченко АИ, Золотухин СЕ, Шпаченко НН, Кривенко СН. Диспластическая нестабильность шейного отдела позвоночника у детей. *Травматология, ортопедия и военная медицина*. 2020;(4):59-67. [Kravchenko AI, Zolotukhin SE, Shpachenko NN, Krivenko SN. Dysplastic instability of the cervical spine in children. *Traumatology, Orthopedics and Military Medicine*. 2020;(4):59-67. (In Russian)]



12. Золото ЕВ. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине. *Университетская клиника*. 2018;4(29):109-116. [Gold EV. Connective tissue dysplasia is a problem in modern medicine. *University Clinic*. 2018;4(29):109-116. (In Russian)] DOI: 10.26435/uc.voi4(29).252

13. Смирнова ТЛ, Герасимова ЛИ. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Доктор. Ру*. 2018;8(152):40-44. [Smirnova TL, Gerasimova LI. Features of clinical manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):40-44. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44

14. Мешков АН, Калугина ЕВ, Киселева АВ, Жарикова АА, Дивашук МГ, Скрико ОП, Ефимова ИА, Покровская МС, Ершова АИ, Драпкина ОМ. Генетический скрининг в семье пациента с синдромом дисплазии соединительной ткани и новым патогенным вариантом гена FBN1. *Практическая медицина*. 2020;23(2):109-116. [Meshkov AN, Kalugina EV, Kiseleva AV, Zharikova AA, Divashuk MG, Skriko OP, Efimova IA, Pokrovskaya MS, Ershova AI, Drapkina OM. Genetic screening in the family of a patient with connective tissue dysplasia syndrome and a new pathogenic variant of the FBN1 gene. *Practical Medicine*. 2020;23(2):109-116. (In Russian)] DOI: 10.17116/profmed202023021109

15. Яковлев ВМ. Современное состояние и перспективы развития проблемы наследственной дисплазии соединительной ткани: мнение клинициста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):5-7. [Yakovlev VM. Current state and development prospects of the problem of hereditary connective tissue dysplasia: the opinion of a clinician. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2008;(2):5-7. (In Russian)]

16. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1,2):137-210. [Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1,2):137-210 (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037

17. Трушина ОВ, Орлова ВС, Калашникова ИВ. Физическое развитие и соматический фон девушек подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2018;41(1):36-45. [Trushina OV, Orlova VS, Kalashnikova IV. Physical development and somatic background of adolescent girls

suffering from dysmenorrhea combined with connective tissue dysplasia. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2018;41(1):36-45. (In Russian)] DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-36-45

18. Эверт ЛС, Потупчик ТВ, Реушева СВ, Гришкевич НЮ, Зайцева ОИ, Боброва ЕИ, Ахмельдинова ЮР. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани и различными психосоматическими синдромами. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5. Ссылка активна на 03.01.2023. [Evert LS, Potupchik TV, Reusheva SV, Grishkevich NYu, Zaitseva OI, Bobrova EI, Akhmedinova YUR. The level of the brain-derived neurotrophic factor BDNF in adolescents with connective tissue dysplasia and various psychosomatic syndromes. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;5. Accessed January 03, 2023. (In Russian)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28072>

19. Мальцева ИВ, Шереметьева ИИ, Котовщикова ЕФ, Строганов АЕ, Берестенников АВ, Ломакина НА, Аносова МК. Влияние уровня мозгового нейротрофического фактора BDNF на психовегетативный статус и нервно-психические расстройства у студентов-медиков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25):75-81. [Maltseva IV, Sheremetyeva II, Kotovshchikova EF, Stroganov AE, Berestennikov AV, Lomakina NA, Anosova MK. Influence of the level of the brain-derived neurotrophic factor BDNF on the psychovegetative status and neuropsychiatric disorders in medical students with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25):75-81. (In Russian)] DOI: 10.31684/25418475\_2022\_1\_75

20. Нохсорова МА, Борисова НВ, Аммосова АМ. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;(4):138-142. [Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. The possibility of diagnosing undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers. *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition*. 2019;(4):138-142. (In Russian)] DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16435

21. Тимофеев ЕВ, Земцовский ЭВ. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(3):34-45. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. Hereditary connective tissue disorders: the current state of the problem. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(3):34-45. (In Russian)]

22. Ибрагимова ЭЭ. Анализ частоты встречаемости гипермобильного синдрома среди студентов. *Вестник Сургутского государственного*

университета. 2018;4(22):73-79. [Ibragimova EE. Analysis of the frequency of occurrence of hypermobility syndrome among students. *Bulletin of SurSU*. 2018;4(22):73-79. (In Russian)]

23. Луценко ЮА, Черкасов НС, Давыдова ОВ, Ледаев МЯ, Макухина ЛП. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;3(71):58-61. [Lutsenko YuA, Cherkasov NS, Davydova OV, Ledyayev MJ, Makukhina LP. Clinical and instrumental assessment of forms and syndromes of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019;3(71):58-61. (In Russian)] DOI: 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-58-61

24. Рожкова НС, Коваленко АД. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани в деятельности врача общей практики. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2021;11(7):155-157. [Rozhkova NS, Kovalenko AD. Phenotypic markers of connective tissue dysplasia in the activities of a general practitioner. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2021;11(7):155-157. (In Russian)]

25. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(5):52-58. [Kalaeva GYu., Khokhlova OI. Undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(5):52-58. (In Russian)]

26. Викторова ИА, Иванова ДС, Коншу НВ, Рожина МВ. Роль гипермобильности суставов в диагностике синдромальных форм дисплазии соединительной ткани и ревматических заболеваний. *Терапия*. 2018;(6): 59-64. [Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV, Rozhina MV. The role of joint hypermobility in the diagnosis of syndromic forms of connective tissue dysplasia and rheumatic diseases. *Therapy*. 2018;(6): 59-64. (In Russian)] DOI: 10.18565/therapy.2018.6.59-64

27. Викторова ИА, Киселева ДС, Савостеева ИС, Коншу НВ, Багишева НВ. Особенности гипермобильности суставов у детей. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. *Российский сборник научных трудов с международным участием. Москва–Тверь–Санкт-Петербург*. 2013;(3):70-75. [Viktorova IA, Kiseleva DS, Savosteeva IS, Konshu NV, Bagisheva NV. Features of joint hypermobility in children. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects. *Russian Collection of Scientific Papers with International Participation*. Moscow–Tver–St. Petersburg. 2013;(3): 70-75. (In Russian)]

28. Борзунов АВ, Мишина ОВ. Распространенность гипермобильности суставов у детей

с психоневрологической патологией. *Актуальные вопросы современной науки и образования: сборник статей VIII международной научно-практической конференции*. 2021:227-231. [Borzunov AV, Mishina OV. The prevalence of joint hypermobility in children with neuropsychiatric pathology. *Topical issues of modern science and education: collection of articles of the VIII international scientific and practical conference*. 2021:227-231. (In Russian)]

29. Курбанова ИМ, Тимофеева ЛВ. Состояние позвоночника у детей с синдромом гипермобильности суставов. *Смоленский медицинский альманах*. 2021;(4):141-144. [Kurbanova IM, Timofeeva LV. The state of the spine in children with joint hypermobility syndrome. *Smolensk Medical Almanac*. 2021;(4):141-144. (In Russian)] DOI: 10.37963/SMA.2021.4.230

30. Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. *Российский сборник научных трудов с международным участием. Москва–Тверь–Санкт-Петербург*. 2013;3:86-99. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Pediatric aspects of the diagnosis of joint hypermobility syndrome. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects. *Russian collection of scientific papers with international participation*. Moscow–Tver–St. Petersburg. 2013;(3):86-99. (In Russian)]

31. Ибрагимова ЭЭ. Скрининг нарушений опорно-двигательной системы у обучающихся ВУЗа. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2020;(1):63-72. [Ibragimova EE. Screening of disorders of the musculoskeletal system in university students. *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernandsky. Biology. Chemistry*. 2020;(1):63-72. (In Russian)]

32. Мансурова ГШ, Мальцев СВ, Рябчиков ИВ. Особенности формирования опорно-двигательной системы у школьников: заболевания, причины и возможные пути коррекции. *Практическая медицина*. 2019;17(5):51-55. [Mansurova GSh, Maltsev SV, Ryabchikov IV. Features of the formation of the musculoskeletal system in schoolchildren: diseases, causes and possible ways of correction. *Practical Medicine*. 2019;17(5):51-55. (In Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-51-55

33. Иванова ИИ, Гнусаев СФ, Макарова ИИ, Иванова АА. Сравнительный анализ распространенности гипермобильности суставов в детской популяции Твери и других регионов Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):102-109. [Ivanova II, Gnusaev SF, Makarova II, Ivanova AA. Comparative analysis of the prevalence of joint

hypermobility in the children's population of Tver and other regions of the Russian Federation. *Questions of Modern Pediatrics*. 2014;13(4):102-109. (In Russian)]

34. Реева СВ, Тимофеев ЕВ, Земцовский ЭВ. Гипермобильность суставов у лиц молодого возраста: от доброкачественного феномена до клинически значимого синдрома. *Терапия*. 2018;6. [Reeva SV, Timofeev EV, Zemtsovsky EV. Joint hypermobility in young people: from a benign phenomenon to a clinically significant syndrome. *Therapy*. 2018;6. (In Russian)] DOI: 10.18565/therapy.2018.6.65-71

35. Изможерова НВ, Гетманова НА, Попов АА, Перетолчина ТФ. Дисплазия соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):194-200. [Izmozherova NV, Getmanova NA, Popov AA, Peretolchina TF. Connective tissue dysplasia in females with primary knee and hip osteoarthritis. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):194-200. (In Russian)] DOI: 10.17816/KMJ2018-194

36. Чаплыгина ЕВ, Кучиева МБ, Калашаов БМ. Анатомическая изменчивость шейного отдела позвоночного столба в возрастном, половом и типовом аспектах. Возможности и перспективы изучения. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3. Ссылка активна на 05.01.2023. [Chaplygina EV, Kuchieva MB, Kalashov BM. Anatomical variability of the cervical spine in age, sex and type aspects. Possibilities and perspectives of study. *Modern problems of science and education*. 2021;3. Accessed January 05, 2023. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.30791

37. Абрамов АС, Терновой СК, Серова НС. Возможности рентгеновских методов диагностики в оценке нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3. Ссылка активна на 05.01.2023. [Abramov AS, Ternovoy SK, Serova NS. Possibilities of X-ray diagnostic methods in assessing the instability of the spinal motion segments of the cervical spine. *Modern problems of science and education*. 2019;3. Accessed January 05, 2023. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.28811

38. Шарков СМ, Табе ЕЭ. Эффективность лечения патологии шейного отдела позвоночника, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у детей. *Детская хирургия*. 2020;25(5):312-316. [Sharkov SM, Tabe EE. The effectiveness of treatment of cervical spine pathologies associated with undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2020;25(5):312-316. (In Russian)] DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-5-312-316

39. Николенко ВН, Оганесян МВ, Вовкогон АД, Санькова МВ, Ризаева НА Морфологические маркеры структурно-функциональных нарушений

опорно-двигательного аппарата, возникающих после физической нагрузки. *Человек. Спорт. Медицина*. 2019;19(3):103-111. [Nikolenko VN, Oganeyan MV, Vovkogon AD, Sankova MV, Rizaeva NA Morphological markers of structural and functional disorders of the musculoskeletal system that occur after exercise. *Man. Sport. The medicine*. 2019;19(3):103-111. (In Russian)] DOI: 10.14529/hsm190313

40. Кравченко АИ, Дубовая АВ, Агарков АВ, Жилицин ЕВ. Оценка степени дисплазии соединительной ткани у детей с диспластической нестабильностью шейного отдела позвоночника и ее использование при разработке реабилитационных мероприятий. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018;(2):58-61. [Kravchenko AI, Dubovaya AV, Agarkov AV, Zhilitsin EV. Assessment of the degree of connective tissue dysplasia in children with dysplastic instability of the neural spine and its use in the development of rehabilitation measures. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2018;(2):58-61. (In Russian)]

41. Виндерлих МЕ, Щеколова НБ. Влияние диспластической нестабильности шейного отдела позвоночника на формирование нейроортопедической патологии у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):73-78. [Vinderlikh ME, Shchekolova NB. Influence of dysplastic instability of the cervical spine on the formation of neuroorthopedic pathology in children. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):73-78. (In Russian)] DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-73-78

42. Горнаева ЛС. Ювенильный остеохондроз, осложнившийся грыжей межпозвоночного диска (обзор литературы). *Вестник медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;(2):6-11. [Gornaeva LS. Juvenile osteochondrosis complicated by a herniated disc (literature review). *Bulletin of Medical Technologies. Electronic edition*. 2020;(2):6-11. (In Russian)] DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16599

43. Спивак ЕМ, Спиринов НН. Основы формирования и особенности проявлений ювенильного шейного остеохондроза. *Смоленский медицинский альманах*. 2020;(2):153-156. [Spivak EM, Spirin NN. Fundamentals of formation and features of manifestations of juvenile cervical osteochondrosis. *Smolensk Medical Almanac*. 2020;(2):153-156. (In Russian)] DOI: 10.37903/sma.2020.2.31

44. Арсентьев ВГ. Изменения со стороны шейного отдела позвоночника и сосудов шеи у детей с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия*. 2011;90(6):167-168. [Arsentiev VG. Changes in the cervical spine and neck vessels in children with connective tissue dysplasia. *Pediatrics*. 2011;90(6):167-168. (In Russian)]

45. Намазова-Баранова ЛС, Табе ЕЭ, Малахов ОА, Васильченко ВВ, Тайбулатов НИ, Челпаченко ОБ, Жердев КВ, Гольцова НВ. Дуплексное сканирование

сосудов головного мозга и шеи у детей с диспластической нестабильностью шейного отдела позвоночника. *Детская хирургия*. 2013;(3):46-49. [Namazova-Baranova LS, Tabe EE, Malakhov OA, Vasilchenko VV, Taibulatov NI, Chelpachenko OB, Zherdev KV, Goltsova NV. Duplex scanning of cerebral and neck vessels in children with dysplastic instability of the cervical spine. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2013;(3):46-49. (In Russian)]

46. Антонова АА, Яманова ГА, Сердюкова ВГ, Магомедова МР. Динамика состояния опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. *Научно-исследовательский журнал*. 2020;7(97):53-56. [Antonova AA, Yamanova GA, Serdyukova VG, Magomedova MR. Dynamics of the state of the musculoskeletal system in children and adolescents. *Research Journal*. 2020;7(97):53-56. (In Russian)] DOI: 10.23670/IRJ.2020.97.7.044

47. Гриненко ЕА, Кульчикова АЕ, Мусин РС, Морозов СГ. Влияние нестабильности шейного отдела позвоночника на кровоток в вертебрально-базиллярной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(2):69-75. [Grinenko EA, Kulchikova AE, Musin RS, Morozov SG. Influence of instability of the cervical spine on blood flow in the vertebrobasilar system. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2014;(2):69-75. (In Russian)]

48. Шведов АН, Ивченко АО, Федорова ЕП, Ивченко ОА. Проблема гипердиагностики синдрома экстравазальной компрессии позвоночных артерий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):210-215. [Shvedov AN, Ivchenko AO, Fedorova EP, Ivchenko OA. The problem of overdiagnosis of the syndrome of extravasal compression of the vertebral arteries. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):210-215. (In Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-210-215

49. Мачинский ПА, Рыбаков АГ, Ульянов ВЕ, Кадыров АШ, Лошкарёв ИА. Коллатеральные пути кровоснабжения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2021;4. Ссылка активна на 05.01.2023. [Machinsky PA, Rybakov AG, Ulyankin VE, Kadyrov ASH, Loshkarev IA. Collateral pathways of blood supply to the brain. *Modern problems of science and education*. 2021;4. Accessed January 05, 2023. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.30995

50. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаева ХИ. Хроническая церебральная венозная недостаточность. *Этиология, клиника, лечение. Поликлиника*. 2018;1(1):23-27. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Chronic cerebral venous insufficiency. *Etiology, clinic, treatment. Polyclinic*. 2018;1(1):23-27. (In Russian)]

51. Терновой СК, Серова НС, Абрамов АС, Мискарян ТИ. Значение функциональной мульти-спиральной компьютерной томографии в диагностике нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020; 101(5):296-303.

[Ternovoy SK, Serova NS, Abramov AS, Miskaryan TI. The value of functional multislice computed tomography in the diagnosis of instability of the spinal motion segments of the cervical spine. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;101(5):296-303. (In Russian)] DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-5-296-303

52. Нажмуудинова ОМ, Гончарова ЛА, Удочкина ЛА, Куркин АМ, Жидовинов АА, Проватар НП. Современные методы лучевой и инструментальной диагностики патологии шейного отдела позвоночника у детей. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(3):23-32. [Nazhmudinova OM, Goncharova LA, Udochkina LA, Kurkin AM, Zhidovinov AA, Provatar NP. Modern methods of radiation and instrumental diagnostics of the pathology of the cervical spine in children. *Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(3):23-32. (In Russian)] DOI: 10.17021/2020.15.3.23.32

53. Прошин АН, Машин ВВ, Белова ЛА, Белов ДВ. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;(3):47-60. [Proshin AN, Mashin VV, Belova LA, Belov DV. Structure of intracranial veins and elastic-viscous properties of erythrocyte membranes in adolescents with connective tissue dysplasia. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2021;(3):47-60. (In Russian)] DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-47-60

### Сведения об авторах

Буйлова Евгения Викторовна, к.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 51; тел.: +7(902)1436515; e-mail: 693003@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5647-8105>

Котовицкова Елена Федоровна, д.м.н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 51; тел.: +7(3852)403862; e-mail: kotov-l@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Мальцева Ирина Владимировна, ассистент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7(3852)403862; e-mail: ibogd2009@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4247-2052>

Ломакина Наталья Александровна, к.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7(3852)403862; e-mail: darij.85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1237-526X>

### Author information

Eygenia V. Builova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Regional Clinical Emergency Hospital №2, Address: 51, Malakhova Str., Barnaul, Russian Federation 656050; Phone: +7(902)1436515; e-mail: 693003@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5647-8105>

Elena F. Kotovshchikova, Dr.Med.Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Regional Clinical Emergency Hospital № 2, Address: 51, Malakhova Str., Barnaul, Russian Federation 656050; Phone: +7(3852)403862; e-mail: kotov-l@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Irina V. Maltseva, assistant, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)403862; e-mail: ibogd2009@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4247-2052>

Natalya A. Lomakina, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)403862; e-mail: darij.85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1237-526X>

Дата поступления 22.07.2022  
Дата рецензирования 10.01.2023  
Принята к печати 14.02.2023

Received 22 July 2022  
Revision Received 10 January 2023  
Accepted 14 February 2023



## Оригинальные исследования / Original research

© АБДУЛЛАЕВ Р. Ю., КОМИССАРОВА О. Г., ШОРОХОВА В. А.

УДК 616.24-002.5-006:616.379-008.64

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-36-43

### Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19

Р. Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, О. Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, В. А. Шорохова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва 117977, Российская Федерация

**Цель исследования.** Целью исследования явилось изучение изменения показателей клинического, биохимического и коагулологического анализа крови у больных туберкулезом легких в динамике при поступлении в клинику, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской из стационара. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ лабораторных показателей 23 больных туберкулезом легких, сочетанным с легкой и средней степени тяжести COVID-19, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ».

**Результаты.** Было установлено, что при присоединении туберкулезу COVID-19 выраженность системного воспалительного ответа усиливается, о чем свидетельствовало повышение частоты встречаемости и средних значений С-реактивного белка и фибриногена после заражения SARS-COV-2. На момент присоединения туберкулезу COVID-19 значимые изменения со стороны показателей белково-энергетической недостаточности, а также морфофункционального статуса печени и почек не наблюдались. Вместе с тем, присоединение к туберкулезу COVID-19 вызывает изменения функционального состояния поджелудочной железы, о чем свидетельствовало значимо повышенное значение активности амилазы. На момент заражения SARS-COV-2 наблюдается гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствуют укорочение протромбинового времени, высокое содержание фибриногена и D-димера. Кроме того, наличие тромбоцитопении и удлинение АЧТВ свидетельствуют о развитии вторичной гипокоагуляции.

**Заключение.** При присоединении к туберкулезу COVID-19 выраженность системного воспалительного ответа усиливается и параллельно развивается гиперкоагуляционный синдром с признаками коагулопатии потребления.

**Ключевые слова:** туберкулез, COVID-19, SARS-COV-2, системный воспалительный ответ, реактанты острой фазы, нутритивная недостаточность, система гемостаза и фибринолиза.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Абдуллаев РЮ, Комиссарова ОГ, Шорохова ВА. Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):36-43. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-36-43

### Laboratory blood parameters in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19

R. Yu. Abdullaev<sup>1</sup>, O. G. Komissarova<sup>1,2</sup>, V. A. Shorokhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117977, Russian Federation

**The aim of the research.** The aim of the study was to analyse the changes in the parameters of clinical, biochemical and coagulation blood tests in patients with pulmonary tuberculosis in dynamics upon admission to the clinic, at the time of infection with SARS-COV-2 and before discharge from the hospital.

**Material and methods.** A retrospective analysis of laboratory parameters was carried out for 23 patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19 of mild and moderate severity who were hospitalised at FSBSI Central Research Institute of Tuberculosis.

**Results.** It has been found that when tuberculosis was associated with COVID-19, the severity of the systemic inflammatory response increased, as evidenced by the increase in the incidence and average values of C-reactive protein and fibrinogen after infection with SARS-COV-2. At the moment of addition of COVID-19 to tuberculosis, no significant changes in indicators of protein-energy deficiency, as well as the morphofunctional status of the liver and kidneys were observed. At the same time, the addition of COVID-19 to tuberculosis causes changes in the functional state of the pancreas, as evidenced by a significantly increased value of amylase activity. After infection with SARS-COV-2, a hypercoagulable shift is observed, as evidenced by prothrombin time shortening and high content of fibrinogen and D-dimer. In addition, the presence of thrombocytopenia and prolongation of APTT indicate the development of secondary hypocoagulation.

**Conclusion.** Development of COVID-19 in addition to tuberculosis intensifies the severity of systemic inflammatory response and, at the same time, leads to the hypercoagulation syndrome with signs of consumption coagulopathy.

**Key words:** tuberculosis, COVID-19, SARS-COV-2, systemic inflammatory response, acute phase reactants, nutritional deficiency, haemostasis and fibrinolysis system.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Abdullaev RYu, Komissarova OG, Shorokhova VA. Laboratory blood parameters in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):36-43. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-36-43

## Введение

В литературе имеется определенный объем информации, где анализируются эпидемиологические и демографические показатели, а также клинические и рентгенологические особенности течения процесса у пациентов с коинфекцией туберкулез/COVID-19 [1, 2]. По данным ряда авторов, летальность среди пациентов с коинфекцией туберкулез/COVID-19 выше как по сравнению с больными COVID-19, так и туберкулезом [3, 4, 5, 6]. При этом независимыми факторами риска смерти пациентов с коинфекцией туберкулез и COVID-19 явились возраст, мужской пол и инвазивная вентиляция [2]. В литературе также имеются данные свидетельствующие о том, что туберкулез и COVID-19 обладают синергическим эффектом и утяжеляют течения друг друга [5, 7, 8, 9]. По данным E. Luke et al. (2022), возможным механизмом синергического эффекта туберкулеза и COVID-19 является то, что под их влиянием наступает истощение в иммунной системе со снижением количества CD4+ клеток [10]. Это нарушает регулирование иммунного ответа на эти патогены, увеличивая при этом риск заболеваемости и смертности. Вместе с тем, детальный анализ лабораторных показателей крови у больных коинфекцией туберкулез/COVID-19 до сих пор не проводился. В литературе мы обнаружили лишь одну работу, где авторы сообщали о наличии лимфоцитопению и повышении уровня Д-димера у этой категории пациентов [1].

### Цель исследования

Целью исследования явилось изучение изменения показателей клинического, биохимического и коагулологического анализа крови у больных туберкулезом легких в динамике при поступлении в клинику, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской из стационара.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 23 больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ». Мужчин было 11 (47,8 %), женщин – 12 (52,2 %). Возраст больных колебался от 18 до 81 года, но большинство составили лица до 50 лет (78,2 %). Впервые выявленный туберкулез диагностировался у 11 (47,8 %), а ранее леченный – у 12 (52,2 %). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких выявлялся в 39,1 %, инфильтративный туберкулез легких – в 26,1 %, туберкулема – в 8,7 %, казеозная пневмония – в 8,7 %, цирротический туберкулез – в 8,7 %, очаговый туберкулез – в 4,3 % и туберкулез множественной локализации – в 4,3 % случаев. Распад в легочной ткани наблюдался у 12 (52,2 %), бактериовыделения – у 17 (73,9 %) пациентов. При этом у 10 (43,5 %) чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам

(ПТП) была сохранена. Устойчивость к изониазиду выявлялась у 3 (13,0 %), МЛУ – у 5 (21,7 %) и ШЛУ – у 5 (21,7 %) больных. У 18 (78,3 %) пациентов наблюдалась туберкулезная интоксикация легкой, а у 5 (21,7 %) – умеренной степени выраженности. Сопутствующие заболевания выявлялись у 8 (34,7 %) больных. Из них у 4 (50,0 %) – болезни желудочно-кишечного тракта, у 2 (25,0 %) – болезни опорно-двигательного аппарата и у 2 (25,0 %) – сахарный диабет (СД).

У подавляющего большинства больных 21 (91,3 %) наблюдалось легкое течение заболевания. Лишь у 2 (8,9 %) пациентов выявлялось среднетяжелое течение COVID-19. У 12 (52,2 %) пациентов COVID-19 был диагностирован в течение 4 недели после госпитализации пациентов. У остальных 11 (47,8 %) пациентов диагноз COVID-19 был установлен в период от 6 до 20 недель нахождения в стационаре.

Всем больным в условиях стационара применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы, клинический анализ крови и мочи, биохимические методы исследования, ЭКГ, ФВД).

Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (Ф) и ферритина (ФТ). Нутритивный статус организма оценивали по показателям альбумина (А), транстиретина (ТТР) и трансферрина в сыворотке крови. Уровень всех белков острой фазы определяли иммунотурбидиметрическим методом. Также изучали показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов и СОЭ).

Оценку плазменной системы гемостаза проводили по определению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ) с расчетом протромбинового индекса (ПИ) и концентрации фибриногена (Ф). Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТIII), фибринолитическую – по концентрации Д-димеров. Все показатели определялись на автоматическом коагулометре.

Исследования лабораторных показателей проводили при поступлении в клинику, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской из стационара.

Референсные значения исследованных лабораторных показателей установлены при обследовании 47 здоровых добровольцев.

Работа проведена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме № 122041200023-9

«Лабораторные аспекты проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом и различными заболеваниями бронхолегочной системы, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2».

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

База данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова-Смирнова, а также графическое сравнение нормального распределения с фактическим и оценка отклонения распределения от нормально по показателям асимметрии и эксцесса. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Если количественные

данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применяли медиану (Me) и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю, которые также называются квартилями (Q1 и Q3 соответственно). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерии Стьюдента или критерии Манна-Уитни для количественных данных с распределением отличным от нормального. Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования, частота различных отклонений в показателях реактантов острой фазы, нутритивной недостаточности, клинического и биохимического анализов крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19 представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Частота различных отклонений в показателях реактантов острой фазы, нутритивной недостаточности, клинического и биохимического анализов крови у больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19 (в %)**

Table 1

**The frequency of various deviations in indicators of acute phase reagents, nutritional deficiency, clinical and biochemical blood tests in patients with tuberculosis combined with COVID-19 (%)**

Показатели	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19								
	При поступлении в стационар			На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2			Перед выпиской из стационара		
	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.
Позитивные реактанты острой фазы									
СРБ	47,8	–	52,2	26,1	–	73,9	56,5	–	43,5
Ф	43,5	4,3	52,2	56,5	–	43,5	43,1	–	56,9
Маркеры нутритивной недостаточности									
А	100,0	–	–	100	–	–	100	–	–
ТТР	74,0	26,0	–	82,6	17,4	–	73,9	26,1	–
ТФ	95,7	4,3	–	91,3	8,7	–	100,0	–	–
Показатели клинического анализа крови									
Лейкоциты	78,3	–	21,7	82,6	–	17,4	100,0	–	–
СОЭ		–	43,4			47,8		–	34,7
Показатели биохимического анализа крови									
АЛТ			17,4			13,0			26,1
АСТ	87,0	–	13,0	70,0	–	30,0	87,0	–	13,0
ГГТ	87,0	–	13,0	91,3	–	8,7	82,6	–	17,4
Глюкоза	91,3	–	8,7	91,3	–	8,7	91,3	–	8,7
Креатинин	91,3	–	4,3	91,3	–	8,7	91,3	–	8,7
Амилаза	95,7	–	4,3	91,3	–	8,7	87,0		13,0

Как видно из приведенных данных, повышение уровня СРБ при поступлении пациентов в клинику наблюдалось в 52,2 % случаев. На момент заражения SARS-COV-2 число пациентов с повышенным уровнем СРБ нарастало и составило 73,9 % ( $\chi^2=10,38$ ,  $p=0,002$ ). Перед выпиской частота встречаемости таких больных снизилась и составила 43,5 % ( $\chi^2=19,79$ ,  $p=0,0001$ ). Уровень фибриногена при поступлении в стационар был повышен у 52,2 % пациентов. Значимые изменения по частоте встречаемости повышения уровня фибриногена на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской не наблюдались.

Анализ частоты встречаемости снижения показателей нутритивного статуса показал, что снижение уровня альбумина на протяжении всего периода наблюдения не выявлялось. Снижение уровня транстиретина наблюдалось у 26,0 % пациентов. Значимые изменения частоты встречаемости снижения уровня транстиретина в момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской не наблюдались. Снижение уровня трансферрина выявлялось в единичных случаях на этапе поступления пациентов и на момент заражения SARS-COV-2. Как видно из приведенных данных, транстиретин является наиболее чувствительным маркером нутритивного статуса по сравнению с трансферрином ( $\chi^2=18,98$ ,  $p=0,0001$ ) (табл. 1).

Анализ частоты изменения некоторых показателей клинического анализа крови показал, что при поступлении пациентов в клинику повышение количества лейкоцитов наблюдалось в 26,0 % случаев. На момент выявления COVID-19 число таких пациентов несколько снизилось (не значимо) и составило 17,4 %. Перед выпиской такие больные отсутствовали. Повышение уровня СОЭ при поступлении в стационар наблюдали в 43,4 % случаев. На момент заражения SARS-COV-2 число таких больных значимо не изменилось и составило 47,8 %. Перед выпиской число таких пациентов несколько снизилось и составило 34,7 % (табл. 1).

Анализ некоторых показателей биохимического анализа крови показал, что частота повышения активности АЛТ при поступлении пациентов в клинику составила 17,4 %, а на момент заражения с SARS-COV-2 – 13,0 %. Перед выпиской этот показатель несколько повысился и составил 26,0 % ( $\chi^2=5,38$ ,  $p=0,031$ ). Активность АСТ при поступлении была повышена у 13,0 % пациентов. На момент заражения SARS-COV-2 число таких пациентов нарастало и составило 30,0 % ( $\chi^2=8,56$ ,  $p=0,005$ ). Перед выпиской число пациентов с повышенной активностью АСТ снизилось и составило 13,0 %. Частота встречаемости повышения уровня глюкозы, креатинина и активности амилазы при поступлении пациентов в стационар, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской значимо не различалась (табл. 1).

Результаты исследования средних значений и амплитуды колебаний показателей реактантов острой фазы, нутритивного статуса, клинического и биохимического анализов крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19, представлены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, уровень чувствительного реактанта острой фазы – СРБ при поступлении больных в стационар был значимо выше по сравнению со здоровыми. На момент заражения SARS-COV-2 уровень СРБ повышался почти в два раза и составил 13,0 мг/л. Именно в этот период амплитуда индивидуальных колебаний СРБ была самой широкой и варьировалась от 2 до 188 мг/л. Перед выпиской из стационара содержание СРБ значительно снизилось, но было значимо выше по сравнению со здоровыми. Средние значения  $\Phi$  при поступлении пациентов в клинику также были значимо выше по сравнению со здоровыми. На момент заражения SARS-COV-2 уровень  $\Phi$  оставался на прежнем уровне. Самые высокие значения  $\Phi$  наблюдались именно в этот период (6,23 г/л). Перед выпиской из стационара уровень  $\Phi$  значительно снизился и значимо не отличался от здоровых.

Средние значения  $A$  на протяжении всего периода наблюдения значимо не отличались от здоровых. Различия на разных сроках наблюдения были не значимыми. При этом низкие значения  $A$  ни у одного пациента не наблюдали. Средние значения ТФ также на все периоды наблюдения значимо не отличались от здоровых. Вместе с тем, самые низкие значения ТФ наблюдали на момент заражения SARS-COV-2 (1,32 г/л). Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Уровень ТТР, в отличие от двух маркеров нутритивной недостаточности на протяжении всего периода наблюдения, был значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Средние значения ТТР на разных сроках наблюдения значимо не различались. Вместе с тем, самые низкие значения этого показателя выявлялись при поступлении пациентов в клинику (15,8 мг/дл) и на момент заражения SARS-COV-2 (15,2 мг/дл).

Средние значения количества лейкоцитов на протяжении всего периода наблюдения значимо не отличались от здоровых. При этом различия на разных сроках наблюдения не были значимыми. Вместе с тем, самые максимальные значения количества лейкоцитов наблюдались на момент заражения SARS-COV-2 ( $14,0 \times 10^9$ /л). Средние значения показателя СОЭ на всех периодах наблюдения были значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Вместе с тем, различия на разных сроках наблюдения были не значимыми.

Активность АЛТ, АСТ, ГГТ и глюкозы на всех сроках наблюдения значимо не различались как между



Таблица 2

**Средние значения и амплитуда колебаний показателей реактантов острой фазы, нутритивного статуса, клинического и биохимического анализа крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19**

Table 2

**Average values and amplitude of fluctuations in indicators of acute phase reactants, nutritional status, clinical and biochemical blood analysis in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19 (M±m, min-max)**

Показатели	Здоровые	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19		
		При поступлении в стационар	На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2	Перед выпиской из стационара
		1	2	3
Позитивные реактанты острой фазы				
Ф, г/л, M±σ Min-max	3,15±0,650,13 2,55-3,75	3,95±1,28* 2,01-6,0	3,87±1,09* 2,26-6,23	3,37±0,80,17 p1-3<0,05 2,21-4,5
Маркеры нутритивной недостаточности				
A, г/л, M±σ Min-max	41,0±3,5 34-48	43,0±3,7 36,1-49,6	42,2±2,2 38-45,2	42,6±2,2 40,3-46,7
ТТР, мг/дл, M±σ Min-max	33,4±5,4 18,5-52,8	23,3±4,0* 15,8-38,8	23,5±3,9* 15,2-31,0	22,0±4,2* 16,7-28,3
ТФ, г/л, M±σ Min-max	2,75±0,250,05 2,21-3,3	2,6±0,460,09 1,86-3,18	2,6±0,44 1,32-3,01	2,8±0,13 2,4-3,4
Показатели клинического анализа крови				
Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л, M±σ Min-max	6,5±1,25 4,0-9,0	7,85±3,0* 4,1-12,0	6,99±2,6 4,6-14,0	6,11±1,5 4,0-8,4
СОЭ, мм/час, Me (Q1;Q3) Min-max	17,0(9;25) 2-30	29,0(15;29)* 2-175	22,0(9;65)* 2-175	13,0(4;30)* 2-175
Показатели биохимического анализа крови				
АЛТ, Е/л, Me (Q1;Q3) Min-max	15,0(11;28) 0-42	13,0(9;23) 3,3-190,9	16,0(11;34) 3,8-131,4	23,0(10;42) 3,2-242,8
АСТ, Е/л, Me (Q1;Q3) Min-max	20,0(15;27) 0-37	20,5(14;26) 11,9-119,5	25,0(19;34) 15-156,3	26,0(16;32) 15,3-156,0
ГГТ, Е/л, M±σ Min-max	25,0±5,5 0-50	40,6±14,1 12,9-156	34,7±8,2 15,9-104,3	35,4±13,8 18,4-51,5
Глюкоза, ммоль/л, M±σ Min-max	5,2±0,5 4,2-6,2	6,6±3,2 4,6-18,7	5,5±0,6 4,3-7,0	6,1±1,8 4,9-12,3
Креатинин, мкмоль/л, M±σ Min-max	80,0±9,0 62-98	78,7±15,1 61-117	86,4±24,9 61-175	83,2±13,1 64-109
Амилаза, Е/л, M±σ Min-max	63±18,5 26-100	67,8±22,8 28-118	77,2±29,1* 30-144	67,3±20,9 48-105

собой, так и по сравнению со здоровыми. Уровень креатинина на всех сроках наблюдения значимо не превышал значения у здоровых добровольцев. Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Вместе с тем, самые высокие значения креатинина выявлялись на момент заражения SARS-COV-2 (175 мкмоль/л). Активность амилазы на момент заражения SARS-COV-2 была значимо выше по сравнению со здоровыми. Именно в этот период амплитуда индивидуальных колебаний активности амилазы была самой широкой.

Далее мы анализировали частоту изменения показателей систем гемостаза и фибринолиза, которая представлена в таблице 3.

Как видно из приведенных данных, при поступлении в стационар у 13,0 % больных туберкулезом

имело место тромбоцитопения, а у 17,4 % – тромбоцитоз. На момент заражения SARS-COV-2 число больных с тромбоцитопенией увеличилось до 21,7 %, а тромбоцитозом снизился до 8,7 %. На момент выписки тромбоцитопения сохранялась у 21,7 % пациентов. Укорочение показателя АЧТВ, которое свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге, при поступлении в клинику наблюдалось в 34,7 % случаев. На момент заражения SARS-COV-2 число таких пациентов снизилось до 13,0 % ( $\chi^2=12,27$ ,  $p=0,0007$ ). Перед выпиской число пациентов с укорочением показателя АЧТВ вновь выросло и составило 43,4 % ( $\chi^2=22,32$ ,  $p=0,0001$ ). Вместе с тем, у 17,4 % пациентов при поступлении в стационар наблюдали удлинение показателя АЧТВ, которое свидетельствовало о гипокоагуляции. На момент заражения пациентов SARS-COV-2 число

**Частота различных отклонений в показателях систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19 (в %)**

Table 3

**The frequency of various deviations in indicators of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with tuberculosis combined with COVID-19 (%)**

Показатели	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19								
	При поступлении в стационар			На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2			Перед выпиской из стационара		
	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.
Тромбоциты	69,6	13,0	17,4	69,6	21,7	8,7	78,3	21,7	–
АЧТВ	47,9	34,7	17,4	56,6	13,0	30,4	43,6	43,4	13,0
ПВ	–	13,0	21,7	–	13,0	13,0	–	34,8	13,0
АТ III	74,0	13,0	13,0	82,7	4,3	13,0	95,7	–	4,3
Ф	43,5	4,3	52,2	56,5	–	43,5	43,1	–	56,9
ТВ	100,0	–	–	100,0	–	–	100,0	–	–
Д-димер	60,9	–	39,1	47,9	–	52,1	87,0	–	13,0
Тромбоциты	69,6	13,0	17,4	69,6	21,7	8,7	78,3	21,7	–

таких больных выросло и достигло 30,4 % ( $\chi^2=4,7$ ,  $p=0,04$ ). На момент выписки пациентов число больных с удлинением показателя АЧТВ снизилось и составило 13,0 % ( $\chi^2=8,56$ ,  $p=0,005$ ). Укорочение показателя протромбинового времени, свидетельствующего о гиперкоагуляционном сдвиге, при поступлении пациентов в клинику и на момент заражения, выявлялось у 13,0 % пациентов. Перед выпиской число таких больных увеличилось и составило 34,8 % ( $\chi^2=12,27$ ;  $p=0,0007$ ). Значимые различия по частоте встречаемости удлинения показателя ПВ при разных сроках наблюдения не выявили. Различия по частоте встречаемости различных колебаний в показателях АТ III, Ф и ТВ в различных сроках наблюдения были не значимыми. У 39,1 % пациентов при поступлении в стационар наблюдалось повышение уровня Д-димера. На момент заражения SARS-COV-2 число таких пациентов выросло и составило 52,1 %. Перед выпиской число таких больных значительно снизилось и составило 13,0 % ( $\chi^2=34,67$ ,  $p=0,0001$ ).

Результаты исследования средних значений и амплитуды колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-COV-2 по сравнению со здоровыми добровольцами представлены в таблице 4.

Как видно из приведенных данных, средние показатели количества тромбоцитов при поступлении в клинику не отличались от здоровых. Однако, на момент заражения SARS-COV-2 количество тромбоцитов было значительно ниже по сравнению со здоровыми. Перед выпиской из стационара нижние значения тромбоцитов сохранялись. Показатель АЧТВ на всех сроках наблюдения значительно не различался

по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Вместе с тем, значительное удлинение АЧТВ наблюдали на момент заражения SARS-COV-2 (70 сек.). Показатель ПВ на всех сроках наблюдения был значимо укорочен по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Средние значения АТIII и ТВ на всех сроках наблюдения значимо не различались от здоровых добровольцев. Среднее значение Ф при поступлении пациентов в клинику было значимо выше по сравнению со здоровыми. На момент заражения уровень Ф оставался на прежнем уровне. Самые высокие значения Ф наблюдались именно в этот период (6,23 г/л). Перед выпиской из стационара уровень Ф значительно снизился и значимо не отличался от здоровых. Уровень Д-димера при поступлении пациентов в стационар и на момент заражения SARS-COV-2 был значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами, в обеих группах был значимо выше по сравнению со здоровыми, но различия между группами были не значимыми. Перед выпиской из стационара уровень Д-димера значительно снизился и значимо не отличался от здоровых.

### Заключение

Таким образом, анализ результатов исследования частоты встречаемости различных колебаний, средних значения, а также амплитуды индивидуальных колебаний показателей реактантов острой фазы, нутритивного статуса, показателей клинического и биохимического анализа крови показал, что при присоединении туберкулезу COVID-19 выраженность системного воспалительного ответа усиливается, о чем свидетельствовало повышение частоты

Таблица 4

**Средние значения и амплитуда колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-COV-2**

Table 4

**Mean values and amplitude of fluctuations in the parameters of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-COV-2**

Показатели	Здоровые	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19		
		При поступлении в стационар	На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2	Перед выпиской из стационара
		1	2	3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , $M \pm \sigma$ Min-max	300 $\pm$ 50 200-400	303,3 $\pm$ 113,1 137-555	259,6 $\pm$ 82,1* 105-357	226,3 $\pm$ 59,0* 66-312
АЧТВ, сек, $M \pm \sigma$ Min-max	37,0 $\pm$ 1,6 33-40	35,0 $\pm$ 5,5 22-48	39 $\pm$ 9,9 26-70	35,0 $\pm$ 6,5 27-48
ПВ, сек, $M \pm \sigma$ Min-max	13,5 $\pm$ 1,25 11-16	11,4 $\pm$ 1,3* 10,4-14,9	11,4 $\pm$ 1,4* 10,5-13,2	11,5 $\pm$ 1,4* 10,2-15,0
АТIII, %, $M \pm \sigma$ Min-max	100,0 $\pm$ 4,1 85-115	103,0 $\pm$ 14,5 61-126	104,7 $\pm$ 12,7 85-118	101,5 $\pm$ 10,9 88-119
$\Phi$ , г/л, $M \pm \sigma$ Min-max	3,15 $\pm$ 0,65 2,55-3,75	3,95 $\pm$ 1,28* 2,01-6,0	3,87 $\pm$ 1,08* 2,26-6,23	3,37 $\pm$ 0,8 p1-3<0,05 2,21-4,5
ТВ, сек, $M \pm \sigma$ Min-max	20,2 $\pm$ 2,4 16-24	19,3 $\pm$ 2,3 16-24	19 $\pm$ 1,5 17-22	18 $\pm$ 1,3 17-20
Д-димер, мг/л, $M \pm \sigma$ Min-max	$\leq$ 0,5 0-0,5	1,19 $\pm$ 0,4* 0,19-2,45	0,75 $\pm$ 0,16* 0,19-1,51	0,47 $\pm$ 0,18 p1,2-3<0,05 0,19-1,68

встречаемости и средних значений СРБ на момент заражения SARS-COV-2. Кроме того, уровень  $\Phi$  на этом сроке был выше по сравнению со здоровыми. Анализ индивидуальных колебаний уровня СРБ и  $\Phi$  показал, что самые высокие значения этих показателей наблюдаются именно на этом сроке.

Анализ частоты встречаемости различных колебаний, средних значений, а также амплитуды индивидуальных колебаний маркеров нутритивной недостаточности показал, что при присоединении туберкулезу COVID-19 значимые изменения со стороны показателей белково-энергетической недостаточности не происходят. Нутритивная недостаточность была связано с самим туберкулезным процессом. Вместе с тем, необходимо отметить, что самым чувствительным маркером нутритивной недостаточности явился уровень транстретина, который был ниже на всех сроках наблюдения.

Анализ частоты встречаемости различных колебаний, средних значений, а также амплитуды индивидуальных колебаний активности АЛТ, АСТ, ГГТ и содержания креатинина позволил сделать вывод о том, что присоединение к туберкулезу COVID-19 не вызывает значимых изменений морфофункционального статуса печени и почек. Вместе с тем, значимо высокие значения активности амилазы на момент заражения SARS-COV-2 свидетельствовали о том, что присоединение туберкулезу COVID-19 вызывает изменения функционального состояния поджелудочной железы.

Анализ результатов исследования частоты встречаемости различных колебаний, средних значений, а также амплитуды индивидуальных колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза показал, что присоединение COVID-19 к туберкулезу вызывает разнонаправленные изменения в этих системах. На момент заражения SARS-COV-2 наблюдается гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствуют укорочение ПВ, высокое содержание фибриногена и Д-димера. Вместе с тем, наблюдается тромбоцитопения и удлинение АЧТВ, что свидетельствует о развитии вторичной гипокоагуляции.

**Литература / References**

1. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, Prasad KT, Sehgal IS, Muthu V. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0259006. DOI:10.1371/journal.pone.0259006
2. Liu Y, Bi L, Chen Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv* 2020. DOI:10.1101/2020.03.10.20033795
3. Luke E, Swafford K, Shirazi G, Venketaraman V. TB and COVID-19: An Exploration of the Characteristics and Resulting Complications of Co-infection. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 2022;14(1):006. DOI:10.31083/j.fbs1401006
4. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García J-M, Goletti D, Gualano G, Lipani F, Palmieri F, Sánchez-Montalvá A, Pontali E, Sotgiu G, Spanevello A,

Stochino C, Taberbero E, Tadolini M, van den Boom M, Villa S, Visca D, Migliori GB. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;(26):233–240. DOI:10.1016/j.pulmoe.2020.05.002

5. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione CM. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *The European Respiratory Journal*. 2020;(56):2001708. DOI:10.1183/13993003.01708-2020

6. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020;(52):902–907. DOI:10.1080/23744235.2020.1806353

7. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *The European Respiratory Journal*. 2020;(56):2001398. DOI:10.1183/13993003.01398-2020

8. Miglioria GB, Tiberib S, Duarted R. Investigating the response to COVID-19 and understanding severe TB cases. *Pulmonology*. 2022;(28):155-157. DOI:10.1016/j.pulmoe.2022.01.018

9. Trajman A, Felker I, Alves LC, Coutinho I, Osman M, Meehan S-A, Singh UB, Schwartz Y. The COVID-19 and TB syndemic: the way forward. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;(26):310–319. DOI:5588/ijtld.22.0006

10. The TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *The European Respiratory Journal*. 2022;(59):2102538 DOI:10.1183/13993003.02538-2021

### Сведения об авторах

Абдуллаев Ризван Юсифович, д.м.н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(903)2268122; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Комиссарова Оксана Геннадьевна, д.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, адрес: Российская Федерация, 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(903)1184818; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Шорохова Виолетта Андреевна, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

### Author information

Rizvan Y. Abdullayev, Dr. of Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(903)2268122; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Oksana G. Komissarova, Dr. of Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117977; Phone: +7(903)1184818; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Violetta A. Shorokhova, Cand. of Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Дата поступления 10.01.2023

Дата рецензирования 09.02.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 10 January 2023

Revision Received 09 February 2023

Accepted 14 February 2023

© КИСЕЛЕВА Н. Г., ТАРАНУШЕНКО Т. Е., ЛОПАТИНА О. Л., ПРОСКУРИНА М. В., САЛМИНА А. Б., САЛМИН В. В.

УДК 616-008.9

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-44-52

## Оценка «метаболической памяти» как значимого предиктора глюкозотоксичности и риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей

Н. Г. Киселева<sup>1</sup>, Т. Е. Таранушенко<sup>1</sup>, О. Л. Лопатина<sup>1</sup>, М. В. Проскурина<sup>2</sup>, А. Б. Салмина<sup>1,3</sup>, В. В. Салмин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>2</sup> Клиническая больница № 51 ФМБА России, Железнодорожск 662970, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научный центр неврологии, Москва 125367, Российская Федерация

**Цель исследования.** Установить диагностическую значимость концентрации растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у детей с сахарным диабетом 1 типа. Проведено одномоментное поперечное сравнительное описательное исследование, определены методом ИФА и проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у пациентов с СД 1 типа обоего пола 6-17 лет со стажем заболевания 1-10 лет, изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом. Анализ содержания гликированного гемоглобина в сыворотке пациентов с СД показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (средний уровень HbA1C – 9,36 %, медиана – 9,32 %). Установлено значимое снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа выявила зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Представлена значимая регрессионная модель, предсказывающая концентрацию sRAGE по уровню гликированного гемоглобина и половой зрелости. Анализ результатов показал обратную корреляционную связь изучаемых показателей и позволил по концентрации sRAGE, полу и возрасту прогнозировать уровень HbA1C. Выполненное исследование позволило оценить уровень плазменных sRAGE белков при сахарном диабете 1 типа, представить функциональные связи между значениями HbA1C, sRAGE, гендерными и возрастными факторами, уточнить диагностическую значимость sRAGE в представлениях о метаболической компенсации и риске сосудистой патологии в детском возрасте.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное сравнительное описательное исследование, определены методом ИФА и проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у пациентов с СД 1 типа обоего пола 6-17 лет со стажем заболевания 1-10 лет, изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом.

**Результаты.** Анализ содержания гликированного гемоглобина в сыворотке пациентов с СД показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (средний уровень HbA1C – 9,36 %, медиана – 9,32 %). Установлено значимое снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа выявила зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Представлена значимая регрессионная модель, предсказывающая концентрацию sRAGE по уровню гликированного гемоглобина и половой зрелости. Анализ результатов показал обратную корреляционную связь изучаемых показателей и позволил по концентрации sRAGE, полу и возрасту прогнозировать уровень HbA1C.

**Заключение.** Выполненное исследование позволило оценить уровень плазменных sRAGE белков при сахарном диабете 1 типа, представить функциональные связи между значениями HbA1C, sRAGE, гендерными и возрастными факторами, уточнить диагностическую значимость sRAGE в представлениях о метаболической компенсации и риске сосудистой патологии в детском возрасте.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дети, подростки, метаболическая компенсация, неферментативное гликирование, глюкозотоксичность.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Киселева НГ, Таранушенко ТЕ, Лопатина ОЛ, Проскурина МВ, Салмина АБ, Салмин ВВ. Оценка «метаболической памяти» как значимого предиктора глюкозотоксичности и риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):44-52. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-44-52

## Assessment of “metabolic memory” as a significant predictor of glucose toxicity and risk of vascular complications in children with diabetes mellitus

N. G. Kiseleva<sup>1</sup>, T. E. Taranushenko<sup>1</sup>, O. L. Lopatina<sup>1</sup>, M. V. Proskurina<sup>2</sup>, A. B. Salmina<sup>1,3</sup>, V. V. Salmin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Hospital № 51 of the FMBA of Russia, Zheleznogorsk 662970, Russian Federation

<sup>3</sup> Scientific Center of Neurology, Moscow 101000, Russian Federation

**The aim of the research.** To establish the diagnostic significance of the concentration of soluble receptors of protein glycation end products (sRAGE) in children with type 1 diabetes mellitus.

**Material and methods.** A cross-sectional comparative descriptive study was conducted. The performance of plasma soluble receptor of advanced glycation end products of proteins (sRAGE) has been determined and analysed through ELISA in patients with type 1 diabetes of both sexes aged 6 to 17 years with

disease duration of 1-10 years. The correlation between sRAGE and levels of glycated haemoglobin was studied using multivariate regression analysis in the group of patients with diabetes mellitus.

**Results.** Analysis of glycated haemoglobin content in the serum of DM patients has shown unsatisfactory compensation of carbohydrate metabolism (average HbA1C level: 9.36%, median: 9.32%). A significant decrease in sRAGE concentration in the plasma of patients with diabetes mellitus has been found ( $p < 0.05$ ). The correlation between the level of sRAGE and glycated haemoglobin using multivariate regression analysis revealed the dependence of the sRAGE value on combined influence of several factors. A significant regression model has been presented that predicts sRAGE concentration based on glycated haemoglobin and puberty. Analysis of the results has shown an inverse correlation and allowed predicting the HbA1C level based on sRAGE concentration, sex and age.

**Conclusion.** The study performed has made it possible to assess the level of plasma sRAGE proteins in type 1 diabetes mellitus, to present the functional relationships between the HbA1c and sRAGE values, the gender and age-sex factors, to specify the diagnostic significance of sRAGE in concepts of metabolic compensation and the risk of vascular pathology in childhood.

**Key words:** diabetes mellitus, children, adolescents, metabolic compensation, non-enzymatic glycation, soluble receptor for advanced glycation end products.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Kiseleva NG, Taranushenko TE, Lopatina OL, Proskurina MV, Salmina AB, Salmin VV. Assessment of "metabolic memory" as a significant predictor of glucose toxicity and risk of vascular complications in children with diabetes mellitus. *Siberian medical review*. 2023;(2):44-52. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-44-52

## Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа является одним из наиболее распространённых хронических метаболических заболеваний. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о прогрессивном росте заболеваемости в детском возрасте. Этим заболеванием страдает свыше миллиона детей и подростков планеты [1]. По информации Международной диабетической федерации среднегодовой прирост заболеваемости в большинстве Европейских стран составляет примерно 3.4 %. Согласно данным федерального регистра Российской Федерации на начало 2019 года СД 1 типа диагностирован у 36345 детей (ФГБУ «Научный медицинский центр эндокринологии» МЗ РФ).

Развитие васкулярных осложнений при СД 1 типа определяется качеством гликемического контроля. Согласно литературным данным, адекватная компенсация углеводного обмена на ранних стадиях заболевания формирует протективную «метаболическую память» и является предиктором нормального функционирования сосудистого эндотелия в последующем. Исследование DCCT показало долгосрочный защитный эффект позитивных метаболической показателей относительно риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии на протяжении последующих 10-20 лет [1, 2, 3].

Известно, что персистирующая гипергликемия инициирует развитие глюкозотоксичности, которая потенцирует аутоокисление глюкозы и высвобождение свободных радикалов, усугубляет ангиопатию и приводит к необратимым изменениям сосудистой стенки. Дополнительным объяснением негативного влияния глюкозотоксичности на развитие осложнений является гликирование рецепторов инсулина при гликозаминном пути метаболизма глюкозы. [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Установлено, что при СД 1 типа глюкозотоксичность сопутствует неудовлетворительному метаболическому контролю и коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина, что позволяет считать

неферментативное гликирование белков одним из основных патогенетических механизмов развития осложнений [4, 5, 6, 7, 8]. В результате неферментативного гликирования формируются конечные продукты гликации AGE (Advanced glycation end-product), которые являются необратимыми стабильными соединениями с негативными эффектами на метаболизм и сосудистую стенку. Содержание AGE коррелирует с уровнем глюкозы крови, их уровень при гипергликемии существенно возрастает и при сахарном диабете AGE не исчезают даже при последующей длительной нормогликемии и достижении компенсации заболевания [4,5,9,10]. Накопление AGE в сосудистой стенке приводит к нарушению адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток, утолщению базальной мембраны, изменению активности макрофагов и фибробластов [11-16].

AGE реализуют патофизиологические эффекты посредством взаимодействия со специфическими мультилигандными рецепторами конечных продуктов гликирования белков (PKPГГ, RAGE – receptor for advanced glycation end products). RAGE являются трансмембранными гликопротеинами I типа, которые принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов, расположены на поверхности клеток и в цитоплазме, экспрессируются в клетках эндотелия, фибробластах, моноцитах, гладкомышечных клетках, хондроцитах, кератиноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках, нейронах, микроглии и астроцитах. При гипергликемии экспрессия клеточных RAGE эндотелиоцитами и перичитами мембраны эндотелия существенно возрастает. Повышенная активность RAGE сопровождается усилением функции внутриклеточных сигнальных киназ, что приводит к персистенции воспаления и прогрессированию окислительного стресса в стенке микрососудов. Установлено, что активация RAGE и образование комплекса AGE-RAGE играет ключевую роль в развитии осложнений СД 1 типа и относится к основным механизмам формирования «метаболической памяти» [12,13,15, 16, 17, 18, 19].

В литературе дискутируется информативность детекции экспрессии в тканях RAGE для раннего выявления микрососудистых нарушений у пациентов с СД 1 типа. С другой стороны, существует растворимая форма RAGE – sRAGE, образованная вследствие расщепления металлопротеиназами полноразмерной формы RAGE или альтернативного сплайсинга. Снижение экспрессии RAGE на поверхности клеток сопровождается увеличением уровня плазменного sRAGE. Экспериментальные исследования *in vitro* показали стимулирующее влияние инсулина на отщепление sRAGE от RAGE [11, 12, 13, 16].

Имеются указания, что sRAGE устраняет опосредованный AGE апоптоз, ингибирует сигнальные пути и препятствует избыточной активации системы RAGE. Согласно последним исследованиям, уровень sRAGE в плазме крови маркирует васкулярную патологию и определяет риск развития сосудистых осложнений. Некоторые авторы рассматривают возможность использования sRAGE в качестве молекулярной терапевтической мишени для ингибирования образования AGE и формирования протективного эффекта против воздействия AGE на эндотелиальные клетки [15, 17, 18, 19, 20].

В настоящее время для оценки метаболической компенсации при СД в клинической практике используют определение гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA1C), который является интегральным ретроградным показателем оценки углеводного обмена, не зависит от концентрации глюкозы крови в момент исследования, коррелирует с уровнем гликемии в течение предшествующих 8-12 недель и маркирует хроническую гипергликемию [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Вместе с тем, на показатель HbA1C могут влиять гипогликемические состояния, ИМТ, сопутствующие патологические состояния (анемия, гемоглобинопатия, заболевания щитовидной железы) и другие факторы [8, 9, 10, 25, 27, 28, 29].

В литературных источниках имеются сведения о прямой корреляционной взаимосвязи содержания RAGE с показателем HbA1C [6, 10, 25], но отсутствуют данные о возможности регистрации концентрации sRAGE для оценки клинических особенностей течения СД.

Указанные обстоятельства обосновывают необходимость изучения новых долгосрочных маркеров состояния углеводного обмена в детском возрасте, а также совершенствования ранней диагностики сосудистых осложнений с использованием методов обследования, доступных в повседневной педиатрической практике.

**Цель:** Установить диагностическую значимость концентрации растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у детей с сахарным диабетом 1 типа.

## Материал и методы

**Дизайн исследования:** одномоментное поперечное сравнительное описательное исследование в условиях гастроэндокринологического отделения КГБУЗ «КККЦОМД».

**Объект исследования:** Пациенты обоего пола 6-17 лет с добровольным информированным согласием на обследование (подписано пациентами и/или родителями):

- 1 группа – 38 больных с диагнозом СД 1 типа со сроком заболевания 1-10 лет;
- 2 группа (контрольная группа) – 31 ребёнок 1-2 группы здоровья с нормальными показателями гликемии.

**Критерии включения в исследование:** Пациенты обоего пола 6-17 лет с добровольным информированным согласием на обследование (подписано пациентами и/или родителями):

- 1 группа – диагноз сахарный диабет 1 типа со сроком заболевания 1-10 лет
- 2 группа (контрольная группа) – дети 1-2 группы здоровья с нормальными показателями гликемии

**Критерии исключения:**

- сахарный диабет впервые выявленный.
- декомпенсация сахарного диабета с кетоацидозом.
- лихорадка
- кожные заболевания
- гепатит
- синдром мальабсорбции

**Описание медицинского вмешательства:** определено содержание sRAGE в крови у 69 пациентов, из которых 38 больных СД 1 типа (1 группа), 31 – дети, первой и второй групп здоровья без нарушений углеводного обмена (2 группа). Определение концентрации плазменного sRAGE (пг/мл) осуществлялось методом иммуноферментного анализа в лаборатории НИИ молекулярной медицины и биохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ». У пациентов с СД в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД» дополнительно исследовался уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) стандартизованным методом с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

**Методы регистрации исходов:** В ходе исследования в группе пациентов с сахарным диабетом изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа.

**Этическая экспертиза:** Проведение данного исследования одобрено 07.11.2018 г. локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

**Статистический анализ:** Полученные результаты обработаны с помощью программы Statsoft Statistica

методом многомерного регрессионного анализа. Строится многомерная регрессионная модель методом нахождения лучших предикторов  $\ln(sRAGE(\text{пг/мл})) = F(\text{Пол, Возраст, I455/I365, I410, I455, I660/I455})$ .

Для дальнейших предсказаний концентрации sRAGE в плазме крови используется уравнение регрессии. Коэффициент корреляции Пирсона для лучших предикторов составил  $R=0,91$ , критерий Фишера  $F=33$  со статистической значимостью ( $p<0,05$ ).

Клинический пример № 1. Пациент 1, 11 лет, пол мужской, на момент измерений уровень гликированного гемоглобина 10,95 %. Определенное с помощью модели значение  $\ln(sRAGE)=6,548$ ,  $C(sRAGE)=698(\text{пг/мл})$ . Фактическое значение  $\ln(sRAGE)=6,649$ ,  $C(sRAGE)=772(\text{пг/мл})$ , относительная погрешность определения концентрации  $h=9\%$ .

Клинический пример № 2. Пациент 2, 10 лет, пол женский, на момент измерений уровень гликированного гемоглобина 7,31 %, Определенное с помощью модели значение  $\ln(sRAGE)=7,196$ ,  $C(sRAGE)=1334(\text{пг/мл})$ . Фактическое значение  $\ln(sRAGE)=7,175$ ,  $C(sRAGE)=1307(\text{пг/мл})$ , относительная погрешность определения концентрации  $h=2\%$ .

Клинический пример № 3. Пациент 3, 16 лет, пол мужской, на момент измерений уровень гликированного гемоглобина 7,36 %. Определенное с помощью модели значение  $\ln(sRAGE)=7,565$ ,  $C(sRAGE)=1930(\text{пг/мл})$ . Фактическое значение  $\ln(sRAGE)=7,555$ ,  $C(sRAGE)=1912(\text{пг/мл})$ , относительная погрешность определения концентрации  $h=1\%$ .

**Результаты и обсуждение**

Проведенное исследование позволило определить содержание sRAGE в крови у 69 пациентов.

Проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) в исследуемых группах. Поскольку концентрация sRAGE у пациентов 1 группы не имела нормального распределения в равномерной шкале, данный параметр рассматривался в логарифмической шкале  $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$  (табл. 1, рис. 1).

Результатами исследования установлено значимое снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с сахарным диабетом ( $p<0,05$ ). Так средний, максимальный и минимальный уровень sRAGE составил в 1 группе – 1460, 2826 и 592 пг/мл против аналогичных показателей во 2 группе – 1741, 2924 и 1056 пг/мл, соответственно (табл. 1). Медиана значений sRAGE

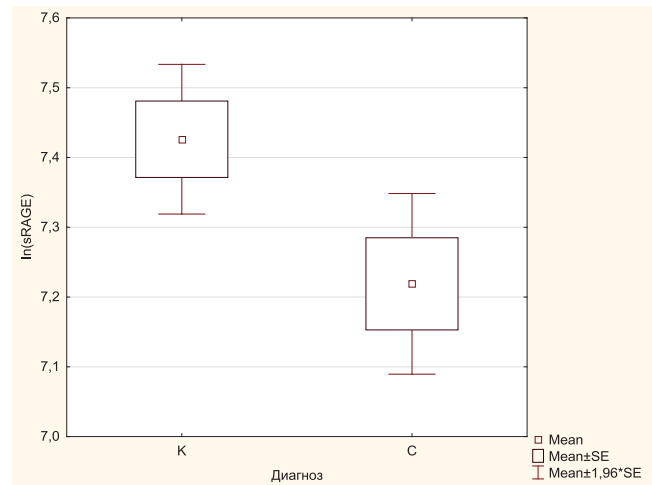


Рисунок 1. Логарифмическая шкала  $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$  у обследованных пациентов

Figure 1. Logarithmic scale:  $\ln(sRAGE(\text{pg/ml}))$  in the examined patients

Таблица 1

**Значения sRAGE в нормальной и логарифмической шкале и критерий нормальности Шапиро-Уилка у обследованных пациентов**

Table 1

**sRAGE values in normal and logarithmic scales and the Shapiro-Wilk normality test in the examined patients**

	Значение Mean	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Стандартное отклонение Std.Dev.	Критерий Шапиро-Уилка W Shapiro-Wilk W	Критерий Шапиро-Уилка p Shapiro-Wilk p
1 группа (n=38)							
Растворимая форма РКПГГ sRAGE(пг/мл)	1460	1391	592	2826	557	0,915	0,016
Значение растворимой формы РКПГГ по логарифмической шкале $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$	7,219	7,238	6,384	7,947	0,374	0,972	0,575
Гликированный гемоглобин HbA1C (%)	9,36	9,32	5,9	14,1	1,96	0,974	0,644
2 группа (n=31)							
Растворимая форма РКПГГ sRAGE (пг/мл)	1741	1636	1056	2924	490	0,94	0,217
Значение растворимой формы РКПГГ по логарифмической шкале $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$	7,426	7,4	6,963	7,981	0,2736	0,98	0,887



у пациентов 1 группы соответствовала 1391 пг/мл (991,5; 2108,5), у детей 2 группы – 1636 пг/мл (1346; 2280). Анализ содержания гликированного гемоглобина в сыворотке пациентов с СД показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена. Средний уровень HbA1C в обследуемой группе был 9,36 % (7,61; 11,7).

Вероятно, снижение концентрации sRAGE у пациентов с СД обусловлено увеличением RAGE вследствие гипергликемии, а также нарушением отщепления sRAGE от RAGE, что может быть опосредовано дефицитом эндогенного инсулина и вторичной инсулинорезистентностью. Полученные данные позволяют предположить, что низкие значения sRAGE у пациентов с СД маркируют степень активации системы RAGE и отражают индивидуальный риск васкулярной патологии.

Изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом (табл. 2 и 3, рис. 2).

Результаты исследования выявили зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Обнаружена значимая регрессионная

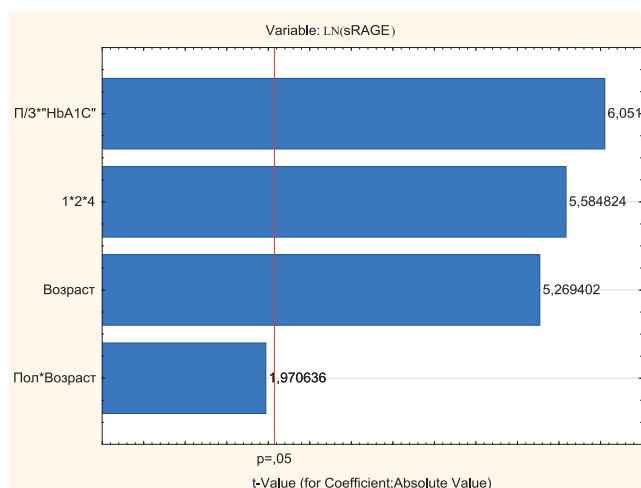


Рисунок 2. Значимость предикторов регрессионной модели определения sRAGE по концентрации гликированного гемоглобина и половозрастным параметрам детей с сахарным диабетом

Figure 2. Significance of predictors of the regression model for determining sRAGE by glycated haemoglobin concentration and age and sex parameters in children with diabetes mellitus

Таблица 2

**Регрессионная модель уровня sRAGE по значению концентрации гликированного гемоглобина и половозрастным данным у пациентов с сахарным диабетом**

Table 2

**Regression model of the sRAGE level based on glycated hemoglobin concentration and age and sex data in patients with diabetes mellitus**

	Уровень – эффект Level of – Effect	Логарифмическая шкала уровня растворимой формы РКПГГ ln(sRAGE) – Param.	Логарифмическая шкала уровня растворимой формы РКПГГ ln(sRAGE) – Std.Err
Значение Intercept		8,655230	0,281111
возраст		-0,113743	0,021585
пол*половозрелость*HbA1C	1	-0,021392	0,003830
пол*возраст	1	-0,005422	0,002752
половозрелость *HbA1C	1	0,039594	0,006542
пол	Ж=1, М=-1		
половозрелость	Да=1, Нет=-1		

Таблица 3

**Уровень значимости регрессионной модели определения sRAGE по концентрации гликированного гемоглобина и половозрастным параметрам детей с сахарным диабетом**

Table 3

**Significance levels of the regression model for determining sRAGE based on glycated hemoglobin concentration and age and sex parameters in children with diabetes mellitus**

	Множественный коэффициент корреляции Multiple – R	Критерий общей значимости F	Показатель значимости регрессионной модели p
Значение растворимой формы РКПГГ по логарифмической шкале ln(sRAGE)	0,86	15,63	0,000003

**Обратная регрессионная модель определения уровня гликированного гемоглобина у детей с сахарным диабетом по уровню sRAGE, полу и возрасту**

**Inverse regression model for determining the level of glycated hemoglobin in children with diabetes mellitus by sRAGE level, sex and age**

	Гликированный гемоглобин (HbA1C) – Param.	Гликированный гемоглобин (HbA1C) – Std.Err
Значение Intercept	10,10371	0,875955
пол	-4,86735	0,875955
возраст*LN(sRAGE)	-0,01273	0,009190
пол*возраст*LN(sRAGE)	0,05764	0,009190

**Уровень значимости обратной модели определения уровня гликированного гемоглобина у детей с сахарным диабетом по уровню sRAGE, полу и возрасту**

**Significance level of the inverse model for determining the level of glycated haemoglobin in children with diabetes mellitus by sRAGE level, sex and age**

	Множественный коэффициент корреляции Multiple - R	Критерий общей значимости F	Показатель значимости регрессионной модели p
Гликированный гемоглобин HbA1C	0,839560	15,92161	0,000016

модель, предсказывающая концентрацию sRAGE по уровню гликированного гемоглобина и половой зрелости ( $R=0,91$ ). Гендерные различия при изменённых значениях sRAGE отсутствовали. Представленные данные отражают особенности влияния пубертатного возраста на метаболическую компенсацию СД. Известно, что период полового созревания в норме характеризуется физиологической инсулинорезистентностью и увеличением секреции контринсулярных гормонов. Указанные обстоятельства затрудняют достижение целевых значений гликемии у подростков с СД [21, 22, 27, 30].

Полученные данные выполненного анализа установили значимое влияние на концентрацию sRAGE комбинации повышенного уровня HbA1C и подросткового возраста, и позволяют отнести пубертатный период к факторам особого риска в формировании негативной «метаболической памяти» и в возникновении диабетических микроангиопатий.

По мнению ряда авторов, sRAGE маркируют метаболическую дисфункцию, которая коррелирует с уровнем гликемии и развитием инсулинорезистентности [2, 3, 15, 20, 25, 26]. Для изучения взаимосвязи показателей sRAGE и HbA1C у детей с сахарным диабетом, создана обратная регрессионная модель. Результаты показали обратную корреляционную связь и позволили по концентрации sRAGE, полу и возрасту обозначить расчетный уровень HbA1C (табл. 4 и 5, рис. 3).

Представленные данные отражают диагностическую значимость растворимых рецепторов конечных

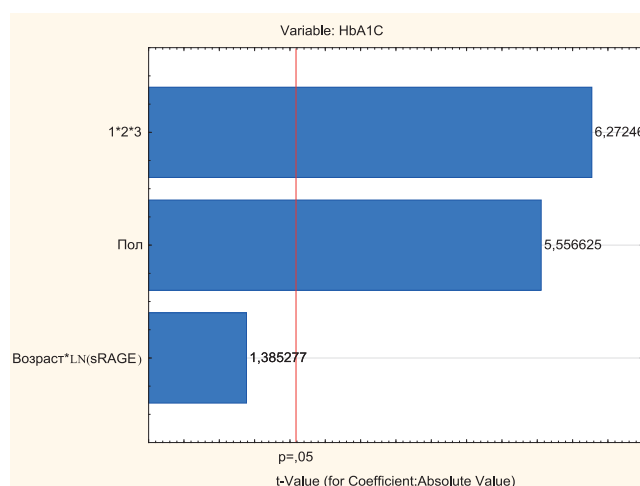


Рисунок 3. Значимость предикторов модели определения уровня гликированного гемоглобина по значению концентрации sRAGE, полу и возрасту детей с диагнозом сахарный диабет.

Figure 3. The significance of predictors of the model for determining the level of glycated haemoglobin by the value of the sRAGE concentration, gender and age of children diagnosed with diabetes mellitus

продуктов гликирования белков в оценке метаболической памяти и позволяют считать sRAGE предиктором формирования глюкозотоксичности у детей с сахарным диабетом 1 типа.

В представленной работе проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у детей с сахарным диабетом. Установлено значимое

снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с рассматриваемой патологией ( $p < 0,05$ ), что вероятно, обусловлено увеличением экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования белков (RAGE) вследствие гипергликемии, а также нарушением отщепления sRAGE от RAGE, опосредованным дефицитом эндогенного инсулина и вторичной инсулинорезистентностью.

В группе пациентов с сахарным диабетом изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа. Выявлена зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Установлено наиболее значимое влияние на концентрацию sRAGE комбинации повышенного уровня HbA1C и подросткового возраста, что позволяет отнести пубертатный период к модифицируемым факторам особого риска в формировании негативной метаболической памяти и в возникновении диабетических микроангиопатий.

Для изучения взаимосвязи показателей sRAGE и HbA1C у детей с сахарным диабетом, создана обратная регрессионная корреляционная модель, позволяющая по концентрации sRAGE, полу и возрасту определить расчетный уровень HbA1C.

Представленные данные отражают диагностическую значимость растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков в оценке метаболической памяти.

### Заключение

Таким образом, выполненное исследование позволило оценить уровень плазменных sRAGE при сахарном диабете 1 типа, представить анализ функциональной связи между значениями гликированного гемоглобина (HbA1C), sRAGE, гендерными и возрастными факторами, уточнить диагностическую значимость sRAGE для определения метаболической компенсации и раннего выявления риска сосудистой патологии в детском возрасте.

### Литература / References

1. Международная Диабетическая Федерация. IDF Diabetes Atlas, 9-е изд. Брюссель, Бельгия: [International diabetes Federation. *IDF diabetes Atlas*, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019] DOI: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Черников АА, Северина АС, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126-134. [Chernikov AA, Severina AS, Shamkhalova MSh, Shestakova MV. The Role of mechanisms of metabolic memory in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126-134. (In Russian)]

3. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4-10. [Dedov II, Shestakova MV. The Phenomenon of metabolic memory in predicting the risk of vascular complications in diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2015;87(10):4-10. (In Russian)]

4. Данилова ЛА. Гликированные протеины. *Педиатр*. 2019;10(5):79-86. [Danilova LA. Glycated proteins. *Pediatrician*. 2019;10(5):79-86. (In Russian)]

5. Леонова ТС, Вихнина МВ, Гришина ТВ, Леонова ЛЕ, Фролов АА, Романовская ЕВ. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;12(78): часть 1. [Leonova TS, Vihkina MV, Grishina TV, Leonova LE, Frolov AA, Romanovskaya EV. Influence of deep glycation end products on cellular processes. *International Research Journal*. 2018;12(78): part 1. (In Russian)]

6. Иванникова ЕВ, Смирнова ОМ. Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(5):20-26. [Ivannikova EV, Smirnova OM. The role of glycation end products and their receptors in the development of complications of diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(5):20-26. (In Russian)]

7. Бакунина НС, Глушаков РИ, Тапильская НИ, Шабанов ПД. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(4):44-53. [Bakunina NS, Glushakov RI, Tapil'skaya NI, Shabanov PD. Pharmacology of polyprenols as adaptogens that reduce the intensity of glycation processes. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(4):44-53. (In Russian)]

8. Скобелева КВ, Тыртова ЛВ, Никитина ИЛ, Оленев АС. Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. *Лечащий врач*. 2019;(3):57-63. [Skobeleva KV, Tyrtova LV, Nikitina IL, Olenev AS. Modern view on the problem of diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes: the role of renin-angiotensin-aldosterone systems. *Attending Physician*. 2019;(3):57-63 (In Russian)]

9. Попыхова ЭБ, Степанова ТВ, Лагутина ДД, Кириязи ТС, Иванов АН. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):47-55. Popykhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazhi TS, Ivanov AN. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47-55. (In Russian)]

10. Ahmed N, Thornalley PJ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложненного сахарного диабета. *Русский медицинский журнал. Эндокринология*. 2009;(9):642-650. [Ahmed N, Thornalley PJ. The Role of glycation end products in the pathogenesis of diabetes complications. *Russian medical journal. Endocrinology*. 2009;(9):642-650. (In Russian)]
11. Ансари НА, Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака. *Биомедицинская химия*. 2010;56(2):168-178. [Ansari NA, Rashid Z. non-Enzymatic protein glycation: from diabetes to cancer. *Biomedical Chemistry*. 2010;56(2):168-178 (In Russian)]
12. Успенская ЮА, Горина ЯВ, Салмин ВВ, Кувачева НВ, Фурсов АА, Пожиленкова ЕА, Салмина АБ. Рецепторы конечных продуктов гликирования. *Вестник Новосибирского государственного университета*. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014;12(4):68-76. [Assumption AYU, Gorina YV, Salmin VV, Kovacheva NIn, Fursov AA, Pozhilenkova EA, Salmina AB. The Receptors of advanced glycation end products. *Bulletin of the Novosibirsk state University. Series: Biology, clinical medicine*. 2014; 12(4):68-76. (In Russian)]
13. Salmin VV, Taranushenko TE, Kiseleva NG, Salmina AB. Noninvasive Sensing of Serum sRAGE and Glycated Hemoglobin by Skin UV-Induced Fluorescence. *Biomedical Photonics for Diabetes Research*. Boca Raton: CRC Press. 2022. 22 p.
14. Аметов АС, Черникова НА, Пуговкина ЯВ. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. *Современный взгляд ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение*. 2016;(1):45-55. [Ametov AS, Chernikova NA, Pugovkina YV. Glucose Homeostasis in a healthy person in various conditions. *Modern view ENDOCRINOLOGY: news, opinions, training*. 2016;(1): 45-55 (In Russian)]
15. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Molecular Medicine*. 2018;24(1):59-71. DOI: 10.1186/s10020-018-0060-3
16. Успенская ЮА, Комлева ЮК, Пожиленкова ЕА, Салмин ВВ, Лопатина ОЛ, Фурсов АА, Лаврентьев ПВ, Белова ОА, Салмина АБ. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. *Вестник РАМН*. 2015;70 (6):694-703. [Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Olenkova EA, Salmin VV, Lopatina OL, Fursov AA, Lavrentiev PV, Belova OA, Salmina AB. Ligands of RAGE-proteins: role in intercellular communication and pathogenesis of inflammation. *Bulletin of the RAMS*. 2015;70(6):694-703. (In Russian)]
17. Вербовой АФ, Шаронова ЛА. Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля. *Медицинский совет*. 2020;(4):144-151. [Verbovoy A.F, Sharonova L.A. Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):144-151. (In Russian)]
18. Tsoporis JN, Hatzigelaki E, Gupta S. Circulating Ligands of the Receptor for Advanced Glycation End Products and the Soluble Form of the Receptor Modulate Cardiovascular Cell Apoptosis in Diabetes. *Molecules*. 2020;25(22):5235. DOI:10.3390/molecules25225235
19. Jisu Jeong, Jiye Lee, Juyeon Lim, Soyoung Cho, Soyoung An, Myungeun Lee, Nara Yoon, Miran Seo, Soyeon Lim, Sungha Park.. Soluble RAGE attenuates AngII-induced endothelial hyperpermeability by disrupting HMGB1-mediated crosstalk between AT1R and RAGE. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019;51(9):1-15. DOI: 10.1038/s12276-019-0312-5
20. Chinedum Eleazu, Norsuhana Omar, Oon Zhi Lim, Boon Seng Yeoh, Nik Hazlina, Nik Hussain, Mahaneem Mohamed. Obesity and Comorbidity: Could Simultaneous Targeting of eSRAGE and sRAGE Be the Panacea? *Frontiers in Physiology*. 2019;(10):1-13. DOI: org/10.3389/fphys.2019.00787
21. Kim C, Donaghue, M, Loredana Marcovecchio, R. P. Wadwa, Emily Y. Chew, Tien Y. Wong, Luis Eduardo Calliari, Bedowra Zabeen, Mona A. Salem, Maria E. Craig. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;(27): 262-274. DOI: 10.1111/pedi.12742
22. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;(22):1-145. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards of specialized diabetes care 9 the edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;(22):1-145. (In Russian)]
23. Дедов ИИ, Петеркова ВА. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра; 2020. 494 с. [Dedov II, Peterkova VA. Handbook of pediatric endocrinologist. М.: Litterra; 2020. 494 p. (In Russian)]
24. Федеральные клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей». М.: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». 2021. 80 с. [Federal Clinical Recommendations «Type 1 Diabetes Mellitus in Children». М.: Public Organization «Russian Association of Endocrinologists». 2021. 80 p. (In Russian)]
25. Guanqun Chao, Yue Zhu, Liying Chen. Role and Risk Factors of Glycosylated Hemoglobin Levels in Early Disease Screening. *Journal of Diabetes Research*. 2021. 8 p. DOI: 10.1155/2021/6626587

26. How to cite this article: Samanta S. Glycated hemoglobin and subsequent risk of microvascular and macrovascular complications. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2021;73(2):230-238. DOI: 10.25259/IJMS\_16\_2020

27. Витебская АВ. Новые критерии компенсации сахарного диабета у детей и подростков и пути их достижения. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; (4): 63-66. [Vitebskaya AV. New criteria of diabetes mellitus compensation for children and adolescents and ways to achieve them. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; (4): 63-66. (In Russian)]

28. Вершинина МГ, Стериополо НА, Исаева ОМ. Выбор аналитической системы для определения гликированного гемоглобина. *Лабораторная служба*. 2018;7(4):58-59. [Vershinina MG, Steriopolo NA, Isaeva OM. Choice of analytical system for determination of glycated hemoglobin. *Laboratory Service*. 2018;7(4):58-59. (In Russian)]

29. Вершинина МГ, Стериополо НА, Ибрагимова ВЮ. Низкий уровень HbA1c – клинический статус или ошибка преаналитики? *Лабораторная служба*. 2020;9(2):32-35. [Vershinina MG, Steriopolo NA, Ibragimova VYu. The low level of glycated hemoglobin – the clinical status or preanalytical error? *Laboratory Service*. 2020;9(2):32-35. (In Russian)]

30. Башнина ЕБ, Царгасова ИМ. Проблемы поддержания метаболической компенсации сахарного диабета I типа у подростков. *Лечащий врач*. 2018;(3):19-21. [Bashnina E.B., Tsargasova I.M. Problems of maintaining metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Attending Physician*. 2018;(3):19-21. (In Russian)]

## Сведения об авторах

Киселева Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(908)2128321; e-mail: kinatta@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6425-5086>

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(950)000019; e-mail: tetar@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>

Лопатина Ольга Леонидовна, д.б.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2200221; e-mail: ol.lopatina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Проскуркина Маргарита Викторовна, детский эндокринолог, Клиническая больница № 51 ФМБА России; адрес: Российская Федерация, 662970, г. Железногорск, ул. Кирова, д.9; тел.: +7(913)5521284; e-mail: prmarginov@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7360-6121>

Салмина Алла Борисовна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; тел.: +7(913)1920624; e-mail: allasalmina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Салмин Владимир Валерьевич, д.ф.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)1920624; e-mail: vsalmin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

## Author information

Natalya G. Kiseleva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(908)2128321; e-mail: kinatta@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6425-5086>

Tatiana E. Taranushenko, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(950)000019; e-mail: tetar@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>

Olga L. Lopatina, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2200221; e-mail: ol.lopatina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Margarita V. Proskurina, pediatric endocrinologist, Clinical Hospital № 51, FMBА of Russia; Address: 9, Kirov Str., Zheleznogorsk, Russian Federation, 662970; Phone: +7(913)5521284; e-mail: prmarginov@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7360-6121>

Alla B. Salmina, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Scientific Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe highway, Moscow, Russian Federation, 125367; Phone: +7(913)1920624; e-mail: allasalmina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Vladimir V. Salmin, Doctor of Physics and Mathematics, Associate Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)1920624; e-mail: vsalmin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

Дата поступления 22.12.2021

Дата рецензирования 21.12.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 22 December 2021

Revision Received 21 December 2022

Accepted 14 February 2023

© САФАРОВА С. С.

УДК 618.11:616.7

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-53-57

## Влияние инсулинрезистентности на минеральную плотность кости и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников в постменопаузе

С. С. Сафарова

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра внутренних болезней II, Баку Az1000, Азербайджанская Республика

**Цель исследования.** Изучить влияние инсулинрезистентности на минеральную плотность кости (МПК) и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в постменопаузальном периоде. Оценить информативность антимюллерова гормона (АМГ) для прогнозирования костных изменений при СПКЯ.

**Материал и методы.** В поперечное исследование были включены 85 женщин с СПКЯ в постменопаузе (54,2±2,7 года). Группу контроля составили 43 женщины (54,7±6,4 года). Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее измерение глюкозы натощак, инсулина, с расчетом индекса НОМА-IR, АМГ, ФСГ, ЛГ, паратирин (ПТГ), витамина D, свободного тестостерона, сывороточных маркеров костного ремоделирования (P1NP и b-CTx) и МПК поясничного отдела позвоночника с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Результаты.** Возраст наступления менопаузы у женщин с СПКЯ был выше, чем у контроля ( $p < 0,01$ ); при СПКЯ отмечалась тенденция к повышению в уровня АМГ ( $p < 0,005$ ); АМГ обратно коррелировал с уровнем ФСГ ( $r = -0,389$ ,  $p = 0,05$ ); выявлена прямая корреляция между ПТГ и тестостероном ( $r = 0,201$ ,  $p = 0,03$ ), а также связь ПТГ с маркерами P1NP и b-CTx ( $r = -0,532$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,413$ ,  $p = 0,002$ ); зависимость между АМГ с b-CTx ( $r = 0,507$ ,  $p = 0,001$ ); между МПК поясничного отдела позвоночника с инсулином ( $r = 0,267$ ,  $p = 0,04$ ) и обратная корреляция МПК поясничного отдела позвоночника с АМГ ( $r = -0,581$ ;  $p = 0,03$ ).

**Заключение.** СПКЯ может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития остеопороза. Выявленные ассоциации предполагают, что гиперинсулинемия напрямую влияет на структуру кости независимо от ожирения, и может частично объяснять более высокую плотность кости, наблюдаемую при СПКЯ. У лиц с СПКЯ в постменопаузе выявлены относительно высокие значения АМГ, коррелирующие с маркером костной резорбции, что указывает на связь с процессами адаптивного костного ремоделирования. Однако, необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных механизмов и анализа прогностических возможностей АМГ в оценке состояния костной ткани при СПКЯ.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, антимюллеров гормон, постменопауза, инсулинорезистентность, костное ремоделирование, минеральная плотность кости.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Сафарова СС. Влияние инсулинрезистентности на минеральную плотность кости и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников в постменопаузе. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):53-57. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-53-57

## The influence of insulin resistance on bone mineral density and dynamics of bone remodelling in postmenopausal females with polycystic ovarian syndrome

S. S. Safarova

Azerbaijan Medical University, Department of Internal Medicine II, Baku Az1000, Azerbaijan Republic

**The aim of the research.** To study the effect of insulin resistance on bone mineral density (BMD) and the dynamics of bone remodelling markers in females with polycystic ovary syndrome (PCOS) in the postmenopausal period. To evaluate the informative value of Anti-Müllerian hormone (AMH) for predicting bone changes in PCOS.

**Material and methods.** The cross-sectional study included 85 postmenopausal women with PCOS (54.2±2.7 years). The control group consisted of 43 women (54.7±6.4 years). All patients underwent clinical and laboratory examination, which included measurement of fasting glucose, insulin, HOMA-IR index, AMH, FSH, LH, parathyroid hormone (PTH), vitamin D, free testosterone, serum markers of bone remodelling (P1NP and b-CTx) and lumbar spine BMD measured using dual energy X-ray absorptiometry.

**Results.** The age of menopause onset in PCOS patients was higher than in the controls ( $p < 0.01$ ); the PCOS patients were marked with a trend towards AMH level increase ( $p < 0.005$ ); AMH negatively correlated with FSH levels ( $r = -0.389$ ,  $p = 0.05$ ); a positive correlation was found between the levels of PTH and testosterone ( $r = 0.201$ ,  $p = 0.03$ ), as well as a correlation between PTH and P1NP and b-CTx markers ( $r = -0.532$ ,  $p = 0.001$  and  $r = 0.413$ ,  $p = 0.002$ ); the relationship between AMH and b-CTx ( $r = 0.507$ ,  $p = 0.001$ ); between lumbar spine BMD and insulin levels ( $r = 0.267$ ,  $p = 0.04$ ) and negative correlation between lumbar spine BMD and AMH ( $r = -0.581$ ;  $p = 0.03$ ).

**Conclusion.** PCOS may be considered as an independent risk factor for osteoporosis. The associations revealed suggest that hyperinsulinemia directly affects bone structure independently from obesity and may partly explain the higher bone density seen in PCOS. In postmenopausal patients with PCOS, relatively high AMH levels correlated with bone resorption marker, which attests to the association with processes of adaptive bone remodelling. However, further studies are needed to elucidate the underlying mechanisms and analyse the prognostic capabilities of AMH in assessing the state of bone tissue in PCOS.

**Key words:** polycystic ovary syndrome (PCOS), anti-Mullerian hormone (AMH), postmenopause, insulin resistance, bone remodeling, bone mineral density.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Safarova SS. The influence of insulin resistance on bone mineral density and dynamics of bone remodelling in postmenopausal females with polycystic ovarian syndrome. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):53-57. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-53-57

## Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – сложное репродуктивное эндокринное заболевание, которое является основной причиной ановуляторного бесплодия [1]. Диагноз СПКЯ ставится на основании двух из трех критериев Роттердамского консенсуса: олигоаменорея, клиническая / биохимическая гиперандрогенемия и поликистоз яичников [2]. Рост интереса к данной проблеме обусловлен долгосрочными метаболическими последствиями СПКЯ, включающими высокую степень инсулинорезистентности (ИР) и сопряженные дислипидемию, окислительный стресс, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет [3]. Кроме того, связанные с СПКЯ повышенные значения циркулирующего инсулина, могут потенциально влиять на процессы костного ремоделирования [4]. В частности, текущие данные свидетельствуют о том, что женщины с СПКЯ более склонны к раннему развитию симптомов остеопороза и с возрастом могут подвергаться повышенному риску низкотравматических переломов, что может иметь серьезные последствия для здоровья и качества жизни [3]. Следует отметить, что СПКЯ не является первичной входной переменной в текущей конструкции FRAX (инструмент для оценки риска переломов), соответственно расчет вероятности перелома данным методом может быть неверным.

Современные сведения о патофизиологии изменений костной ткани при СПКЯ включают несколько механизмов, которые могут влиять на активность остеобластов, посредством прямой влияния инсулина и тестостерона или косвенно за счет снижения выработки глобулина, связывающего половые гормоны и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста, что приводит к активации дифференцировки остеокластов и резорбции кости [3, 4, 5]. Ряд исследований продемонстрировали, что члены суперсемейства трансформирующего фактора роста- $\beta$ , которое включает костные морфогенетические белки, а также антимюллеров гормон (АМГ) участвуют в ремоделировании костной ткани и экспрессируются в яичниках, тем самым играют важную роль в регуляции фолликулогенеза, овогенеза и функций яичников [6, 7, 8]. Известно, что костные морфогенетические белки являются ключевыми агентами в остеобластической дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток, а АМГ ингибирует дифференцировку остеокластов, индуцированную активатором рецептора лиганда ядерного фактора- $\kappa$ B [8]. Исходя из

этого, метаболические и гормональные перестройки, связанные с СПКЯ могут потенциально влиять на здоровье костей, накладываясь на возрастные изменения костной ткани [4, 7].

Основная цель проведенного исследования состояла в изучении влияния инсулинорезистентности на минеральную плотность кости (МПК) и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с СПКЯ в постменопаузальном периоде. А также, в оценке информативности АМГ для прогнозирования костных изменений при СПКЯ.

## Материал и методы

В исследование были включены 128 женщин постменопаузального периода в возрасте от 45 до 65 лет, без ранее выявленных изменений костного метаболизма и переломов в анамнезе, из которых основную группу составили 85 женщин с СПКЯ в анамнезе, контрольную – 43 клинически здоровые женщины. За постменопаузальный был принят период, длящийся от менопаузы до полного выключения функции яичников [9]. Критерии исключения: лечение остеопороза; другие эндокринные, гепаторенальные расстройства в анамнезе; длительный прием глюкокортикоидов и использование гормональной контрацепции или метформина в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Все пациентки были клинически и лабораторно-инструментально обследованы: собран анамнез, УЗИ органов малого таза, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) [10]. Однократно определяли глюкозу в плазме глюкозоксидазным методом (анализатор Abbott Architect C8000). Концентрацию общего (tCa) и ионизированного ( $\text{Ca}^{2+}$ ) кальция, неорганического фосфата ( $\text{P}^+$ ) в сыворотке измеряли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas 400. Содержание паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и витамина D (25(OH)D), антимюллерова гормона (АМГ), инсулина, свободного тестостерона (св.Т), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) определяли методом ELISA. Активность репаративного остеогенеза оценивали по следующим маркерам: N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP, нг/мл, ELISA), C-концевой телопептид (СТх, нг/мл, ELISA). Для количественной оценки резистентности к инсулину был применен метод количественной оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), который рассчитывался как (глюкоза в крови натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин натощак (мМЕ/мл) / 22.5 (резистентность к инсулину  $\geq$  2.5)

[5, 10]. Значения минеральной плотности костей (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе (ПОБ) и шейке бедренной кости (ШБ) измеряли по Т-критерию методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, Hologic Discovery – QDR 4500A, США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методом непараметрической статистики с использованием программы BioStat Pro 6.2.2.0 (AnalystSoft Inc., Walnut, США) с описанием показателей с помощью медианы и квартилей 1 и 3 (Me [Q1; Q3]); оценку различий между группами по уровню какого-либо признака определяли по U-критерию Манна–Уитни ( $p < 0,05$  считалось статистически значимым). Характер зависимости между признаками определяли с использованием корреляционного анализа по Спирмену ( $r$ ).

### Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторные характеристики пациенток представлены в таблице.

Основную группу составили 85 (66 %) пациенток с СПКЯ в постменопаузальном периоде. В группу сравнения были включены 43 (34 %) здоровые

женщины, без клинических признаков эндокринной патологии. Средний возраст пациенток с СПКЯ был сопоставим с возрастом контрольной группы. Возраст наступления менопаузы у женщин с СПКЯ был выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,007$ ), средняя длительность менопаузы в группе с СПКЯ составила 3,4 [1,6; 10,7] лет, в контрольной – 5,1 [2,0; 12,3] лет соответственно. Женщины с СПКЯ имели более высокий ИМТ, чем контрольная группа ( $p = 0,009$ ). Средние значения ФСГ были ниже у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,006$ ). Уровень ЛГ у пациенток с СПКЯ превышал значения контрольной группой ( $p = 0,029$ ). Также при СПКЯ отмечалась тенденция к повышению в сыворотке уровня АМГ ( $p = 0,004$ ). Выявлено, что концентрация ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ положительно коррелировали с уровнем АМГ в сыворотке ( $r = 0,586$ ,  $p = 0,004$  и  $r = 0,402$ ,  $p = 0,03$  соответственно); также, АМГ обратно коррелировал с уровнем ФСГ в сыворотке ( $r = -0,389$ ,  $p = 0,05$ ). У пациенток с СПКЯ уровень св. тестостерона в сыворотке был в пределах референсного диапазона выше, чем у контрольной группы ( $p = 0,025$ ). В целом, пациентки с СПКЯ имели более высокие значения инсулина натощак и значения НОМА-IR, чем контрольная группа, но значения глюкозы натощак значимо не отличались. При СПКЯ была выявлена прямая корреляционная связь между сывороточным тестостероном и индексом НОМА-IR ( $r = 0,325$ ,  $p = 0,04$ ) и между значением инсулина и св. тестостерона в сыворотке ( $r = 0,414$ ,  $p = 0,01$ ). ИМТ положительно коррелировал с глюкозой натощак ( $r = 0,412$ ,  $p = 0,05$ ). Выявлено, что НОМА-IR коррелировал с ИМТ ( $r = 0,319$ ,  $p = 0,04$ ), уровнем ЛГ ( $r = 0,278$ ,  $p = 0,002$ ), соотношением ЛГ/ФСГ ( $r = -0,202$ ,  $p = 0,03$ ) и АМГ ( $r = 0,527$ ,  $p = 0,001$ ). Отмечена тенденция к повышению в пределах референсных значений ПТГ и КТ в сочетании со снижением концентрации  $Ca^{2+}$  и 25(OH)D ( $p < 0,05$ ). При СПКЯ наблюдалась обратная корреляция значений  $Ca^{2+}$  и 25(OH)D с уровнем ПТГ в крови ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,01$  и  $r = -0,461$ ,  $p = 0,04$  соответственно). У пациентов с СПКЯ выявлена положительная корреляция между ПТГ и тестостероном ( $r = 0,201$ ,  $p = 0,03$ ). Содержание ПТГ коррелировало с маркерами P1NP и b-CTx с коэффициентом  $r = -0,532$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,413$ ,  $p = 0,002$  соответственно. Уровень b-CTx был повышен у пациенток с СПКЯ ( $p = 0,045$ ). Также в группе пациенток с СПКЯ определена зависимость между значениями АМГ с b-CTx ( $r = 0,507$ ,  $p = 0,001$ ).

МПК по Т-критерию зоны L1–L4 в группе пациенток с СПКЯ была выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,024$ ). Установлена обратная корреляция между Т-критерием в области L1–L4 и уровнем b-CTx ( $r = -0,357$ ,  $p = 0,02$ ). В группе СПКЯ наблюдалась

Таблица

#### Клинико-лабораторные характеристики обследованных пациенток (Me [Q1; Q3])

Table

#### Clinical and laboratory parameters of the examined patients (Me [Q1; Q3])

Параметры	СПКЯ (n = 85)	Контроль (n = 43)	P
Возраст, лет	54,3 [47; 63]	54,8 [46; 62]	0,427
ИМТ	31,2 [26,4; 33,6]	27,8 [23,6; 28,9]	0,009
Менопауза, лет	3,4 [1,6; 10,7]	5,1 [2,0; 12,3]	0,007
tCa, мг/дл	9,52 [9,15; 9,82]	9,38 [9,12; 9,79]	0,114
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,08 [1,01; 1,14]	1,1 [1,09; 1,18]	0,016
P+, мг/дл	4,2 [3,73; 4,8]	4,1 [2,9; 4,2]	0,518
Глюкоза, мг/дл	5,4 [4,7; 5,6]	4,6 [4,4; 5,2]	0,504
Инсулин, МЕ/л	12,4 [7,8; 20,2]	7,9 [6,5; 15,5]	0,003
НОМА-IR	2,9 [2,4; 7,1]	1,7 [1,3; 3,6]	0,008
ФСГ, МЕ/л	32,8 [23,09; 69,60]	57,1 [41,10; 83,81]	0,006
ЛГ, МЕ/л	29,2 [18,58; 64,08]	22,0 [12,67; 53,71]	0,029
АМГ, нг/мл	0,364 [0,132; 1,418]	0,11 [0,07; 0,264]	0,004
св.Т, пг/мл	1,9 [0,87; 3,58]	1,0 [0,45; 2,04]	0,025
25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	22,34 [13,01; 32,86]	26,52 [17,84; 37,50]	0,038
ПТГ, пг/мл	52,33 [41,3; 61,9]	50,10 [40,2; 59,5]	0,041
КТ, пг/дл	10,27 [6,40; 15,8]	8,35 [6,38; 13,1]	0,018
P1NP, нг/мл	41,17 [23,5; 76,2]	47,70 [29,7; 70,3]	0,032
b-CTx, нг/мл	0,530 [0,401; 0,807]	0,511 [0,455; 0,632]	0,045
Т-критерий (L1–L4)	-1,36 [-2,1; 0,05]	-1,68 [-1,8; 1,1]	0,024
Т-критерий (ПОБ)	-1,08 [-1,6; 0,8]	-0,86 [-1,4; 0,93]	0,325
Т-критерий (ШБ)	-1,33 [-2,1; 0,4]	-1,0 [-1,7; 1,6]	0,022



положительная корреляция МПК поясничного отдела позвоночника с инсулином ( $r = 0,267$ ,  $p = 0,04$ ) и отрицательная корреляционная связь МПК по Т-критерию зоны L1–L4 с АМГ ( $r = -0,581$ ,  $p = 0,03$ ). Обратная связь между МПК и АМГ не зависела от ИМТ и уровня св. тестостерона.

Результаты настоящего исследования показали, что у женщин с СПКЯ менопауза наступала на 2-3 года позже, чем у женщин контрольной группы того же возраста, что согласуется с данными ряда других исследований [9]. Женщины с СПКЯ имели более низкий уровень ФСГ и более высокий уровень АМГ по сравнению с контрольной группой. Точный механизм, ответственный за высокий уровень АМГ при СПКЯ, до конца не ясны, однако известно, что ожирение, резистентность к инсулину и гиперандрогения играют важную роль в повышении уровня АМГ [11].

Была выявлена тенденция к более высоким значениям ИМТ, НОМА, глюкозы и св. тестостерона у женщинах с СПКЯ, по сравнению с контрольной группой того же возраста. Это подтверждает данные о том, что гиперандрогения, наблюдаемая у женщин с СПКЯ, сохраняется после перехода в менопаузу [9]. Данные указывают на то, что у женщин с СПКЯ после менопаузы продолжают проявляться метаболические изменения, такие как резистентность к инсулину, что делает их более подверженными риску развития сахарного диабета 2 типа [12, 13]. Результаты проведенного исследования позволяет предположить, что инсулинорезистентность и гипертестостеронемия активно участвуют в патогенезе СПКЯ.

В настоящем исследовании женщины с СПКЯ имели более высокую массу тела, чем контрольная группа, однако не было обнаружено связи между ИМТ и возрастом наступления менопаузы. Это не дает основания утверждать, что ожирение является фактором, влияющим на возраст менопаузы, и расходится с результатами ряда исследований [13].

Результаты нашего исследования показали взаимосвязь между метаболизмом кальция и выраженностью инсулинорезистентности, а не СПКЯ как таковым. Так, наблюдаемый дефицит 25(ОН)D3 может оказывать существенное влияние на патогенез СПКЯ и являться независимым прогностическим параметром состояния костной ткани при данном синдроме [1]. Таким образом, значения витамина D и метаболизма кальция также следует оценивать у женщин с СПКЯ.

Анализ данных показал несколько более высокую активность репаративного остеогенеза у пациенток с СПКЯ в постменопаузе по сравнению с группой сравнения. У пациенток с СПКЯ определено менее выраженное изменение МПК на фоне активации процессов костного ремоделирования, что ставит

под сомнение способность DXA прогнозировать переломы у данной категории больных. Данные изменения могут способствовать снижению качества кости, усугубляя проявления менопаузального остеопороза. Предположительно, СПКЯ обостряет изменения костного ремоделирования, тем самым способствуя деструкции костной ткани в постменопаузе. Связанное с дефицитом эстрогенов снижение плотности костной массы у женщин в постменопаузе, приводит к ухудшению микроархитектоники кости [14, 15]. Результаты исследований ряда авторов показали, что женщины с СПКЯ, подвержены более частому риску переломов по сравнению с общей популяцией, несмотря на нормальную или повышенную МПК, вследствие чего допустима мысль о существовании ряда специфических для СПКЯ aberrаций, которые ухудшают качество кости и могут стать важными факторами, способствующими развитию остеопороза [13, 16].

### Заключение

Нарушение углеводного метаболизма, относительно повышенная секреция андрогенов яичниками, характерные для женщин с СПКЯ в репродуктивном периоде, сохраняются после менопаузы, что подчеркивает пожизненные риски для здоровья, связанные с этим синдромом. Выявленные ассоциации предполагают, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у женщин с СПКЯ могут быть факторами защищающими от относительной потери минеральной плотности костной ткани, в связи с чем DXA у данной категории больных будет слабоинформативна. У лиц с СПКЯ в постменопаузе выявлены относительно высокие значения АМГ, коррелирующие с маркером костной резорбции, что указывает на связь с процессами адаптивного костного ремоделирования. Однако, необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных механизмов и анализа прогностических возможностей АМГ в оценке состояния костной ткани при СПКЯ.

### Литература / References

1. Di Bari F, Catalano A, Bellone F, Martino G, Benvenga S. Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 11(2), 116. DOI:10.3390/metabo11020116
2. Emanuel RHK, Roberts J, Docherty PD, Lunt H, Campbell RE, Möller K. A review of the hormones involved in the endocrine dysfunctions of polycystic ovary syndrome and their interactions. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022; (13):1017468. DOI: 10.3389/fendo.2022.1017468
3. Pereira-Eshraghi CF, Chiuzan C, Zhang Y, Tao RH, McCann M, Neugut YD, Printz A, Fennoy I, Cree-Green M,

Oberfield SE, Sopher AB. Obesity and insulin resistance, not polycystic ovary syndrome, are independent predictors of bone mineral density in adolescents and young women. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019; 92(6): 365–371. DOI:10.1159/000507079

4. Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2017; 232(2):R99–113. DOI:10.1530/JOE-16-0405

5. Moore JM, Waldrop SW, Cree-Green M. Weight management in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Current Obesity Reports*. 2021; 10(3):311–321. DOI: 10.1007/s13679-021-00437-x

6. Khalaf M, Morera J, Bourret A, Reznik Y, Denoual C, Herlicoviez M, Mittre H, Benhaim A. BMP system expression in GCs from polycystic ovary syndrome women and the in vitro effects of BMP4, BMP6, and BMP7 on GC steroidogenesis. *European Journal of Endocrinology*. 2013; 168(3):437–444. DOI:10.1530/EJE-12-0891

7. Liu DB, Sui C, Wu TT, Wu LZ, Zhu YY, RenZH. Association of bone morphogenetic protein (BMP)/Smad signaling pathway with fracture healing and osteogenic ability in senile osteoporotic fracture in humans and rats. *Medical Science Monitor*. 2018; (24):4363–4371. DOI:10.12659/MSM.905958

8. Kim JH, Yang YR, Kwon KS, Kim N. Anti-mullerian hormone negatively regulates osteoclast differentiation by suppressing the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand pathway. *Journal of Bone Metabolism*. 2021; 28(3):223–230. DOI:10.11005/jbm.2021.28.3.223

9. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brännström M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019; 98(3):320–326. DOI:10.1111/aogs.13489

10. Baek JH, Kim H, Kim KY, Jung J. Insulin resistance and the risk of diabetes and dysglycemia in Korean general adult population. *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2018; 42(4):296–307. DOI: 10.4093/dmj.2017.0106

11. Gao L, Zhang P, Wang Y, Zhang W, Zhao J, Liu Y, Liu J, He S. Relationship between body composition and

bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022; 23(1):893. DOI: 10.1186/s12891-022-05814-8

12. Cree-Green M, Rahat H, Newcomer BR, Bergman BC, Brown MS, Coe GV, Newnes L, Garcia-Reyes Y, Bacon S, Thurston JE, Pyle L, Scherzinger A, Nadeau KJ. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and mitochondria dysfunction in nonobese girls with polycystic ovarian syndrome. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1(7):931–944. DOI:10.1210/js.2017-00192

13. Napoli N, Conte C, Pedone C, Strotmeyer ES, Barbour KE, Black DM, Samelson EJ, Schwartz AV. Effect of insulin resistance on BMD and fracture risk in older adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019; 104(8):3303–3310. DOI: 10.1210/jc.2018-02539

14. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, Alexia V. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: from physiology to medical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(4):1568. DOI: 10.3390/ijms22041568

15. Cnen J, Lin P, Tsai Y, Yang Y, Kang H. Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: from androgen deficiency to androgen therapy. *Cells*. 2019; 8(11):1318. DOI: 10.3390/cells8111318

16. Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J. Vitamin D and polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Reproductive Sciences*. 2021; 28(8):2110–2117. DOI: 10.1007/s43032-020-00369-2

### Сведения об авторах

Сафарова Саин Саттар, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней II, Азербайджанский Медицинский Университет; адрес: Азербайджан, Аз1000, Баку, улица А. Гасымзаде, д.14; тел.: (+994)552587707; e-mail: sainsafarova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

### Author information

Sain S. Safarova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Internal Medicine II, Azerbaijan Medical University; Address: Azerbaijan, Az1000, Baku, A. Gasimzade street, 14; Phone: (+994)552587707; e-mail: sainsafarova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

Дата поступления 03.06.2022

Дата рецензирования 21.12.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 03 June 2022

Revision Received 21 December 2022

Accepted 14 February 2023

© ГОРБУНОВ Н. С., КОБЕР К. В., КАСПАРОВ Э. В., РОСТОВЦЕВ С. И., ПРОТАСЮК Е. Н.

УДК 611.833.47

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-58-62

## Внутриствольная анатомия пучков грудоспинного нерва

Н. С. Горбунов<sup>1,2</sup>, К. В. Кобер<sup>3</sup>, Э. В. Каспаров<sup>2</sup>, С. И. Ростовцев<sup>1</sup>, Е. Н. Протасюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>3</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского, Красноярск 660133, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить варианты прохождения пучков грудоспинного нерва через все элементы плечевого сплетения.

**Материал и методы.** Выполнено макро-микроскопическое внутриствольное препарирование 121 препарата плечевого сплетения от 105 трупов мужчин и женщин в возрасте 40-100 лет. Из полученных показателей в программе MS Excel 12 сформирована база данных и проведена их обработка с использованием Statistica for Windows 12. Все показатели проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилко. При описании изучаемых показателей определялась медиана Me [Q1, Q3], сопряженность между параметрами оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

**Результаты.** Макро-микроскопическое препарирование выявило, что грудоспинный нерв имеет четкое фасцикулярное внутриствольное строение и состоит из разного количества пучков: в 76 % состоит из двух пучков, 21,5 % – трех, 1,7 % – одного и 0,8 % – четырех. Установлено, что чем дальше от спинного мозга и ближе к грудоспинному нерву, тем меньше у его пучков вариантов внутриствольных путей: 5 – в спинномозговых нервах, 7 – в стволах, всегда одинаково в их задних разделах и заднем пучке. Пучки грудоспинного нерва только в 43 % проходят через спинномозговой нерв C7, средний ствол, его заднее разделение и задний пучок, а в остальных случаях (57 %) – дублируются или проходят по другим путям.

**Заключение.** Полученные данные о вариантах внутриствольных путей пучков грудоспинного нерва обосновывают более частое использование спинномозгового нерва C7, среднего ствола и его заднего разделения в качестве нерва-трансфера при контралатеральных транспозициях при параличе верхней конечности.

**Ключевые слова:** плечевое сплетение, спинномозговой нерв, ствол, заднее разделение, задний пучок, грудоспинный нерв, внутриствольные пути.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Горбунов НС, Кобер КВ, Каспаров ЭВ, Ростовцев СИ, Протасюк ЕН. Внутриствольная анатомия пучков грудоспинного нерва. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):58-62. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-58-62

## Intratrunk anatomy of the thoracodorsal nerve bundles

N. S. Gorbunov<sup>1,2</sup>, K. V. Kober<sup>3</sup>, E. W. Kasparov<sup>2</sup>, S. I. Rostovtsev<sup>1</sup>, E. N. Protasyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Medical Issues of the North, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>3</sup> A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation

**The aim of the research.** To study variants of the passage of thoracodorsal nerve bundles through all elements of the brachial plexus.

**Material and methods.** Macro-microscopic intra-trunk dissection of 121 brachial plexus preparations from 105 corpses of males and females aged 40-100 years was performed. A database was formed from the obtained indicators in MS Excel 12 and their processing was carried out using Statistica for Windows 12. All indicators were checked for distribution normality using the Shapiro-Wilk test. When describing the studied indicators, the median Me [Q1, Q3] was determined, the conjugacy between the parameters was estimated using Spearman's rank correlation coefficient.

**Results.** The macro-microscopic dissection revealed that the thoracodorsal nerve has a distinct intra-trunk structure and consists of a different number of bundles: 76 % consist of two bundles, 21.5 % of three, 1.7 % of one and 0.8 % of four. It has been established that the farther away from the spinal cord and closer to the thoracodorsal nerve, the fewer variants of intra-trunk pathways in its bundles are: 5 in the spinal nerves, 7 in the trunks, always the same in their posterior divisions and the posterior bundle. Only in 43 % of the cases, the bundles of the thoracodorsal nerve pass through the spinal nerve C7, the middle trunk, its posterior division and the posterior bundle, and in other cases (57 %) they are duplicated or pass through other paths.

**Conclusion.** The data obtained on the variants of the intra-trunk pathways of the thoracodorsal nerve bundles justify the more frequent use of the spinal nerve C7, the middle trunk and its posterior division as a transfer nerve in contralateral transpositions with paralysis of the upper limb.

**Key words:** brachial plexus, spinal nerve, trunk, posterior division, posterior bundle, thoracodorsal nerve, intra-trunk pathways.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Gorbunov NS, Kober KV, Kasparov EW, Rostovtsev SI, Protasyuk EN. Intratrunk anatomy of the thoracodorsal nerve bundles. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):58-62. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-58-62

### Введение

Изучение вариантов строения периферических нервов плечевого сплетения является актуальным для лучшего понимания симптомов при диагностике заболеваний и травм, выполнения регионарных

анестезий, оперативных вмешательств в подмышечной области, на лице, шее, верхней конечности и грудной клетки [1, 2].

В последнее время отмечается повышенный практический интерес к грудоспинному нерву, который

все чаще используется в различных пластических операциях [3, 4, 5]. Грудоспинной нерв активно изучается многими исследователями с целью возможности его переноса в позицию поврежденных нервов [6, 7]. Проводятся также исследования по контралатеральному переносу спинномозгового нерва C7 при параличах верхней конечности [8]. Однако подобные перспективные исследования ограничиваются малой длиной нерва или нарушением функции широчайшей мышцы спины, в связи с повреждением пучков грудоспинного нерва.

Грудоспинной нерв является короткой ветвью плечевого сплетения, осуществляет иннервацию широчайшей мышцы спины и считается исключительно двигательным [9]. Однако в единственной морфологической работе отмечается наличие в составе грудоспинного нерва кроме двигательных и чувствительных волокон [10]. Также в единственной клинической статье указывается, что грудоспинной нерв является смешанным и предложена концепция афферентной иннервации микрохирургических лоскутов [11]. В отношении источников формирования, места отхождения, взаиморасположения, длины и ветвления грудоспинной нерв подвержен значительным анатомическим вариациям [12-15]. Поэтому востребованным является дальнейшее изучение всего многообразия строения грудоспинного нерва, поиск более редких вариантов.

Целью настоящего исследования является изучить варианты прохождения пучков грудоспинного нерва через все элементы плечевого сплетения.

### Материал и методы

Набор материала проводился в отделении экспертизы трупов Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы в 2017–20 гг. Исследование проведено на 121 препарате плечевого сплетения от 105 трупов в возрасте 40–97 лет (медиана – 76,0 [57; 91]). Большинство исследуемых трупов в выборке составляли мужчины (76 человек – 69 %) и меньше – женщины (29 – 31 %).

У всех трупов плечевое сплетение изучено с правой стороны, а у 16 трупов одновременно с двух сторон – справа и слева. Преимущественный выбор стороны связан с большим количеством правосторонних травм и оперативных вмешательств.

Все трупы до исследования хранились в холодильной камере при температуре +3 °С, а продолжительность между смертью и временем препарирования составляла до 20 часов. Причиной смерти во всех случаях были общесоматические заболевания, без повреждений головы, шеи, верхних конечностей и грудной клетки. Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 91 от 11.09.2018 г.).

Первым этапом проводилось послойное анатомическое препарирование с выделением фрагмента шейного и грудного отделов спинного мозга, корешковых нитей, передних и задних корешков, передних ветвей спинномозговых нервов, стволов, задних разделений, задних пучков, подмышечного и грудоспинного нервов.

Выделенный препарат плечевого сплетения помещали на 1–3 суток в 10 % раствор нейтрального формалина, а в дальнейшем фиксировали в 2 % растворе уксусной кислоты. Выбор уксусной кислоты связан с ее свойствами противодействия усадочному эффекту и растворению коллагена эми- и периневрия.

Вторым этапом с помощью стереоскопической лупы МБС-10 проводилось локальное внутривольное макро-микроскопическое препарирование грудоспинного нерва с выделением в нем пучков нервных волокон. Третьим этапом выполнялось тотальное макро-микроскопическое внутривольное препарирование пучков грудоспинного нерва на всем протяжении плечевого сплетения от широчайшей мышцы спины до спинного мозга.

Все выявленные особенности внутривольных путей грудоспинного нерва занесены в программу MS Excel 12.0 (Microsoft Corporation, США) и с помощью программы Statistica for Windows 12.0 0 (StatSoft, США) проведен анализ сформированной базы данных. Статистический анализ начинался с проверки показателей на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. У каждого показателя выборки определена медиана (Me) и значения квартилей Q1, Q3. Парная сопряженность между параметрами оценивалась по значению рангового коэффициента корреляции Спирмена (rs). При значении коэффициента корреляции  $0,5 \leq rs < 0,7$  – связь между показателями расценивалась как средней силы.

### Результаты и обсуждение

Локальное макро-микроскопическое препарирование выявило, что грудоспинной нерв имеет четкое фасцикулярное внутривольное строение и состоит из разного количества пучков. Чаще всего в 76 % (92 сплетения) нерв состоит из двух пучков, в 21,5 % (26 сплетений) – трех, в 1,7 % (2 сплетения) – одного и в 0,8 % (1 сплетение) – четырех. Это согласуется с результатами, полученными R. Raksakulkiat et al. (2009) [16]. W. Lu et al. (2008) в своей статье также отмечают, что грудоспинной нерв состоит из 1–3 пучков, которые они смогли проследить только до уровня стволов плечевого сплетения [13]. Нам удалось отпрепарировать эти пучки до спинного мозга и установить варианты их прохождения через все элементы плечевого сплетения.

Дальнейшее макро-микроскопическое препарирование в проксимальном направлении позволило определить варианты прохождения пучков грудоспинного нерва через все элементы плечевого сплетения (рис. 1).

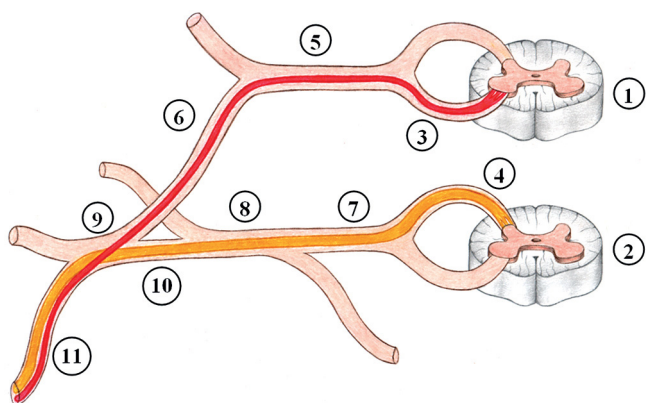


Рисунок 1. Схематическое изображение пучков (обозначены желтым и красным цветом) грудоспинного нерва: 1 – спинной мозг на уровне С7; 2 – спинной мозг на уровне С8; 3 – передний корешок; 4 – задний корешок; 5 – спинномозговой нерв С7, переходящий в средний ствол; 6 – заднее разделение среднего ствола; 7 – спинномозговой нерв С8; 8 – нижний ствол; 9 – задний пучок; 10 – заднее разделение нижнего ствола; 11 – грудоспинной нерв.

Figure 1. Schematic representation of the bundles (indicated in yellow and red) of the thoracodorsal nerve: 1 – spinal cord at the C7 level; 2 – spinal cord at the C8 level; 3 – anterior root; 4 – posterior root; 5 – spinal nerve C7, passing into the middle trunk; 6 – posterior division of the middle trunk; 7 – spinal nerve C8; 8 – lower trunk; 9 – posterior bundle; 10 – posterior division of the lower trunk; 11 – thoracodorsal nerve.

Из грудоспинного нерва пучки в 94,2 % (114 сплетений) переходят в задний пучок плечевого сплетения, а в 5,8 % (7 сплетений) – сначала в подмышечный нерв и затем только в задний пучок (рис. 2).

В дальнейшем пучки грудоспинного нерва из заднего пучка плечевого сплетения проникают во всех случаях только в задние разделения, но разных стволов. Выявлено 7 вариантов прохождения пучков грудоспинного нерва в верхнем, среднем и нижнем стволах и их задних разделениях. Чаще всего (42,1 % – 51 сплетение) пучки грудоспинного нерва проходят через средний ствол и его заднее разделение (рис. 3). У второго варианта (38,0 % – 46 сплетений) пучки проходят через средний и нижний стволы, их задние разделения. Третий вариант (8,3 % – 10 сплетений) характеризуется прохождением пучков только через нижний ствол и его заднее разделение. Для четвертого варианта (5,0 % – 6 сплетений) характерно прохождение пучков через верхний и средний стволы, их задние разделения. У пятого варианта (4,1 % – 5 сплетений) прохождение пучков осуществляется через верхний, средний и нижний стволы, их задние разделения. Шестой вариант (1,7 % – 2 случая) отличается тем, что пучки грудоспинного нерва проходят через верхний и нижний стволы, их задние разделения. В последнем, седьмом варианте (0,8 % – 1 сплетение) пучки проходят только через верхний ствол плечевого сплетения и его заднее разделение.

В большинстве случаев (89,3 % – 108 сплетений) пучки грудоспинного нерва проходят через средний или средний и другие стволы, а в 10,7 % (13 сплетений) – нижний или верхний. Из 108 сплетений, только через средний ствол пучки проходят в 42,1 % (51 сплетение), а в остальных случаях проходят чаще через средний и нижний, реже – средний и верхний или через все три. Следовательно, более значимым путем прохождения пучков грудоспинного нерва является средний ствол, менее – нижний и редко – верхний.

Полученные данные совпадают с известными результатами в отношении количества стволов, но отличаются их соотношением и частотой встречаемости. W. Lu et al. (2008) выявили только 3 варианта прохождения пучков грудоспинного нерва через стволы плечевого сплетения: верхний и средний (5 %), все три ствола (85 %), средний и нижний (10 %) [13]. Кроме указанных различий по частоте встречаемости, нами обнаружены еще четыре варианта: только через средний ствол, только через нижний ствол, только через верхний ствол, через верхний и нижний стволы одновременно.

Далее установлено, что пучки грудоспинного нерва проходят в передних ветвях только 3 спинномозговых нервов С6, С7 и С8. Всего выявлено 5 вариантов расположения пучков в спинномозговых

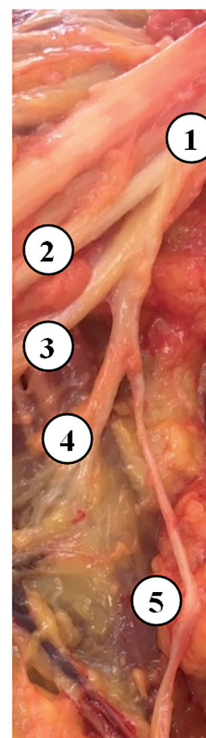


Рисунок 2. Грудоспинной нерв трупа мужчины, 71 год: 1 – задний пучок; 2 – лучевой нерв; 3 – подмышечный нерв; 4 – нижний подлопаточный нерв; 5 – грудоспинной нерв.  
Figure 2. Thoracodorsal nerve of a male corpse, 71 years old: 1 – posterior bundle; 2 – radial nerve; 3 – axillary nerve; 4 – inferior scapular nerve; 5 – thoracodorsal nerve.

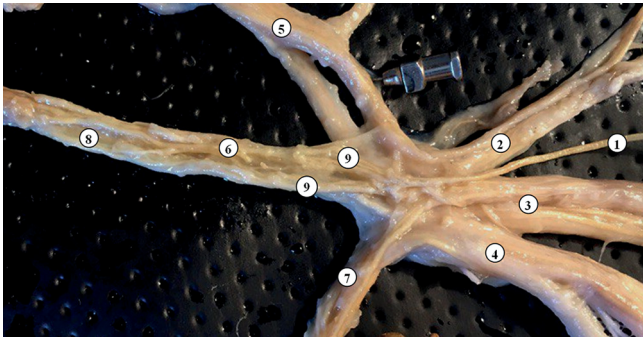


Рисунок 3. Макропрепарат пучков грудоспинного нерва (вид сзади) трупа мужчины, 64 лет:

1 – грудоспинной нерв; 2 – латеральный пучок; 3 – задний пучок; 4 – медиальный пучок; 5 – верхний ствол; 6 – средний ствол; 7 – нижний ствол; 8 – спинномозговой нерв C7; 9 – два пучка грудоспинного нерва.

Figure 3. Macro-preparation of the bundles of the thoracodorsal nerve (rear view) of a male corpse, 64 years old:

1 – thoracodorsal nerve; 2 – lateral bundle; 3 – posterior bundle; 4 – medial bundle; 5 – upper trunk; 6 – middle trunk; 7 – lower trunk; 8 – spinal nerve C7; 9 – two bundles of thoracodorsal nerve.

нервах, которые встречаются с неодинаковой частотой. Наиболее часто (43,0 % – 52 сплетения) пучки грудоспинного нерва проходят через спинномозговой нерв C7, у второго варианта (38,8 % – 47 сплетений) – C7 и C8, третьего (7,4 % – 9 сплетений) – C8, четвертого (5,8 % – 7 сплетений) – C6 и C7, пятого (5,0 % – 6 сплетений) – C6, C7 и C8.

В большинстве случаев (92,6 % – 112 сплетений) пучки грудоспинного нерва проходят через спинномозговой нерв C7 или через C7 и другие нервы, а в 7,4 % (9 сплетений) – только C8. Из 112 сплетений, только через C7 пучки проходят в 43,0 % (52 сплетения), а в остальных случаях проходят чаще через C7 и C8, реже – C6 и C7 или через C6, C7 и C8. Следовательно, более значимым путем прохождения пучков грудоспинного нерва является спинномозговой нерв C7, менее – C8 и редко – C6.

K.S. Lee (2007) установил, что наиболее часто (в 60 %) формирование грудоспинного нерва осуществляется двумя спинномозговыми нервами C7 и C8, реже – C6, C7 и C8 (25 %), C6 и C7 (10 %) и C7 (5 %) [12]. Кроме различий по частоте встречаемости, нами выявлен еще один вариант участия спинномозгового нерва C8 в формировании грудоспинного нерва, который встречается в 8,3 % случаев и в литературе не описан.

По количеству спинномозговых нервов (C6, C7 и C8), участвующих в формировании грудоспинного нерва, полученные нами результаты согласуются с данными T. Zin et al. (2012) и S.M. Potter, S.I. Ferris (2016), но также отличаются по количеству вариантов и их процентному соотношению [14, 9].

В результате статистической обработки данных установлена прямая средней силы ( $r_s=0,5$ ) и значимая ( $p=0,000001$ ) корреляционная связь между количеством спинномозговых нервов (1–3), участвующих в формировании грудоспинного нерва и количеством в нем пучков нервных волокон (1–4).

Таким образом, проведенное исследование выявило, что пучки грудоспинного нерва неодинаково проходят через разные элементы плечевого сплетения: по 5 путям в спинномозговых нервах, 7 путям – в стволах, всегда одинаково в их задних разделениях и задних пучках, а в 5,8 % случаев дополнительно – через подмышечный нерв. Выявлена характерная закономерность, проявляющаяся в том, что чем дальше от спинного мозга и ближе к грудоспинному нерву, тем меньше у пучков вариантов внутриствольных путей. Это не согласуется с данными V. Budhiraja et al. (2012), которые считают, что на уровне периферических нервов количество вариантов многократно увеличивается [17].

Полученные данные о вариантах внутриствольных путей пучков грудоспинного нерва могут учитываться в клинической практике при диагностике травм и заболеваний, расширяют показания использования элементов плечевого сплетения в реконструктивных операциях.

### Заключение

1. Пучки грудоспинного нерва проходят по 5 путям в спинномозговых нервах, 7 путям – в стволах, всегда одинаково в их задних разделениях и задних пучках. Чем дальше от спинного мозга и ближе к нерву, тем меньше у пучков вариантов внутриствольных путей.

2. Пучки грудоспинного нерва только в 43 % проходят через спинномозговой нерв C7, средний ствол, его заднее разделение и задний пучок, а в остальных случаях (57 %) – дублируются или проходят по другим путям.

3. В связи со значительной вариабельностью пучков грудоспинного нерва в проксимальных отделах плечевого сплетения обосновано более частое использование спинномозгового нерва C7, среднего ствола и его заднего разделения в качестве нерва-трансфера при контралатеральных переносах при параличе верхней конечности.

### Литература / References

1. Williams AA, Smith HF. Anatomical entrapment of the dorsal scapular and long thoracic nerves, secondary to brachial plexus piercing variation. *Anatomical Science International*. 2020;(95):67–75. DOI:10.1007/s12565-019-00495-1
2. Benes M, Kachlik D, Belbl M, Kunc V, Havlikova S, Whitley A, Kunc V. A meta-analysis on the anatomical variability of the brachial plexus: Part I – Roots, trunks, divisions and cords. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*. 2021;(238): 151751. DOI:10.1016/j.aanat.2021. 151751

3. Bedarida V, Qassemayr Q, Temam S, Janot F, Kolb F. Facial functional outcomes analysis after reconstruction by vascularized thoracodorsal nerve free flap following radical parotidectomy with facial nerve sacrifice. *Head and Neck*. 2020; 42(5):994-1003. DOI: 10.1002/hed.26076

4. Guyonvarch P, Benmoussa N, Moya-Plana A, Leymarie N, Mangialardi ML, Honart J, Kolb F. Thoracodorsal artery perforator free flap with vascularized thoracodorsal nerve for head and neck reconstruction following radical parotidectomy with facial nerve sacrifice: Step-by-step surgical technique video. *Head and Neck*. 2021; 43(7):2255–2258. DOI:10.1002/hed.26701

5. O'Brien AL, Dengler J, Moore AM. Nerve Transfers to Shoulder and Elbow. *Operative Brachial Plexus Surgery*. 2021;(54):163-179. DOI: 10.1007/978-3-030-69517-0\_14

6. Noland ShS, Boyd K, Mackinnon SE. Principles and Practice. 2021; 1216 p.

7. Schusterman MA, Jindal R, Unadkat JV, Spiess AM. Lateral Branch of the Thoracodorsal Nerve (LaT Branch) Transfer for Biceps Reinnervation. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2018;6(3):e1698. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001698

8. Bai Y, Han S, Guan JY, Lin J, Zhao MG, Liang GB. Contralateral C7 nerve transfer in the treatment of upper-extremity paralysis: a review of anatomical basis, surgical approaches, and neurobiological mechanisms. *Reviews in the Neurosciences*. 2022; 33(5):491-514. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0122

9. Potter SM, Ferris SI. Vascularized thoracodorsal to suprascapular Nerve transfer, a Novel technique to Restore shoulder Function in partial Brachial plexopathy. *Journal Frontiers in Surgery*. 2016;(17):1–6. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00017

10. Gesslbauer B, Hruby LA, Roche AD, Farina D, Blumer R, Oskar C, Aszmann OC. Axonal components of nerves innervating the human arm. *Annals of Neurology*. 2017;82(3):396–408. DOI:10.1002/ana.25018

11. Байтингер ВФ, Силкина КА. Чувствительная иннервация микрохирургических лоскутов, применяемых в реконструктивной маммопластике. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2014;2(49):11–19. [Baitinger VF, Silkina KA. Sensitive innervation of microsurgical flaps used in reconstructive mammaplasty. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2014;2(49):11–19. (In Russian)]

12. Lee KS. Variation of the spinal nerve compositions of thoracodorsal nerve. *Clinical Anatomy*. 2007;20(6):660–662. DOI: 10.1002/ca.20484

13. Lu W, Xu JG, Wang DP, Gu YD. Microanatomical study on the functional origin and direction of the thoracodorsal nerve from the trunks of brachial plexus. *Wiley InterScience*. 2008;21(6):509–513. DOI: 10.1002/ca.20656

14. Zin T, Maw M, Oo S, Pai DR, Pajjan RB, Kyi M. How I do it: Simple and effortless approach to identify thoracodorsal nerve on axillary clearance procedure. *Ecancermedicalscience*.2012;6:255.

15. Anthony DJ, Basnayake BMOD, Ganga NM, Mathangasinghe Y, Malalasekera AP. An improved technical trick for identification of the thoracodorsal nerve during axillary clearance surgery: a cadaveric dissection study. *Patient Safety in Surgery*. 2018;12(1):18. DOI:10.1186/s13037-018-0164-2

16. Raksakulkiat R, Leechavengvongs S, Malungpaishrope K, Uerparojkit C, Witoonchart K, Chongthammakun S. Restoration of winged scapula in upper arm type brachial plexus injury: anatomic feasibility. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2009;92(6):S244–250.

17. Budhiraja V, Rastogi R, Asthana AK. Variations in the formation of the median nerve and its clinical correlation. *Folia Morphologica*. 2012;71(1):28–30.

### Сведения об авторах

Горбунов Николай Станиславович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(906)9118788; e-mail: gorbunov\_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4809-4491>

Кобер Кристина Владимировна, к.м.н., хирург-онколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; адрес: Российская Федерация, 660133, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16; тел.: +7(923)3747709; e-mail: k-kober@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5209-182X>

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(391)2280662; e-mail: rsimpn@scn.ru, <https://orcid.org/0000000259881688>

Ростовцев Сергей Иванович, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(903)9220105; e-mail: rostovcev.1960@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1462-7379>

Протасюк Екатерина Николаевна, ординатор, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; Российская Федерация; тел.: +7(963)9596021; e-mail: demonshire@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1204-7821>.

### Author information

Nikolay St. Gorbunov, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Address: 3i, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(906)9118788; e-mail: gorbunov\_ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>

Kristina V. Kober, Cand. Med. Sci., oncologist surgeon A.I. Kryzhanovskiy Regional Clinical Oncological Dispensary; address: 16, 1st Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660133; Phone: +7(923)3747709; e-mail: k-kober@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5209-182X>

Eduard W. Kasparov, Dr. Med. Sci., Professor Research Institute of Medical Problems of the North; Address: 3i, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280662; e-mail: rsimpn@scn.ru, <http://orcid.org/0000000259881688>

Sergey I. Rostovtsev, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Address: 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(903)9220105; e-mail: rostovcev.1960@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1462-7379>

Ekaterina N. Protasyuk, Resident, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(963)9596021; e-mail: demonshire@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1204-7821>

Дата поступления 21.12.2021

Дата рецензирования 10.12.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 21 December 2021

Revision Received 10 December 2022

Accepted 14 February 2023

© ДУНАЕВСКАЯ С. С., КОСИК А. А., НАРКЕВИЧ А. Н., РЕПИНА Е. В.

УДК 616.126.423-005.4-089

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-63-67

## Динамика показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью

С. С. Дунаевская<sup>1,2</sup>, А. А. Косик<sup>1,2</sup>, А. Н. Наркевич<sup>1</sup>, Е. В. Репина<sup>2</sup><sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация<sup>2</sup> Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск 660074, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить динамику изменений показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью.

**Материал и методы.** Изучены результаты оперативного лечения 54 пациентов с очаговыми заболеваниями печени различной этиологии, оперированных путем выполнения лапаротомии, резекции печени. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: I группа – пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода (n=44 (81 %)), II группа – пациенты с диагностированной в послеоперационном периоде ППН (n=10 (19 %)). Всем пациентам в предоперационном периоде и на третьи сутки после операции было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование, с оценкой линейной скорости кровотока (ЛСК) воротной вены, ЛСК печеночной артерии и индекса резистентности (RI) печеночной артерии, диаметра воротной вены, нижней полой вены, аорты и селезеночной вены.

**Результаты.** При анализе показателей УЗДГ гепатобилиарной зоны у пациентов, перенесших резекцию печени и с развившейся в послеоперационном периоде пострезекционной печеночной недостаточности были зарегистрированы значимые отличия от показателей группы пациентов с благоприятным послеоперационным периодом как до, так и после операции.

**Заключение.** Таким образом, предоперационная оценка объема и скорости линейного кровотока печени предположить функцию остатка печени и является необходимым исследованием перед гепатэктомией. Ультразвуковое дуплексное сканирование в свою очередь позволяет оценить кровотоки в области гепатобилиарной зоны, является общедоступным, скрининговым, неинвазивным и безопасным методом исследования.

**Ключевые слова:** резекция печени, пострезекционная печеночная недостаточность, гепатопанкреатодуоденальная зона, воротная вена, печеночная артерия.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Дунаевская СС, Косик АА, Наркевич АН, Репина ЕВ. Динамика показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):63-67. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-63-67

## Dynamics of hepatopancreaticoduodenal blood flow parameters in patients with post-hepatectomy liver failure

S. S. Dunaevskaya<sup>1,2</sup>, A. A. Kosik<sup>1,2</sup>, A. N. Narkevich<sup>1</sup>, E. V. Repina<sup>2</sup><sup>1</sup> Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation<sup>2</sup> Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Krasnoyarsk 660074, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the dynamics of changes in blood flow parameters of the hepatopancreaticoduodenal area in patients with post-hepatectomy liver failure.

**Material and methods.** The results of operative treatment of 54 patients with focal liver diseases of various etiologies operated thorough laparotomy and liver resection were studied. The patients were divided into 2 clinical groups: Group I: patients with a favorable course of the postoperative period (n = 44 (81 %)), Group II: patients with PHLF diagnosed in the postoperative period (n = 10 (19 %)). All patients underwent an ultrasound duplex scan (UDS) in the preoperative period and on the third day after surgery, with an assessment of the linear blood flow velocity (LBFV) of the portal vein, LBFV and the resistance index (RI) of the hepatic artery, diameter of the portal vein, inferior vena cava, aorta and splenic vein.

**Results.** Analysis of UDS parameters of the hepatobiliary area in patients after liver resection and with PHLF developing in the postoperative period revealed significant differences from the parameters of the group of patients with a favourable postoperative period both prior to and after the surgery.

**Conclusion.** Thus, preoperative evaluation of the volume and rate of linear liver blood flow makes it possible to establish the expected liver residue function and is a necessary test before hepatectomy. Ultrasound duplex scan, in turn, allows assessment of blood flow in the hepatobiliary area, is a publicly available, screening, non-invasive and safe method of examination.

**Key words:** hepatic resection, post-hepatectomy liver failure, hepatopancreaticoduodenal area, portal vein, hepatic artery.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Dunaevskaya SS, Kosik AA, Narkevich AN, Repina EV. Dynamics of hepatopancreaticoduodenal blood flow parameters in patients with post-hepatectomy liver failure. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):63-67. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-63-67



Частота встречаемости пострезекционной печеночной недостаточности (ППН) колеблется от 0,7 до 9,1 %. Недостаточное количество или качество остаточной массы печени являются основным предиктором в патогенезе развития данной патологии. Факторами риска являются наличие сопутствующих заболеваний, ранее существовавшее заболевание печени и небольшой остаточный объем печени. Важно выявить эти факторы риска во время предоперационной оценки, которая включает оценку объема, анатомии и функции печени. Профилактические меры должны применяться, когда это возможно, поскольку возможности лечения ППН ограничены. Эти профилактические меры направлены на повышение и защиту остаточной функции печени. Принципы ведения сосредоточены на поддержке функции конечного органа и печени [1, 2, 3].

Актуальность изучения анатомии печени, в том числе и ее кровоснабжения, обусловлен увеличением количества операций на данном органе, в том числе трансплантации или резекции различных объемов. Благоприятное течение хирургической операции и послеоперационного периода зависят не только от знаний анатомо-топографических особенностей строения, но и от возможности визуализации кровотока у данного пациента. Для предупреждения развития осложнений крайне важной является комплексная предоперационная диагностика, которая включает в себя клинические, биохимические, функциональные методы исследования, в частности и ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны с доплерографией сосудов печени [4, 5].

К современным методам визуализации относят ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и мультиспиральную томографию (МСК). Ультразвуковая диагностика является скрининговым методом в хирургии, отличающаяся неинвазивностью и общедоступностью. При патологии печени позволяет оценить размеры и паренхиму органа, наличие объемных образований, а в режиме доплерографии изменения внутри- и внепеченочного кровотока [6, 7, 8].

Поэтому важным критерием в диагностике заболеваний печени являются показатели кровотока в портальных сосудах. Количественные и качественные характеристики печеночного кровотока являются критериями в дифференциальной диагностике заболеваний печени и его осложнений, оцениваемые как пред-, так и в послеоперационном периоде [9-11].

*Цель исследования:* изучить динамику изменений показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью.

## Материал и методы

Изучены результаты оперативного лечения 54 пациентов с очаговыми заболеваниями печени различной этиологии, оперированных путем выполнения лапаротомии, резекции печени в хирургическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России.

Из общего количества пациентов 32 (59 %) было женщины, 22 (41 %) – мужчины. Средний возраст составил 59,5 [49,75; 66]. У обследованных пациентов была диагностирована следующая очаговая патология печени: первичный рак печени 15 (28 %), метастатические поражения печени 29 (54 %), паразитарные заболевания печени 3 (5 %), доброкачественные образования печени 7 (13 %). По поводу очаговых заболеваний печени были выполнены следующие виды операций: 36 (67 %) пациентам, была выполнена сегментарная резекция печени, 10 (18 %) – левосторонняя гемигепатэктомия и 8 (15 %) – правосторонняя гемигепатэктомия.

Пациенты были разделены на 2 клинические группы: I группа – пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода (n=44 (81 %)), II группа – пациенты с диагностированной в послеоперационном периоде ППН (n=10 (19 %)).

Всем пациентами в предоперационном периоде и на третьи сутки после операции было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование. Оценивали следующие показатели: линейную скорость кровотока (ЛСК) воротной вены, ЛСК печеночной артерии и индекс резистентности (RI) печеночной артерии, диаметр воротной вены, нижней полой вены, аорты и селезеночной вены.

Описательная статистика исследуемых величин представлена в виде медианы 25; 75 перцентилей Me [Q1; Q3]. Для оценки характера распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Исследуемые величины не подчинялись нормальному распределению, для парного сравнения в группах использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей в динамике использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Обработку данных полученных в результате исследования выполняли с помощью программы STATISTICA 7.0, Stat Soft.

## Результаты и обсуждение

Проанализированные данные свидетельствуют о том, что у пациентов I группы все показатели УЗИ гепатобилиарной зоны были в пределах нормальных значений перед проведением оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде отмечалось увеличение показателя ЛСК воротной вены до 21 [19; 23], RI печеночной артерии до 0,72 [0,71; 0,74],

остальные показатели были также в пределах референсных значений после операции. Также не было выявлено статистически значимых различий между показателями диаметра нижней полой вены и диаметра селезеночной вены ( $p^1=0,655$ ). Однако, у остальных показателей обнаружены статистически значимые различия (табл. 1).

Представленные данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что у пациентов II группы ЛСК воротной вены и RI печеночной артерии был ниже нормальных границ до и после операции 10,5 [9,25; 11] и 14 [13,25; 15], 0,595 [0,55; 0,675] и 0,575 [0,55; 0,625], в то время как остальные показатели у пациентов II группы до и после операции были в пределах референсных значений. У пациентов II группы до и после операции у показателей диаметра нижней полой вены и диаметра селезеночной вены статистически значимых различий не обнаружено ( $p^2=0,891$ ,  $p^2=0,783$ ). Однако, у остальных показателей обнаружена статистически значимые различия (табл. 2).

В таблице 3 представлены показатели обеих групп до и после оперативного лечения. При анализе данных можно сделать вывод, что показатель ЛСК воротной вены у пациентов I группы до операции находится в пределах нормы, а показатель II группы до операции ниже референсных значений 10,5 [9,25; 11], контроль 16,5 [15; 18]. После операции показатель I группы увеличивается выходя за пределы нормальных границ 21 [19; 23], а показатель II группы, напротив уменьшается после операции 14 [13,25; 15]. Так же показатель RI печеночной артерии имеет похожую тенденцию в сравнении между группами. Показатель I группы до операции находится в пределах средних значений, а показатель II группы уменьшается 0,595 [0,55; 0,675]. Однако после операции показатель I группы возрастает до 0,72 [0,71; 0,74], в то время как показатель II группы после операции имеет значения ниже границ нормы 0,575 [0,55; 0,625]. Остальные исследуемые показатели УЗИ гепатобилиарной зоны: ЛСК печеночной артерии, диаметр воротной вены,

Таблица 1

**Показатели ультразвукового дуплексного сканирования гепатобилиарной зоны пациентов I группы до и после операции (Me [Q1; Q3])**

Table 1

**Parameters of ultrasound duplex scan of the hepatobiliary area of patients of Group I before and after surgery (Me [Q1; Q3])**

Показатели	Средние значения нормы	I группа до операции	I группа после операции	$p^1$
ЛСК воротной вены	16,5 [15; 18]	16 [15; 16,25]	21 [19; 23]	0,0001
ЛСК печеночной артерии	75 [50; 100]	85 [78,75; 88,25]	51 [46; 58,25]	0,0001
RI печеночной артерии	0,65 [0,6; 0,7]	0,67 [0,66; 0,69]	0,72 [0,71; 0,74]	0,0001
Воротная вена диаметр (мм)	9 [5; 13]	12 [10; 13]	10 [9; 11]	0,0001
Нижняя полая вена (мм)	19 [13; 25]	17 [15,75; 18]	17 [15; 18]	0,025
Аорта (мм)	15 [10; 20]	16 [14,75; 17]	15 [14; 17]	0,0001
Селезеночная вена диаметр (мм)	6,5 [5; 8]	6 [5; 6]	6 [5; 6]	0,655

Примечание:  $p^1$  – значимость различий I группы до и после операции (критерий Вилкоксона).

Note:  $p^1$  – significance of differences in Group I before and after surgery (Wilcoxon test).

Таблица 2

**Показатели ультразвукового дуплексного сканирования гепатобилиарной зоны пациентов II группы до и после операции (Me [Q1; Q3])**

Table 2

**Parameters of ultrasound duplex scan of the hepatobiliary area of patients of the II group before and after surgery (Me [Q1; Q3])**

Показатели	Средние значения нормы	II группа до операции	II группа после операции	$p^2$
ЛСК воротной вены	16,5 [15; 18]	10,5 [9,25; 11]	14 [13,25; 15]	0,005
ЛСК печеночной артерии	75 [50; 100]	73 [68,25; 75]	90 [88,25; 91,5]	0,005
RI печеночной артерии	0,65 [0,6; 0,7]	0,595 [0,55; 0,675]	0,575 [0,55; 0,625]	0,005
Воротная вена диаметр (мм)	9 [5; 13]	13 [12; 15]	9 [8; 9]	0,005
Нижняя полая вена (мм)	19 [13; 25]	18 [17,25; 18,75]	18 [18; 18,75]	0,891
Аорта (мм)	15 [10; 20]	17 [16,25; 17]	15 [14; 15]	0,015
Селезеночная вена диаметр (мм)	6,5 [5; 8]	6 [6; 6,75]	6 [5,25; 6,75]	0,783

Примечание:  $p^2$  – значимость различий II группы до и после операции (критерий Вилкоксона).

Note:  $p^2$  – significance of differences in Group II before and after surgery (Wilcoxon test).

**Показатели ультразвукового дуплексного сканирования гепатобилиарной зоны пациентов I и II групп до и после операции (Me [Q1; Q3])**

Table 3

**Parameters of ultrasound duplex scan of the hepatobiliary area of patients of groups I and II before and after surgery (Me [Q1; Q3])**

Показатели	Средние значения нормы	I группа до операции	I группа после операции	II группа до операции	II группа после операции	p <sup>3</sup>	p <sup>3</sup>
ЛСК воротной вены	16,5 [15; 18]	16 [15; 16,25]	10,5 [9,25; 11]	21 [19; 23]	14 [13,25; 15]	0,0001	0,0001
ЛСК печеночной артерии	75 [50; 100]	85 [78,75; 88,25]	73 [68,25; 75]	51 [46; 58,25]	90 [88,25; 91,5]	0,0001	0,0001
RI печеночной артерии	0,65 [0,6; 0,7]	0,67 [0,66; 0,69]	0,595 [0,55; 0,675]	0,72 [0,71; 0,74]	0,575 [0,55; 0,625]	0,012	0,0001
Воротная вена диаметр (мм)	9 [5; 13]	12 [10; 13]	13 [12; 15]	10 [9; 11]	9 [8; 9]	0,028	0,071
Нижняя полая вена (мм)	19 [13; 25]	17 [15,75; 18]	18 [17,25; 18,75]	17 [15; 18]	18 [18; 18,75]	0,068	0,007
Аорта (мм)	15 [10; 20]	16 [14,75; 17]	17 [16,25; 17]	15 [14; 17]	15 [14; 15]	0,127	0,424
Селезеночная вена диаметр (мм)	6,5 [5; 8]	6 [5; 6]	6 [6; 6,75]	6 [5; 6]	6 [5,25; 6,75]	0,420	0,671

Примечание: p<sup>3</sup> – значимость различий I и II групп до операции (U-критерий Манна-Уитни), p<sup>3</sup> – значимость различий I и II групп после операции (U-критерий Манна-Уитни).

Note: p<sup>3</sup> – significance of differences between groups I and II before surgery (Mann-Whitney U-test), p<sup>3</sup> – significance of differences between I and II groups after surgery (U-критерий Манна-Уитни).

нижней полой вены, аорты, селезеночной вены – существенных различий не имели и находились в пределах средних значений нормы. Следующие показатели: ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии и RI печеночной артерии имели статистически значимые различия (p<sup>3</sup>=0,0001, p<sup>3</sup>=0,0001, p<sup>3</sup>=0,0001, p<sup>3</sup>=0,0001, p<sup>3</sup>=0,012, p<sup>3</sup>=0,0001).

Однако, показатель диаметра воротной вены в I и II клинических группах до операции имел статистически значимые различия (p<sup>3</sup>=0,028), а после операции они отсутствовали (p<sup>3</sup>=0,071). Показатель диаметра нижней полой вены напротив до операции статистически значимых различий не имел (p<sup>3</sup>=0,068), а после операции были зарегистрированы статистически значимые различия (p<sup>3</sup>=0,007) (табл. 3).

При анализе показателей УЗДГ гепатобилиарной зоны у пациентов, перенесших резекцию печени и с развившейся в послеоперационном периоде пострезекционной печеночной недостаточности были зарегистрированы значимые отличия от показателей группы пациентов с благоприятным послеоперационным периодом как до, так и после операции. В частности, такие показатели как ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии и RI печеночной артерии – подтвердили свою значимость на всех этапах (до, после операции и при сравнении I и II клинических групп). Изменение данных показателей может служить ранним диагностическим критерием возникновения такого осложнения в послеоперационном периоде как, острая печеночная недостаточность.

Проведение больших абдоминальных операций связано с развитием значительных физиологических нарушений в послеоперационном периоде. В данной группе резекция печени представляет собой сложную

операцию с присущими ей рисками, такими как длительное хирургическое вмешательство, интраоперационное кровотечение, послеоперационные осложнения, такие как коагулопатия, легочные осложнения и печеночная недостаточность. Определение показателей кровотока в гепатопанкреатодуоденальной зоне в предоперационном периоде позволяет определить не только объём оперативного вмешательства, но и снизить количество осложнений, сократить пребывание пациента в стационаре и улучшить качество жизни.

**Заключение**

Таким образом, предоперационная оценка объёма и скорости линейного кровотока печени предположить функцию остатка печени и является необходимым исследованием перед гепатэктомией. Ультразвуковое дуплексное сканирование в свою очередь позволяет оценить кровоток в области гепатобилиарной зоны, является общедоступным, скрининговым, неинвазивным и безопасным методом исследования.

**Литература / References**

1. Рагулина НВ, Ионин ВП, Васильев ПВ, Чижиков АВ. Осложнения после обширных резекций печени. *Университетская медицина Урала*. 2017;2(9):82–84 [Ragulina NV, Ionin VP, Vasiliev PV, Chizhikov AV. Complications after extensive liver resections. *University Medicine of the Urals*. 2017;2(9):82–84. (In Russian)]
2. Kim DS, Lim TS, Jeon MY, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Baatarkhuu O, Kim SU. Transarterial Chemoembolization in Treatment-Naïve and Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Matched Outcome Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64(12):3660-3668.

3. Lillemoe HA, Marcus RK, Kim BJ, Narula N, Davis CH, Shi Q, Wang XS, Aloia TA. Severe Preoperative Symptoms Delay Readiness to Return to Intended Oncologic Therapy (RIOT) After Liver Resection. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(13):4548-4555.

4. Okumura S, Tabchouri N, Leung U, Tinguely P, Louvet C, Beaussier M, Gayet B, Fuks D. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy for Multiple Colorectal Liver Metastases Improves Outcomes and Salvageability: A Propensity Score-Matched Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(13):4576-4586.

5. Wang L, Ye G, Zhan C, Sun F, Lin Z, Jiang W, Wang Q. Clinical Factors Predictive of a Better Prognosis of Pulmonary Metastasectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Thoracic Surgical*. 2019;108(6):1685-1691.

6. Liu Z, Li Q, Shen R, Ci L, Wan Z, Shi J, Huang Q, Yang X, Zhang M, Yang H, Sun R, Wang Z, Huang F, Lu T, Fei J. Betaine/GABA transporter-1 (BGT-1) deficiency in mouse prevents acute liver failure in vivo and hepatocytes apoptosis in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2020;(1):1866(3).

7. de Miguel MP, Prieto I, Moratilla A, Arias J, Aller MA. Mesenchymal Stem Cells for Liver Regeneration in Liver Failure: From Experimental Models to Clinical Trials. *Stem Cells International*. 2019;(2):3945672

8. Zhao LY, Yang DD, Ma XK, Liu MM, Wu DH, Zhang XP, Ruan DY, Lin JX, Wen JY, Chen J, Lin Q, Dong M, Qi JJ, Hu PS, Zeng ZL, Chen ZH, Wu XY. The Prognostic Value of aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index for Overall Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with palliative Treatments. *Journal of Cancer*. 2019;10(10):2299-2311.

9. Zhou P, Chen B, Miao XY, Zhou JJ, Xiong L, Wen Y, Zou H. Comparison of FIB-4 Index and Child-Pugh Score in Predicting the Outcome of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019. DOI: 10.1007/s11605-019-04123-1

10. Bogner A, Reissfelder C, Striebel F, Mehrabi A, Ghamarnejad O, Rahbari M, Weitz J, Rahbari NN. Intraoperative Increase of Portal Venous Pressure is an Immediate Predictor of Posthepatectomy Liver Failure

After Major Hepatectomy: A Prospective Study. *Annals of Surgical*. 2021;274(1):e10-e17. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003496

11. Ложко ПМ, Кудло ВВ, Киселевский ЮМ, Бойко ДН, Гуца ТС. Анатомо-экспериментальное обоснование резекции печени методом гидродиссекции. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020;18(2):129-136. [Lozhko PM, Kudlo VV, Kiselevsky YuM, Boyko DN, Guscha TS. Anatomical and experimental substantiation of liver resection by hydrodissection. *Journal of Grodno State Medical University*. 2020;18(2):129-136. (In Russian)]

### Сведения об авторах

Дунаевская Светлана Сергеевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(905)0873585; e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Косик Арина Александровна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(999)4459186; e-mail: arina.kosik@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5276-7874>

Наркевич Артем Николаевич, д.м.н., доцент, проректор по стратегическому развитию, науке и инновациям, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИДПО, Южно-Уральский государственный медицинский университет; главный научный сотрудник лаборатории медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, тел.: +7(913)5772432; e-mail: narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Репина Елена Валентиновна, к.м.н., Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России, адрес: Российская Федерация 660074, г.Красноярск, ул.Коломенская, д. 26, тел.: +7(904)8956685, e-mail: elerepina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1531-5203>

### Author information

Svetlana S. Dunaevskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(905)0873585; e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Arina A. Kosik, graduate student, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(999)4459186; e-mail: arina.kosik@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5276-7874>

Artem N. Narkevich, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Vice-Rector for Strategic Development, Science and Innovation, Professor of the Department of Public Health and Healthcare of IDPO, South-Urals State Medical University; Chief Researcher of the Laboratory of Medical Cybernetics and Management in Healthcare, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Phone: +7(913)5772432; e-mail: narkevichart@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Elena V. Repina, Cand.Med.Sci., Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Address: 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660074; Phone: +7(904)8956685, e-mail: elerepina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1531-5203>

Дата поступления 15.09.2022

Дата рецензирования 10.11.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 15 September 2022

Revision Received 10 November 2022

Accepted 14 February 2023

© ДРОЗДОВ Е. С., КОРОТКЕВИЧ А. Г., ЛИ Н. А., КЛОКОВ С. С., ГРИЩЕНКО М. Ю.

УДК 616.37-006.2-08-035

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-68-75

## Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе

Е. С. Дроздов<sup>1,2</sup>, А. Г. Короткевич<sup>3</sup>, Н. А. Ли<sup>1</sup>, С. С. Клоков<sup>1,4</sup>, М. Ю. Грищенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

<sup>2</sup> Томский областной онкологический диспансер, Томск 634050, Российская Федерация

<sup>3</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Новокузнецк 654005, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Северск 636013, Томская обл., Российская Федерация

**Цель исследования.** Разработать способ профилактики клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (КЗ ППФ) при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе (ПЖ) и оценить его эффективность в клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование включено 96 пациентов, в том числе 57 (59 %) мужчин и 49 (41 %) женщин. Пациентам были выполнены стандартные объемы оперативных вмешательств: панкреатодуоденальная резекция, дистальная и центральная резекция ПЖ. Пациенты были разделены на две группы. Контрольная группа (46 пациентов) включала пациентов, которым проводилась стандартная профилактика послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ), включающая в себя октреотид. Основную группу составили 50 пациентов, которым проводилась комплексная медикаментозная периоперационная профилактика ППФ, включающая в себя предоперационное назначение ферментозаместительной терапии, а также периоперационное назначение препаратов преднизолон, октреотид, дротаверин и апротекс.

**Результаты.** Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, полу, оценке по ASA и индексу массы тела. При оценке послеоперационных осложнений выявлено статистически значимое снижение «больших» осложнений (Clavien – Dindo III – IV) в основной группе пациентов по сравнению с контрольной группой (8 случаев (16 %) против 16 случаев (34,8 %), соответственно,  $p=0,03$ ). Выявлено уменьшение частоты КЗ ППФ у пациентов из основной группы с «мягкой» паренхимой ПЖ (7,4 % против 29,6 %,  $p=0,03$ ), а также у пациентов промежуточного и высокого риска стратифицированных по Fistula risk score (6,1 % против 26,7 %,  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Предложенный способ профилактики ППФ позволяет снизить частоту развития КЗ ППФ, а также «больших» послеоперационных осложнений у пациентов из группы высокого риска с «мягкой» паренхимой ПЖ.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, послеоперационные осложнения, панкреатическая фистула, панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция поджелудочной железы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Дроздов ЕС, Короткевич АГ, Ли НА, Клоков СС, Грищенко МЮ. Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-68-75

## Perioperative method for prevention of postoperative pancreatic fistula during resection interventions on the pancreas

E. S. Drozdov<sup>1,2</sup>, A. G. Korotkevich<sup>3</sup>, N. A. Li<sup>1</sup>, S. S. Klokov<sup>4</sup>, M. Yu. Grishchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Siberian state medical university, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk 654005, Russian Federation

<sup>4</sup> The medical center of G. K. Zherlov, Seversk 636013, Tomsk Region, Russian Federation

**The aim of the research.** To develop a method for prevention of clinically significant postoperative pancreatic fistula (CS-POPF) during resection interventions on the pancreas (P) and evaluate its efficacy in clinical practice.

**Material and methods.** The study included 96 patients, including 57 (59 %) males and 49 (41 %) females. The patients underwent standard volumes of surgical interventions: pancreaticoduodenal resection, distal and central resection of the pancreas. The patients were divided into two groups. The control group (46 patients) included patients who received standard preventive procedures against postoperative pancreatic fistula (POPF), including octreotide. The main group consisted of 50 patients who underwent complex medical perioperative POPF prevention, including preoperative enzyme replacement therapy as well as perioperative administration of prednisolone, octreotide, drotaverine and aprotex.

**Results.** Among patients in the compared groups, there were no statistically significant differences in age, gender, ASA score and body mass index. When assessing postoperative complications, a statistically significant decrease in “major” complications (Clavien-Dindo III-IV) was revealed in the main group of patients compared with the control group (8 cases (16 %) versus 16 cases (34.8 %), respectively,  $p = 0.03$ ). There was a decrease in the incidence of CS-POPF

in patients from the main group with “soft” pancreatic parenchyma (7.4 % vs 29.6 %,  $p = 0.03$ ), as well as in patients with intermediate and high risk stratified by the Fistula risk score (6.1 % vs 26.7 %,  $p=0.02$ ).

**Conclusion.** The proposed method for POPF prevention makes it possible to reduce the incidence of CS-POPF, as well as “major” postoperative complications in high-risk patients with “soft” pancreatic parenchyma.

**Key words:** pancreas, postoperative complications, pancreatic fistula, pancreaticoduodenal resection, distal pancreatic resection.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Drozdov ES, Korotkevich AG, Li NA, Klokov SS, Grishchenko MYu. Perioperative method for prevention of postoperative pancreatic fistula during resection interventions on the pancreas. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-68-75

## Введение

Операции на поджелудочной железе (ПЖ) сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений, среди которых послеоперационные панкреатические фистулы (ППФ) занимают особое место, являясь с одной стороны одним из самых частых осложнений, а также основной причиной большинства других серьезных осложнений. Частота данного осложнения при операциях на поджелудочной железе может достигать до 40 % [1, 2].

К настоящему времени предложено множество интраоперационных методик профилактики ППФ. Для пациентов перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), эти методы включают различные варианты панкреатодигестивных анастомозов, стратегии дренирования брюшной полости, стентирования панкреатического протока (внутреннего и наружного). При дистальных резекциях ПЖ используют различные варианты пересечения паренхимы и обработки культи ПЖ [3, 4]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что применение только «хирургических» способов профилактики ППФ не может быть достаточно эффективным, поскольку в основе возникновения ППФ лежит множество факторов, а именно воспалительный каскад в области пересечения ПЖ, экзокринная секреция и активация панкреатических ферментов, спазм протоковой системы ПЖ [5]. Существуют также работы показывающие роль предоперационной ферментной недостаточности, как фактора риска ППФ [6].

Одной из возможных причин развития осложнений является послеоперационный панкреатит, который развивается на фоне повреждения панкреатической паренхимы и активации воспалительного каскада. Ранее считалось, что при остром воспалении ПЖ активация панкреатических ферментов, таких как трипсиноген, является наиболее важным патогенетическим фактором. Однако недавние экспериментальные исследования острого панкреатита на животных показали, что воспалительный каскад происходит параллельно с активацией трипсиногена, и что ацинарные клетки могут вести себя, подобно воспалительным клеткам [7]. По мнению ряда авторов, одним из способов профилактики послеоперационного панкреатита, и как следствие других осложнений является периоперационное применение

глюкокортикоидов (ГК). Данный метод показало свою эффективность, как при ПДР, так и при дистальной резекции, позволяя уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений, а также ППФ [8, 9].

Огромное количество работ посвящено применению аналогов соматостатина для профилактики ППФ и других осложнений хирургии ПЖ. Данные работ противоречивы, в одних из них показана эффективность, в других не эффективность данной группы препаратов [10, 11]. Существуют работы показывающие эффективность ингибиторов протеолитических ферментов, а также многокомпонентных лекарственных схем для профилактики ППФ, как при ПДР, так и при дистальной резекции ПЖ у пациентов высокого риска развития данного осложнения [12, 13].

Однако проблема профилактики ППФ далека от своего решения, а большинство работ изучающих возможность медикаментозной профилактики ППФ, описывает применение данных препаратов только в интра- и послеоперационном периоде. Нами сделано предположение, что разработка периоперационной многокомпонентной лекарственной схемы профилактики ППФ, действующей на большинство звеньев патогенеза ППФ и в которой входящие в нее препараты применялись бы периоперационно, может быть эффективным инструментом профилактики ППФ, что может улучшить послеоперационные результаты.

**Цель исследования.** Разработать способ профилактики клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (КЗ ППФ) при резекционных вмешательствах на ПЖ и оценить его эффективность в клинической практике.

## Материал и методы

Проведено ретроспективно – проспективное, двухцентровое исследование. В исследование включено 96 пациентов проходивших лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены различные варианты резекционных хирургических вмешательств на ПЖ, а именно ПДР, дистальная и центральная резекция ПЖ.

Критерии включения:

- 1) пациенты с доброкачественными и злокачественными образованиями поджелудочной

железы, большого дуоденального соска, терминального отдела холедоха, двенадцатиперстной кишки, которым показано оперативное лечение;

2) возраст пациента более 18 лет;

3) отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

Критерии исключения:

1) наличие отдаленного метастазирования;

2) пациенты, оперированные по поводу хронического панкреатита и его осложнений

3) аллергическая реакция на один из препаратов включенных в разработанную схему профилактики ППФ.

Пациенты были разделены на две группы. Контрольная группа – включала в себя пациентов, которым проводилась стандартная профилактика послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ), включающая в себя октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно три раза в день, в течении 5-7 дней. В основную группу включены пациенты, которым проводилась комплексная периоперационная профилактика ППФ, включающая в себя назначение за 10 дней до планируемого оперативного вмешательства ферментозаместительной терапии препаратом креон 25000, перорально, в дозировке 50000 ЕД (2 кишечно растворимые капсулы) во время еды, 3 раза в сутки. В день операции за 2 часа до ее начала преднизолон 2 мл (60 мг) внутривенно, октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно, апротекс 200000 АТрЕ внутривенно капельно, дротаверин 2 мл (50 мг) внутривенно. Введение препаратов преднизолон, октреотид и дротаверин продолжают в прежней дозировке каждые 8 часов, в течение 3 дней. Апротекс вводят 2 дня после операции в дозировке 100000 АТрЕ в сутки, внутривенно.

Для классификации ППФ использовали рекомендации International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) [14]. Фистулы типа В и С считались клинически значимыми. Тяжесть послеоперационных осложнений классифицировалась по Clavien–Dindo [15].

Для стратификации пациентов по степени риска послеоперационной панкреатической фистулы использовали бальную прогностическую модель разработанную Callery MP et al. – Fistula Risk Score (FRS) [16]. Согласно данной модели пациенты разделяются на группы незначительного, низкого, промежуточного и высокого риска.

Периоперационное ведение пациентов в обеих группах осуществляли с использованием протоколов ускоренного восстановления. Все операции выполнены из лапаротомного доступа. Формирование панкреато-дигестивного анастомоза при ПДР и центральной резекции проводили, как по методике панкреато-юноанастомоз (инвагинационный и «проток – слизистая» варианты), так и панкреатогастроанастомоз.

Формирование анастомозов выполняли с помощью монофиламентной нити PDS, 3-0. Дренаж брюшной полости осуществляли при помощи двух дренажей по типу Джексон–Прат. При выполнении дистальной резекции закрытие культи ПЖ осуществляли, как с использованием швигирующей – режущих степлерных аппаратов, так и ручным способом с прошиванием культи нитью PDS 3-0. Область культи ПЖ дренировали одним дренажем Джексона – Прага. Уровень амилазы в отделяемом из дренажей определяли на 1-й, 3-й, 5-й и т. д. послеоперационные дни. Критерием удаления дренажей являлся уровень амилазы в отделяемом из брюшной полости не превышающий уровень амилазы в плазме крови более чем в три раза, а также отсутствие патологического отделяемого по дренажу.

При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Описательные данные представлены в формате  $M \pm \sigma$  (среднее значение и стандартное отклонение, для данных имеющих нормальное распределение), медиана (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля (для данных имеющих признаки, отличающиеся от нормального) или число пациентов и процент. Для критериев имеющих нормальное распределение был применен тест Стьюдента, для оценки значимости различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали U критерий Манна-Уитни. Критерий  $\chi^2$  был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследование включено 57 (59%) мужчин и 49 (41 %) женщин, средний возраст пациентов включенных в исследование составил  $63,1 \pm 6,5$  лет. При сравнении основной и контрольной группы не выявлено статистически значимой разницы в возрасте, индексе массы тела, этиологии заболевания по поводу которого выполнено оперативное вмешательство, сопутствующим заболеваниям, оценке по ASA (табл. 1).

Наиболее часто выполненным оперативным вмешательством являлась ПДР, которая выполнена в 63 (65,6 %) случаях. Дистальная резекция выполнена в 28 (29,2) случаях, центральная резекция в 5 (5,2 %) случаях. Статистических различий между группами в частоте выполнения различных вариантов хирургических вмешательств, а также методики формирования панкреато-дигестивного анастомоза выявлено не было ( $p=0,908$  и  $0,640$  соответственно). При

пальпаторной оценке плотности ПЖ «мягкая» паренхима выявлена в 27 случаях, как в основной, так и в контрольной группе ( $p=0,643$ ) (табл. 1).

При оценке основных интраоперационных и послеоперационных показателей, сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по длительности операции, интраоперационной кровопотере, частоте инфекционных осложнений, нарушении эвакуации из желудка, аррозивным кровотечениям, повторным операциям, длительности госпитализации (табл. 2).

При анализе общей частоты осложнений в основной и контрольной группе различия между группами были статистически не значимы (73,9 % против 74 %,  $p=0,992$ ). Однако при анализе частоты «малых» (Clavien-Dindo I-II) и «больших» (Clavien-Dindo III-IV) осложнений, установлено, что «малые» осложнения чаще встречались в основной группе (27 (54 %) случаев против 15 (32,6 %) случаев,  $p=0,03$ ), тогда как

«большие» осложнения, чаще наблюдались в контрольной группе (16 (34,8 %) случаев против 8 (16 %) случаев,  $p=0,03$ ). Летальность между сравниваемыми группами была сопоставимой.

При анализе частоты возникновения ППФ между сравниваемыми группами значимых различий в частоте данного осложнения не выявлено (39,1 % против 28 %,  $p=0,247$ ). Тем не менее имеется тенденция к более частому возникновению КЗ ППФ в контрольной группе, по сравнению с основной без статистически значимых различий (21,7 % против 10 %,  $p=0,113$ ).

Однако при подгрупповом анализе частоты развития КЗ ППФ у пациентов с «мягкой» (54 пациента) и «жесткой» (42 пациента) паренхимой ПЖ, установлены статистически значимые различия. Так у пациентов с «мягкой» паренхимой из основной группы, частота развития КЗ ППФ была значимо ниже в сравнении с контрольной группы (2 случая против 8,  $p=0,03$ ), тогда как при «жесткой» паренхиме

Таблица 1

## Основные характеристики пациентов включенных в исследование

Table 1

## Main characteristics of patients included in the study

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
Пол, n (%)			
– мужской	26 (56,5)	31 (62)	0,619
– женский	20 (43,5)	29 (48)	
Возраст (лет), среднее	62 (56; 69)	63 (57; 69)	0,235
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), среднее	26,4 ± 4,1	24,9 ± 3,9	0,06
Этиология			
– протоковая аденокарцинома	22 (47,8)	26 (52)	0,872
– НЭО	7 (15,3)	6 (12)	
– другое	17 (36,9)	18 (36)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
– сердечно-сосудистые	29 (63)	34 (68)	0,609
– сахарный диабет	15 (32,6)	15 (30)	0,783
– ХОБЛ	8 (17,4)	7 (14)	0,648
Варианты хирургических вмешательств, n (%)			
– ПДР	31 (67,4)	32 (64)	0,908
– дистальная резекция	13 (28,2)	15 (30)	
– центральная резекция	2 (4)	3 (6)	
Методика формирования панкреатодигестивного анастомоза, n (%)			
– панкреатоюноанастомоза,	40 (87)	45 (90)	0,640
– панкреатогастроанастомоз	6 (13)	5 (10)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	2,8 ± 1,5	2,9 ± 1,3	0,727
Пальпаторная оценка плотности ткани ПЖ, n (%)			
– «мягкая»	27 (54,3)	27 (54)	0,643
– «жесткая»	19 (45,7)	23 (46)	
Предоперационное билиарное дренирование, n (%)			
– чрескожное	14 (30,4)	17 (34)	0,708
– транспапиллярное	8 (57,1)	7 (41,2)	
	6 (42,9)	10 (58,8)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ПЖ – поджелудочная железа, НЭО – нейроэндокринная опухоль, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ГПП – главный панкреатический проток, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: ИМТ (BMI) – body mass index, ПЖ (P) – pancreas, НЭО (NET) – neuroendocrine tumour, ПДР (PDR) – pancreaticoduodenal resection, ГПП (MPD) – main pancreatic duct, ХОБЛ (COPD) – chronic obstructive pulmonary disease.



Таблица 2

**Основные интраоперационные и послеоперационные показатели**

Table 2

**Main intraoperative and postoperative parameters**

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
Длительность операции, минут, среднее	225 ± 54	215 ± 48	0,339
Интраоперационная кровопотеря, мл, среднее	450 (290; 590)	480 (270; 580)	0,668
ППФ, n (%)	18 (39,1)	14 (28)	0,247
– Биохимическая несостоятельность	8 (17,4)	9 (18)	0,937
– Клинически значимые (тип В + С по ISGPS)	10 (21,7)	5 (10)	0,113
Послеоперационные осложнения (по Clavien – Dindo), общее, n (%)	34 (73,9)	37 (74)	0,992
– без осложнений (0)	12 (26,1)	13 (26)	0,992
– малые осложнения (I – II)	15 (32,6)	27 (54)	0,03
– большие осложнения (III – IV)	16 (34,8)	8 (16)	0,03
– летальность (V)	3 (6,5)	2 (4)	0,579
Нарушение эвакуации из желудка, n (%)	8 (17,4)	5 (10)	0,290
Инфекционные осложнения, n (%)	13 (28,3)	9 (18)	0,232
Аррозивные кровотечения, n (%)	5 (10,9)	2 (4)	0,196
Повторные операции, n (%)	4 (8,6)	3 (6)	0,612
Послеоперационный койко-день, суток, среднее	13,3 ± 4,8	11,7 ± 3,9	0,07

Примечание: ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: ППФ (POPF) – postoperative pancreatic fistula.

статистически значимых различий в частоте возникновения КЗ ППФ в основной и контрольной группе не выявлено (p=0,802) (табл. 3). Также при анализе частоты возникновения КЗ ППФ в основной и контрольной группе основываясь на шкале FRS статистически значимых различий в подгруппах риска не выявлено. Однако при объединении пациентов промежуточного и высокого риска установлено, что частота развития КЗ ППФ в основной группе была ниже (p=0,02) (табл. 4).

Послеоперационные панкреатические фистулы остаются одним из самых частых и грозных осложнений в хирургической панкреатологии. Частота развития данного осложнения даже в высоко потоковых хирургических центрах специализирующихся на хирургии ПЖ составляет от 10 % до 28 % [17]. Не удивительным является факт, что к настоящему времени проведено большое количество работ изучающих возможность уменьшения частоты данного осложнения.

Таблица 3

**Частота развития клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул у пациентов с «мягкой» и «жесткой» паренхимой поджелудочной железы**

Table 3

**The incidence of clinically significant postoperative pancreatic fistulas in patients with “soft” and “hard” pancreatic parenchyma**

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
«Жесткая» паренхима ПЖ, n (%)	19 (41,3)	23 (46)	0,802
КЗ ППФ, n (%)	2 (10,5)	3 (13)	
«Мягкая» паренхима ПЖ, n (%)	27 (58,7)	27 (54)	0,03
КЗ ППФ, n (%)	8 (29,6)	2 (7,4)	

Примечание: КЗ ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: КЗ ППФ (CS-POPF) – clinically significant postoperative pancreatic fistula.

Таблица 4

**Частота развития клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул при стратификации пациентов с помощью шкалы FRS**

Table 4

**Incidence of severe postoperative pancreatic fistulas in the stratification of patients using the FRS**

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
– Незначительный риск по FRS, n (%)	6 (13)	5 (10)	-
– КЗ ППФ, n (%)	0	1 (20)	
– Низкий риск по FRS, n (%)	10 (21,7)	12 (24)	0,840
– КЗ ППФ, n (%)	2 (20)	2 (16,7)	
– Промежуточный риск по FRS, n (%)	16 (34,8)	16 (32)	0,144
– КЗ ППФ, n (%)	4 (25)	1 (6,3)	
– Высокий риск по FRS, n (%)	14 (30,4)	17 (34)	0,08
– КЗ ППФ, n (%)	4 (28,6)	1 (5,9)	
– Промежуточный и высокий риск по FRS, n (%)	30 (65,2)	33 (66)	0,02
– КЗ ППФ (%)	8 (26,7)	2 (6,1)	

Примечание: КЗ ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: КЗ ППФ (CS-POPF) – clinically significant postoperative pancreatic fistula.

К настоящему времени основными механизмами лежащими в основе возникновения ППФ по мнению большинства авторов являются воспалительные реакции в области пересеченной ПЖ с развитием локального панкреатита различной степени выраженности, активация протеолитических ферментов, спазм гладкомышечной мускулатуры протоковой системы ПЖ [18, 19].

По результатам ранее проведенных работ, одним из факторов оказывающих влияние на вероятность развития ППФ является периперационная ферментная недостаточность, однако механизмы лежащими в основе данного факта остаются не до конца изученными [6]. По результатам систематического обзора проведенного D.S. Tseng et al., экзокринная панкреатическая недостаточность встречается у каждого второго пациента со злокачественными образованиями поджелудочной железы или периампулярной области [20]. Согласно результатам ряда работ и гайдлайнов, назначение ферментозаместительной терапии, показано всем пациентам, которым планируются хирургические вмешательства на ПЖ, не зависимо от наличия или отсутствия симптомов экзокринной недостаточности и данных лабораторного тестирования [21].

Имеются работы показывающие эффективность назначения ГК при резекционных вмешательствах на ПЖ. Так в работе проведенной M. Laaninen et al. показано, что применение гидрокортизона позволяет уменьшить частоту «больших» осложнений при ПДР (18 % против 41 %;  $p < 0,05$ ). В работе проведенной A. Antila et al. применение ГК при дистальной резекции позволило уменьшить частоту КЗ ППФ (5,9 % против 42,9 %,  $p = 0,028$ ), а также «больших» осложнений (5,9 % против 21,4 %,  $p = 0,034$ ) [8,9]. Однако существуют работы, которые не показывают эффективность данной группы препаратов при операциях на ПЖ [22].

При разработке предложенного способа профилактики ППФ было сделано предположение, что для его эффективности, по возможности необходимо воздействовать на большинство известных механизмов участвующих в развитии ППФ. Таким образом, в способ были включены ферментозаместительный препарат, аналог соматостатина, глюкокортикоид, спазмолитик, а также ингибитор протеолиза. Еще одной из гипотез, выдвинутой нами при разработке способа профилактики, которая может увеличить его эффективность, было использование первых доз препаратов до начала хирургического лечения.

В проведенном исследовании общая частота послеоперационных осложнений в обеих группах составила 74 % (71/96), что приблизительно соотносится с результатами других исследований [12]. По общей

частоте осложнений сравниваемы группы пациентов были сопоставимы. Однако в основной группе частота «больших» осложнений (Clavien-Dindo III-IV) была статистически значима ниже, чем в контрольной группе (16 % против 34,8 % соответственно,  $p = 0,03$ ), что очевидно связано со снижением частоты КЗ ППФ в основной группе. И хотя данный показатель не отразился в статистически значимой разнице длительности послеоперационного койко-дня в сравниваемых группах, наблюдается тенденция к снижению данного показателя в основной группе в сравнении с контрольной (11,7±3,9 дней против 13,3±4,8 дней,  $p = 0,07$ ).

Как видно из проведенной работы, разработанная методика профилактики КЗ ППФ является эффективной у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ определенной пальпаторно. Так у пациентов с «мягкой» паренхимой из контрольной группы КЗ ППФ возникли в 8 (29,6 %, 8/27) случаях, тогда как в основной группе данный показатель составил 2 (7,4 %, 2/27) случая ( $p = 0,03$ ). Тогда как при сравнении пациентов с «жесткой» паренхимой в контрольной и основной группах частота КЗ ППФ была сопоставимой (10,5 % и 13 % соответственно,  $p = 0,802$ ). При стратификации пациентов по степени риска основанной на FRS, разработанный способ профилактики ППФ был эффективным в группе пациентов промежуточного и высокого риска по FRS ( $p = 0,02$ ).

«Мягкая» паренхима ПЖ является общепризнанным фактором риска ППФ [23]. Однако поскольку разработанный способ профилактики ППФ предполагает свое начало до операционного вмешательства, возникает вопрос о возможности дооперационной стратификации пациентов по степени риска, определения жесткости паренхимы ПЖ. Возможности использования FRS ограничены, поскольку одним из критериев данной шкалы является интраоперационная кровопотеря, которая как очевидно не может быть определена до операции. К настоящему времени предложено несколько дооперационных методик стратификации риска пациентов основанных на оценке жесткости паренхимы ПЖ с применением КТ, МРТ, эластометрии [24, 25].

Одним из ограничений проведенного исследования является его ретроспективно – проспективный характер, и не вызывает сомнений необходимость проведения рандомизированного исследования для достоверной оценки эффективности предложенного способа профилактики ППФ. Также одним из ограничений может являться малый массив пациентов включенных в исследование.

### Выводы

Предложенный способ профилактики ППФ показал свою эффективность в плане снижения частоты

развития КЗ ППФ, а также «больших» послеоперационных осложнений у пациентов из группы высокого риска с «мягкой» паренхимой ПЖ. Способ может найти широкое применение в клинической практике, а также улучшить послеоперационные результаты при резекционных вмешательствах на ПЖ.

### Литература / References

1. Nishikawa M, Yamamoto J, Hoshikawa M, Einama T, Noro T, Aosasa S, Tsujimoto H, Ueno H, Kishi Y. Stapler sizes optimized for pancreatic thickness can reduce pancreatic fistula incidence after distal pancreatectomy. *Surgery Today*. 2020;50(6):623-631. DOI: 10.1007/s00595-019-01929-z
2. Coppola A, Cammarata R, La Vaccara V, Farolfi T, Caputo D. New Frontiers of Early Diagnosis of Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(21):6423. doi: 10.3390/jcm11216423
3. Hai H, Li Z, Zhang Z, Cheng Y, Liu Z, Gong J, Deng Y. Duct-to-mucosa versus other types of pancreaticojejunostomy for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3(3):CD013462. DOI: 10.1002/14651858.CD013462. pub2
4. Marchegiani G, Bassi C. Prevention, prediction, and mitigation of postoperative pancreatic fistula. *The British Journal of Surgery*. 2021;108(6):602-604. DOI: 10.1093/bjs/znac074
5. Jiang L, Ning D, Chen X. Prevention and treatment of pancreatic fistula after pancreatic body and tail resection: current status and future directions. *Frontiers of Medicine*. 2020;14(3):251-261. DOI: 10.1007/s11684-019-0727-3
6. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, Ichikawa D. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(28):3722-3737. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722
7. Morris-Stiff G, Khithani A, Cegniz T, Aleassa E, Anzlovar N. Perioperative pancreatic enzyme replacement therapy reduces morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA*. 2001; 286(17):1754-1758.
8. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews. Gastroenterology and hepatology*. 2019;16(8):479-496. DOI:10.1038/s41575-019-0158-2
9. Antila A, Siiki A, Sand J, Laukkarinen J. Perioperative hydrocortisone treatment reduces postoperative pancreatic fistula rate after open distal pancreatectomy. A randomized placebo-controlled trial. *Pancreatology*. 2019;19(5):786-792. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.457
10. Laaninen M, Sand J, Nordback I, Vasama K, Laukkarinen J. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2016;264(5):696-702. DOI:10.1097/SLA.0000000000001883
11. Li T, D'Cruz RT, Lim SY, Shelat VG. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection – A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology*. 2020;20(2):158-168. DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.015
12. Schorn S, Vogel T, Demir IE, Demir E, Safak O, Friess H, Ceyhan GO. Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? – A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials. *Pancreatology*. 2020;20(8):1770-1778. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.043
13. PARANOIA Study Group; Writing group; Halle-Smith JM, Pande R, Hall L, Hodson J, Roberts KJ; Steering committee; Arshad A, Connor S, Conlon KCP, Dickson EJ, Giovinazzo F, Harrison E, de Liguori Carino N, Hore T, Knight SR, Loveday B, Magill L, Mirza D, Mitta A, Pandanaboyana S, Perry RJ, Pinkney T, Samra J, Siriwardena AK, Sato S, Skipworth J, Stättner S, Sutcliffe RP, Tingstedt B, Roberts KJ. Perioperative interventions to reduce pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: meta-analysis. *The British Journal of Surgery*. 2022;109(9):812-821. DOI: 10.1093/bjs/znac074
14. Chong E, Ratnayake B, Lee S, French JJ, Wilson C, Roberts KJ, Loveday BPT, Manas D, Windsor J, White S, Pandanaboyana S. Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition. *HPB (Oxford)*. 2021;23(8):1139-1151. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.02.015
15. Téoule P, Bartel F, Birgin E, Rückert F, Wilhelm TJ. The Clavien-Dindo Classification in Pancreatic Surgery: A Clinical and Economic Validation. *Journal of Investigative Surgery*. 2019;32(4):314-320. DOI: 10.1080/08941939.2017.1420837. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29336625
16. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(1):1-14. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002
17. Partelli S, Andreasi V, Schiavo Lena M, Rancoita PMV, Mazza M, Mele S, Guarneri G, Pecorelli N, Crippa S, Tamburrino D, Doglioni C, Falconi M. The role of acinar content at pancreatic resection margin in the development of postoperative pancreatic fistula and acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2021;170(4):1215-1222. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.047

18. Dalton EC, Johns MS, Rhodes L, Merritt WT 3rd, Petrelli NJ, Tiesi GJ. Meta-Analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula. *The American Surgeon*. 2020;86(12):1728-1735. DOI: 10.1177/0003134820947371

19. Zhang B, Yuan Q, Li S, Xu Z, Chen X, Li L, Shang D. Risk factors of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29757. DOI: 10.1097/MD.00000000000029757

20. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, van Santvoort HC. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000473

21. Кригер АГ, Горин ДС, Калдаров АР, Галкин ГВ. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(11):61–65. [Kriger AG, Gorin DS, Kaldarov AR, Galkin GV. Prevention of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(11):61–65. (In Russian) DOI: 10.17116/hirurgia.202011161

22. Tarvainen T, Sirén J, Kokkola A, Sallinen V. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients With High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*. 2020;155(4):291-298. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6019

23. Xia W, Zhou Y, Lin Y, Yu M, Yin Z, Lu X, Hou B, Jian Z. A Predictive Risk Scoring System for Clinically Relevant Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018;(24):5719-5728. DOI: 10.12659/MSM.911499

24. Дроздов ЕС, Кошель АП, Родионова ОВ, Дибина ТВ, Клоков СС. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(11):107–114. [Drozdov ES, Koshel AP, Rodionova OV, Dibina TV, Klokov SS. Predictors of external pancreatic fistulae after pancreatic resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(11):107–114. (In Russian)] DOI: 10.17116/hirurgia.2020111107

25. Дроздов ЕС, Ли НА, Баранов АИ, Мерзликин НВ, Кушеева ВА, Шкатов ДА, Клоков СС, Грищенко МЮ. Предикторное значение ультразвуковой эластометрии в возникновении послеоперационной панкреатической фистулы после резекции поджелудочной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(4):103-108. [Drozdov ES, Li NA, Baranov AI, Merzlikin NV, Kusheeva VA, Shkatov DA, Klokov SS, Grishchenko MYu. Predictive value of ultrasonic elastometry in the occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. *Siberian Medical Review*. 2022;(4):103-108. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2022-4-103-108

### Сведения об авторах

Дроздов Евгений Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина, 115; доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул Московский тракт 2; тел.: +7(923)4186405; e-mail: johnacro@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, кафедра хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей 5 тел.: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Ли Наталья Анатольевна, заведующая отделением внутрисветовой эндоскопической диагностики, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; e-mail: nat.an.li@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5733-8561>

Клоков Сергей Сергеевич, к.м.н., главный врач, Медицинский центр им. Г.К. Жерлова; адрес: Российская Федерация, 636013, Северск, Томская обл., переулок Чекист 3; тел.: +7(3823)564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Грищенко Максим Юрьевич, к.м.н., главный врач, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; заведующий кафедрой, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул Московский тракт 2; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

### Author information

Evgeniy S. Drozdov, Cand. Med. Sci., oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050; Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923) 4186405; e-mail: johnacro@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Aleksey G. Korotkevich, Dr.Med.Sci., Professor, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education"; Address: 5 Builders Avenue, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Natalya A. Li, Head of Intraluminal Endoscopic Diagnostic Department, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation; e-mail: nat.an.li@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5733-8561>

Sergey S. Klokov, Cand.Med.Sci., Head of medicine, The medical center of G. K. Zherlov; Address: 3 perulok Chekist, Seversk, Tomsk region, Russian Federation 636013; Phone: 8(3823) 564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Maxim Yu. Grishchenko, Cand.Med.Sci., Head of medicine, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; head of the department, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: grishenko83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Дата поступления 27.11.2022

Дата рецензирования 28.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 27 November 2022

Revision Received 28 January 2023

Accepted 14 February 2023

© ЛУЗАНОВА Е. И., КАРПОВА М. И.

УДК: 616.832-004.2-085.874

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-76-82

## Питание при рассеянном склерозе: собственные наблюдения и обзор литературы

Е. И. Лузанова, М. И. Карпова

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить особенности питания пациентов с рассеянным склерозом, сравнить полученные данные с данными научных исследований.

**Материал и методы.** Одномоментное поперечное исследование 77 пациентов Челябинской области с выявлением диагноза РС, дополненное литературным обзором. Использует вопросы структурированного интервью, включающее набор рациона, режима питания, личного к диетическому учету в приеме РС.

**Результаты.** Питание большинства включенных в исследование пациентов с рассеянным склерозом представлено западной моделью. При этом 80,5 % из них оценивают свой рацион как традиционный, разнообразный и не меняют свои диетические привычки. Ни один из респондентов не придерживался каких-либо общих или специфичных диет. Растительная диета или питание с преобладанием растительных ингредиентов также не были распространены среди наших пациентов. Отмечено, что страдающие рассеянным склерозом больные недостаточно информированы о возможности влияния качества питания на тяжесть, бремя заболевания, и не рассматривают диету как возможный компонент лечения.

**Заключение.** Медицинское сообщество и люди с рассеянным склерозом нуждаются в доступной и достоверной информации об эффективности диетических вмешательств в составе комплексной терапии заболевания. Необходимо дальнейшее изучение роли питания и отдельных нутриентов в развитии и прогрессировании рассеянного склероза в процессе крупных научных исследований.

**Ключевые слова:** неврология, рассеянный склероз, диета, питание, глютен, молоко.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Лузанова ЕИ, Карпова МИ. Питание при рассеянном склерозе: собственные наблюдения и обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):76-82. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-76-82

## Nutrition in multiple sclerosis: a personal observations and literature review

E. I. Luzanova, M. I. Karpova

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the specifics in nutrition of multiple sclerosis patients in the Chelyabinsk region, to compare the data obtained with the data of scientific studies.

**Material and methods.** This research is a cross-sectional study of 77 patients in the Chelyabinsk region with a diagnosis of multiple sclerosis supplemented with a literature review. A structured questionnaire was used including the diet composition, dietary regimen and personal attitude to keeping a dietary record upon the admission with multiple sclerosis.

**Results.** The nutrition of the majority of MS patients included in the study is represented by the Western model. At the same time, 80.5 % of them consider their diet to be traditional and diverse and do not change their dietary habits. None of the respondents followed any general or specific diets. Vegetarian, vegan or plant-based diets were also not common among our patients. MS patients are not sufficiently informed about the possible influence of nutrition quality on the severity, burden of the disease, and do not consider diet as a possible component of treatment.

**Conclusion.** The medical community and MS patients need accessible and reliable information about the effectiveness of dietary interventions as part of the complex treatment of the disease. Further research on the role of nutrition and individual nutrients in the development and progression of multiple sclerosis in large scientific studies is required.

**Key words:** neurology, multiple sclerosis, diet, nutrition, gluten, milk.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Luzanova EI, Karpova MI. Nutrition in multiple sclerosis: a personal observations and literature review. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):76-82. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-76-82

### Введение

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), в механизмах развития и прогрессирования которого лежат воспалительные и нейродегенеративные процессы. РС имеет сложный патогенез, одним из ведущих звеньев которого является воздействие факторов окружающей среды. Среди возможных причин роста заболеваемости РС в мире называются такие как дефицит витамина Д, ожирение, особенно

в детстве, неправильное питание [1]. В настоящее время нет однозначных научных данных о том, что условия, повышающие риск развития РС, сохраняют свое негативное влияние на течение заболевания, в том числе скорость прогрессирования, количество обострений или очагов демиелинизации. Отдельные наблюдения показывают, что диетические пристрастия способны влиять на утомляемость, частоту рецидивов и уровень инвалидизации [1]. Однако количество, дизайн и методология этих исследований не

позволяет говорить о высоком уровне доказательности. Питание, вероятно, играет роль в развитии и прогрессировании заболевания, о чем свидетельствует повышенный риск РС в популяциях с высоким потреблением мяса и молочных продуктов, дефицитом в рационе морской рыбы. Также высказывается предположение о повышении нейровизуализационных проявлений активности болезни у людей с более высоким уровнем липопротеинов [1]. Возможно, состав рациона влияет на РС, напрямую воздействуя на метаболические процессы через различные рецепторы, активность ферментов, модификацию генов и косвенно через факторы риска сосудистых заболеваний и модификацию микробиома [1].

В течении последних нескольких десятилетий наблюдается рост публикаций, посвященных диетам при РС. Этому может быть несколько объяснений. В течение жизни у каждого человека вырабатывается свой индивидуальный стереотип питания, когда одни продукты он употребляет часто, а от других полностью отказывается или употребляет очень редко. Стереотип питания формирует нутриом – совокупность необходимых алиментарных факторов для поддержания динамического равновесия между человеком и окружающей средой, направленного на обеспечение жизнедеятельности, сохранения и воспроизводства вида, поддержание адаптационного потенциала организма, системы антиоксидантной защиты, апоптоза, метаболизма, функции иммунной системы [2]. Кроме того, понимание роли факторов питания и здорового образа жизни в механизмах РС и возможностей воздействия эти факторы, может быть полезным в создании новых терапевтических и реабилитационных подходов. Отмечено, что как минимум треть пациентов с РС используют методы комплементарной и альтернативной медицины (КАМ) с целью облегчения сопутствующих заболеваний симптомов и улучшению общего самочувствия [3]. При этом именно различные диетические интервенции являются одной из самых популярных форм КАМ [3]. Несмотря на огромный интерес к вопросам питания, проявляемый людьми с РС, и потенциальную роль диеты в развитии и течении данного заболевания, имеется очень мало данных о конкретных механизмах воздействия этого внешнего фактора на иммунопатогенез и нейродегенерацию. Исходя из актуальности проблемы и очевидного недостатка имеющихся научных данных, мы полагаем, что роль питания в здоровье людей с РС требует изучения. Целью нашей работы было оценить индивидуальный стереотип питания пациентов с РС, провести сравнение с мировыми научными данными.

Питание является потенциально модифицируемым фактором прогрессирования РС, и количество вновь опубликованных работ тому яркое

подтверждение [4]. Так в крупном перекрестном исследовании, проведенном на Северо-Американском регистре РС с участием почти 7000 чел. с РС, было показано, что более высокое общее качество диеты и комплексный здоровый образ жизни были связаны с менее тяжелыми исходами заболевания: депрессией, болью, усталостью, когнитивными нарушениями и уровнем инвалидизации [4].

В мировой литературе описано несколько специфических протоколов питания для людей с РС. Европейские общества больных РС рекомендуют отдавать предпочтение в рационе овощам и фруктам (свежим и замороженным либо, запеченным или при тушенным на воде), цельнозерновым крупам и злакам (в т.ч. цельнозерновые макаронные изделия) [5]. В тоже время, достоверной информации о влиянии растительной диеты на РС немного. Одна из популярных в зарубежных странах диета Сванка [5] основана на том, что чрезмерное употребление мяса оказывает неблагоприятное влияние на течение РС. Авторы связывают это с избыточным поступлением арахидоновой кислоты из продуктов животного происхождения, что оказывает провоспалительное действие. Кроме того, в экспериментальной работе на мышинной модели аллергического аутоиммунного энцефалита было показано положительное влияние добавления в пищу ферментируемых растительных волокон. Отличительная черта вегетарианских диет – обилие клетчатки, пищевые ферментируемые волокна изменяют состав кишечной микробиоты и ее метаболический профиль в положительную сторону, тем самым оказывая регуляторное действие на ось кишечник-мозг. Один из основных принципов лечебной диетотерапии РС заключается в увеличении доли растительных продуктов в рационе. Тем самым организм получает достаточное количество клетчатки для формирования микробиоты, природных антиоксидантов (флавоноидов, полифенолов, витамины С, Е, А и т. п.), в том числе для усиления оксидантной защиты мозга [5, 6]. К сожалению, строгие вегетарианские диеты не всегда сбалансированы по получению необходимого набора макро- и микронутриентов, поэтому важно оценить качество программы питания совместно с врачом.

В Кокрейновском обзоре 2020 г. [7] обсуждаются 3 диетических протокола, изученные в ходе рандомизированных клинических исследований: модификация палеодиеты, растительная диета с низким содержанием жиров и диета, основанная на принципах персидской традиционной медицины: «питание горячей природы» (Hot-nature diet) с добавлением масла семян конопли и масла примулы вечерней. Результатом, объединяющим все эти наблюдения, было улучшение качества жизни пациентов и уменьшение симптомов утомляемости. Достоверных данных относительно влияния на течение РС получено не было. С другой

стороны, в обзоре литературы 2021г, подготовленном итальянскими исследователями, говорится, что низкоуглеводная, средиземноморская и диета, имитирующая голодание, оказывают положительное влияние на течение РС как на животных моделях, так и при наблюдении за людьми, в том числе и на исходы заболевания, о которых сообщают сами пациенты [8]. В сравнении с другими подходами к питанию, средиземноморскую диету легче поддерживать, она более безопасна для самостоятельного использования [9, 10]. В отличие от западного типа питания, который характеризуется большим потреблением высоко-насыщенных жиров и углеводов и может привести к активации провоспалительных иммунных путей, средиземноморская диета способна модулировать процессы хронического воспаления и обладает нейропротективным потенциалом за счет обилия в рационе полиненасыщенных жирных кислот, полифенольных соединений, витаминов и микроэлементов [10, 11, 12].

Несмотря на низкий уровень доказательности влияния этих диет на прогрессирование РС, они весьма популярны среди людей с РС. Вероятно, это связано с улучшением качества жизни, переносимости физических нагрузок, уменьшением симптомов усталости, наблюдаемые при соблюдении данных диет [6]. С другой стороны, у многих пациентов возникают вопросы о роли отдельных компонентов питания на РС. Пожалуй, коровье молоко и глютен-содержащие продукты являются наиболее часто обсуждаемыми составляющими рациона.

Коровье молоко является основным и наиболее часто используемым источником кальция в западном рационе и содержит в четыре раза больше кальция, чем человеческое молоко [13]. В течении многих лет обсуждается вопрос о влиянии употребления коровьего молока и его производных как на риск развития, так и на течение РС. В 1970-ых годах P.J. Butcher на основе результатов эпидемиологического исследования популяции людей с РС в Новой Зеландии высказал мнение, что потребление коровьего молока может увеличивать риск развития РС [13]. Эта гипотеза была основана на обсуждении существования связи между высоким потреблением коровьего молока в детстве, за которым следовало значительное или внезапное снижение в подростковом возрасте (в период с 11 до 15 лет), и последующей повышенной заболеваемостью РС у молодых людей. Предполагалось, что из-за частого потребления коровьего молока обмен веществ в организме у некоторых детей может стать зависимым от высокого потребления кальция, развиться дисфункция паращитовидных желез. В свою очередь неадекватные уровни кальция могут неблагоприятно влиять на синтез липидов миелина, нарушая его нормальное формирование. Данные другого эпидемиологического исследования, проведенного

в 27 странах по всему миру [14], указывают на высокую достоверную положительную корреляцию между потреблением цельного коровьего молока на душу населения в год и распространенностью РС. Низкая, но все же значимая корреляция была получена и при потреблении сливок и масла, а вот для сыра положительных связей не обнаружено. Авторы предположили, что влияние на развитие РС могут оказывать факторы, присутствующие в цельном молоке, и разрушающиеся в процессе его переработки. Тем не менее, остается необъяснимым, как потребление коровьего молока может запускать аутоиммунные реакции на антигены ЦНС и способствовать развитию заболевания. A. Stefferl et al. ранее сообщали о гомологии последовательностей между сложным белком, специфичным для миелина ЦНС, а именно, миелиновым олигодендроцитным гликопротеином (MOG) и молочным белком бутирофилином (BTN). Ими было продемонстрировано на мышинной модели РС, что антитела, специфичные к внеклеточному домену MOG, перекрестно реагируют с BTN по механизму «молекулярной мимикрии» [15]. Интересно, что частота серопозитивных респондентов на молочные белки достигает пика в детстве и снижается по мере приближения полового созревания [16], временные рамки аналогичны тем, которые описаны для роли факторов окружающей среды в этиологии РС. Следует учесть, что коровье молоко в рационе может быть лишь одним из многих факторов окружающей среды, который рассматривается как причина развития РС. Патолофизиологические последствия употребления коровьего молока пациентами с РС трудно предсказать, так как одновременно на них будет оказывать влияние множество других факторов и событий. В 2022 г. были опубликованы результаты нового исследования о влиянии другого распространенного белкового компонента коровьего молока, казеина, на процесс демиелинизации ЦНС [17]. На мышинной модели РС был описан иммунологический механизм перекрестного реагирования антител к казеину с миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG). Безусловно, эти результаты говорят о необходимости учитывать персонализированные диетические ограничения при лечении отдельных пациентов с РС.

Еще один компонент рациона, вокруг которого ведутся постоянные споры о вреде употребления при РС – это глютен-содержащие продукты. Пшеница является одним из главных компонентов Западной диеты, при этом, отказ от глютена становится популярным направлением в питании [18]. Из 32 веб-страниц, содержащих информацию о питании для людей с РС, 10 рекомендовали воздержаться от зерновых, содержащих Г., однако лишь малая часть этой информации, подтверждается текущими научными данными и указанием авторства [19]. Тем не менее, появляется все больше

доказательств, подтверждающих гипотезу о том, что Г. потенциально может влиять на организм человека различными способами, такими как повышение проницаемости кишечника и активацией врожденной иммунной системы [20]. Кроме того, предполагается, что Г. влияет на течение РС, например, посредством перекрестной реакции с белками нервной системы, повышения проницаемости ГЭБ и активацией аутореактивных Т-клеток [20]. Однако эффекты безглютеновой диеты были изучены только в одном открытом нерандомизированном контролируемом исследовании, в котором приняли участие 72 чел. с РС [20]. Группа из 36 пациентов в течении в среднем 4,5 лет не употребляла продукты, содержащие Г., и в конце наблюдения имела значительно более низкий уровень инвалидизации и значительно более низкую активность на МРТ. Влияния на годовую частоту рецидивов отмечено не было. Следует признать, что это исследование имело серьезные методологические ограничения. Исключение Г. из рациона также является частью «Протокола Уолс», включающего, среди прочего, соблюдение модифицированной палеолитической диеты. Клинические исследования показали, что данный диетический подход способствует улучшению субъективных параметров, таких как настроение, утомляемость и качество жизни в целом [6, 21, 22]. В нескольких публикациях сообщается о распространенности антител к Г. среди людей с РС. Среди шести исследований, оценивающих распространенность серопозитивности к глиадину (IgG-AGA) [23], только одно исследование обнаружило значительно более высокую частоту встречаемости IgG-AGA среди пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Однако при анализе того, имеют ли пациенты с РС повышенные средние значения IgA-AGA или IgG-AGA по сравнению с контролем, результаты оказались весьма противоречивы, и этого все еще недостаточно для использования в клинической практике. Данные двенадцати исследований [23], в которых оценивалась распространенность серопозитивности к тканевой трансглутаминазе IgA (тТГ) у людей с РС, не подтверждают повышенную распространенность целиакии (Ц.) среди пациентов с РС. Тогда как исследование Aboud R.S. et al. обнаружило более высокие средние значения IgA-тТГ и IgG-тТГ среди 30 пациентов с РС по сравнению с 25 чел. контроля [23], а Rodrigo L. et al. сообщают о распространенности Ц. на уровне 11 % в когорте из 72 пациентов с рецидивирующим РС и 32 % среди их ближайших родственников [23]. Согласно последнему упомянутому исследованию, диагноз РС был поставлен примерно на 10 лет раньше у пациентов с Ц. по сравнению с пациентами без непереносимости Г. Наиболее мощными проектами, изучающими потенциальную связь между Ц. и РС, являются два популяционных исследования в Дании [24] и шведское исследование случай-контроль,

включающее 14371 пациента с Ц. и 70096 контрольных лиц [25], ни одно из них не обнаружило каких-либо ассоциаций между РС и Ц. В исследовании W.W. Eaton et al. изучалась коморбидность 31 аутоиммунного заболевания и было рассчитано отношение шансов (ОШ) 1,0 для Ц. и РС [23]. В работе L. Grode et al. описана распространенность сопутствующих аутоиммунных заболеваний среди пациентов с Ц.: РС не имел высоких показателей [23]. Согласно шведскому исследованию случай-контроль, наличие Ц. не увеличивало риск развития в будущем РС (отношение рисков (ОР) = 0,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) = (0,3–2,3)) [25]. Наконец, два французских исследования в 2016 и 2017 гг. оценили распространенность РС среди пациентов с Ц. как 0,11 % (1/924) [26] и 0,14 % (1/741) [27]. Таким образом, до сих пор нет достаточных доказательств, чтобы утверждать, играет ли глютен роль в РС или нет, так как большинство проведенных исследований имели ряд ограничений. В тоже время, высказанные в них предположения сформировали направления будущих наблюдений.

### Материал и методы

Одним из самых эффективных и распространенных методов оценки стереотипа питания является опрос интересующей группы населения с помощью анкетирования. Мы использовали метод структурированного клинического интервью, в 2021 г. были опрошены 77 пациентов с достоверным диагнозом РС согласно критериям МакДональда (2010 г, 2017 г.), все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Респонденты выбирались случайным образом среди тех, кто посещал консультативно-диагностические кабинеты демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза г. Челябинска и Челябинской области. Средний возраст пациентов составил 35,4 года (18-69 лет), преобладали женщины – 48 чел. (62 %; мужчины – 29 чел., 38 %). Большинство пациентов имели ремитирующий тип течения – 62 чел. (82 %, ВПРС – 14 чел., 18 %), средний уровень инвалидизации по шкале EDSS был равен – 3,5 балла (1,5-6,0 баллов). Основная часть интервью состояло из вопросов, касающихся употребления той или иной группы продуктов, наиболее привычных и часто реализуемых на территории Российской Федерации. При ответе на вопросы пациенты отмечали частоту употребления данного продукта (ежедневно, несколько раз в неделю с уточнением дней, никогда). Кроме того, нас интересовало общее отношение к питанию и личное мнение. Результаты интервью проходили ручную обработку с подсчетом частотных показателей с использованием программного обеспечения Windows 10, Excel 2016.

### Результаты и обсуждение

В настоящее время большинство исследователей РС склоняются к рекомендациям соблюдения здоровых привычек питания с высоким потреблением



фруктов, овощей, бобовых и цельного зерна, ограничением сахаров (сладостей, сладких напитков) и красного мяса, что ассоциируется с более низким уровнем инвалидизации [4]. Питание признается как один из наиболее доступных инструментов для формирования комплексного подхода в терапии РС. По этой причине, одной из задач нашего исследования было оценить отношение наших пациентов к своему питанию в целом и как к фактору, влияющему на течение РС. Всем опрошиваемым был задан вопрос: «Есть ли блюда и продукты, которые вы считаете «вредными» для здоровья»? 49 чел. (63,6 %) указали различные «неполезные» составные рациона. После этого мы уточнили: «Ограничиваете ли вы употребление, или полностью исключили какие-либо продукты из своего питания, т.к., по Вашему мнению, они влияют на течение рассеянного склероза?». Из 77 респондентов лишь 15 чел. (19,5 %) ответили положительно. В список «вредных» попали: консервы и полуфабрикаты (сосиски, колбасы), мясо (свинина), жирная, острая и/или жареная пища (например, сало), яйца, коровье молоко, хлеб, шоколад, кофе, газированная вода, некоторые фрукты и ягоды (бананы, малина, клубника, цитрусовые). 2 человека увеличили в своем рационе количество зелени и оливкового масла. При этом ни один из анкетированных не придерживался какой-либо известной программы питания или особого рациона. Большинство (62 чел., 80,5 %) оценили свой индивидуальный недельный рацион как «традиционный» и разнообразный (71 чел., 92 %). В целом больше трети наших пациентов (34 %, 26 чел.) принимают пищу чаще 3 раз в день, допуская частые перекусы. Более строгий режим питания соблюдают 17 чел. (22 %). При этом большинство опрошенных (54 чел., 71 %) начинают свой день с завтрака. Среди наиболее популярных перекусов были указаны различные хлебобулочные изделия (хлеб, выпечка, печенье), фрукты и чай. Эти данные подтверждаются высокой долей пациентов (86 %, 66 чел.), регулярно употребляющих овощи и фрукты (чаще всего были названы огурцы, помидоры, яблоки и бананы), а также хлеб и различные хлебобулочные изделия (80 %, 61 чел.). Оценивая рацион наших пациентов в целом, у большинства его можно отнести к «западному стилю питания» с преобладанием насыщенных жиров, красного мяса, углеводов (преимущественно рафинированных: сладости, белый хлеб, макаронные изделия), с устойчивой тенденцией к отсутствию строгого режима приема пищи (частые перекусы). Среди опрошенных нами людей с РС мы наблюдали сдержанное отношение к растительной диете. Вегетарианство как основа питания было отмечено двумя (2,6 %) женщинами. Более половины человек высказали отрицательное отношение к растительным диетам (49 чел., 63 %), один «вегетарианский» день в неделю был приемлем для 12 чел. (15,5 %).

Более детальное изучение недельного индивидуального рациона питания наших пациентов позволяет представить примерную ежедневную тарелку. Более половины опрошенных (57 чел., 75 %) три и более дней в неделю выбирают в качестве источника белка животные продукты (мясо), рыбе предпочтение отдадут лишь 25 % (19 чел.), наиболее популярные гарниры – макаронные изделия и различные крупы (55 чел., 71 %). При этом треть пациентов (23 чел., 30 %) назвала «мясо» (говядина и прочие сорта мяса) как одно из любимых блюд, птицу предпочитают 19 чел. (24 %), рыбу и морепродукты – 27 чел. (35 %). Более трети анкетированных (35 %) на вопрос про отношение к «сладостям» признались, что не отказывают себе в десертах (ни в количестве, ни в частоте).

В категорию «здоровые» продукты большинство опрошенных относили наряду с овощами, фруктами и рыбой, также различные сорта мяса, птицу, крупы. Значительно реже указывали яйцо, молочные продукты, никогда не упоминались бобовые. С другой стороны, анализируя привычный для наших пациентов рацион, мы заметили, что овощи в качестве гарниров, рыбу и птицу как источник белка выбирает не более 30 %. Следует отметить, что 73,6 % (56 чел.) наших респондентов не готовы экономить на питании. По мнению тех, кто ответил, что готов сократить расходы на пищевые продукты, основной тратой являются сладости и выпечка, однако отдельными респондентами были названы также овощи, фрукты и мясо.

Кроме комплексной оценки рациона, нам было интересно проанализировать отношение наших пациентов к отдельным продуктам питания, особенно к тем, которые являются «спорными» в вопросе влияния на РС. Молоко и молочные продукты входили в еженедельный рацион 84 % (64 чел.) респондентов. Предпочтение кисломолочным продуктам было отдано 42 пациентами (55 %), среди которых наиболее популярным напитком оказался кефир, его выбирают 19 чел. (45 %), далее следует йогурт (17 чел., 40 %) и сыр (7 чел., 9 %). Неферментированное коровье молоко включают в свой рацион как самостоятельный продукт или в рецептуре блюд (каши, выпечка и т. п.) 21 чел. (28 %).

Среди наших пациентов мы не отметили негативного отношения к глютену (Г). Относительно мучных выпеченных продуктов предпочтения разделились почти поровну: 33 чел. (43 %) выбирают «серый», «ржаной» и цельнозерновой хлеб, тогда как 27 чел. (35 %) – «белый» и сдобу. Продукты, в составе которых есть этот растительный белок, широко представлены в рационе опрошенных: различные хлебобулочные изделия, крупы, макароны. Хотя мировые тенденции говорят об обратном.

Складывается впечатление о противоречивом представлении опрошенных пациентов о пользе и вреде тех или иных продуктов, некоторые из которых, вероятно,

переносятся с элиминационных подходов при аллергических состояниях, другие получены с веб-сайтов. Подобные рекомендации часто сопровождаются обоснованием того, как конкретный продукт питания или нутриент могут повлиять на развитие и симптомы РС; однако очень мало подобной информации подтверждается текущими научными данными. Большинство суждений наших пациентов не имеет доказательной основы. Эти наблюдения говорят нам о необходимости не только изучения, но и активной просветительской работы среди пациентов в направлении питания при РС. Проблема в том, что на сегодняшний день мы располагаем лишь ограниченным количеством научно обоснованных рекомендаций относительно диетических вмешательств при РС. Большинство из них представлены в англоязычной научной литературе, результаты получены на популяциях с отличным от российского стереотипа питания. Диетические подходы, адаптированные под нужды и особенности российских пациентов, отсутствуют. Необоснованное и бесконтрольное изменение рациона и стереотипа питания может привести к возникновению или усугублению имеющихся дефицитов по макро- и микронутриентам, иметь отрицательные последствия на общий обмен в целом.

### Закключение

Безусловно при оценке роли образа жизни или питания мы можем столкнуться с влиянием эффектов плацебо и/или ноцебо. Кроме того, из-за мультимодального характера вмешательств невозможно количественно оценить эффект исключения и/или добавления тех или иных продуктов питания из рациона или составляющих из жизни пациента. Тем не менее, большинство исследователей РС в мире признает, что комплексный здоровый образ жизни, включая и питание, связаны с меньшей инвалидизацией и бременем симптомов при РС. Сочетание препаратов, изменяющих течение РС, диеты и физической активности – современная концепция в изменении тяжести заболевания. Этот факт должен быть неотъемлемой частью реабилитационной программы при РС, становление и развитие которой крайне необходимы в нашей стране.

### Литература / References

1. Altowaijri G, Fryman A, Yadav V. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(3):28. DOI: 10.1007/s11910-017-0732-3
2. Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса. Национальная ассоциация клинического питания. 2013. Ссылка активна на 13.07.2022. [Clinical guidelines for the diagnosis and correction of eating disorders. National Association of Clinical Nutrition. 2013. Accessed July 13, 2022. (In Russian)]. [http://dietology-ion.ru/images/Recom\\_clinic.pdf](http://dietology-ion.ru/images/Recom_clinic.pdf)

3. Stoll SS, Nieves C, Tabby DS, Schwartzman R. Use of therapies other than disease-modifying agents, including complementary and alternative medicine, by patients with multiple sclerosis: a survey study. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2012;(112): 22-28.

4. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield SS, Cutter G, Fox R, Marrie RA. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(1):e1-e11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004768

5. Питание и диетотерапия при рассеянном склерозе. В кн: Жизнь с рассеянным склерозом. Руководство для пациентов, членов их семей и медицинских работников. М.: *Практическая медицина*; 2019: 235. [Nutrition and diet therapy in multiple sclerosis. In: Life with multiple sclerosis. A guide for patients, their families and healthcare professionals. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2019: 235. (In Russian)]

6. Wahls T, Scott MO, Alshare Z, Rubenstein L, Darling W, Carr L, Smith K, Chenard CA, LaRocca N, Snetselaar L. Dietary approaches to treat MS-related fatigue: comparing the modified Paleolithic (Wahls Elimination) and low saturated fat (Swank) diets on perceived fatigue in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018.19(1):309. DOI: 10.1186/s13063-018-2680-x.

7. Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;5(5):CD004192. DOI: 10.1002/14651858.CD004192.pub4

8. Fanara S, Aprile M, Iacono S, Schirò G, Bianchi A, Brighina F, Dominguez LJ, Ragonese P, Salemi G. The Role of Nutritional Lifestyle and Physical Activity in Multiple Sclerosis Pathogenesis and Management: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3774. DOI: 10.3390/nu13113774

9. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional neuroscience*. *Nutritional Neuroscience*. 2018;(21):377-390. DOI:10.1080/1028415X.2017.1303016

10. Esposito S, Sparaco M, Maniscalco GT, Signoriello E, Lanzillo R, Russo C, Carmisciano L, Cepparulo S, Lavorgna L, Gallo A, Trojsi F, Brescia Morra V, Lus G, Tedeschi G, Saccà F, Signori A, Bonavita S. Lifestyle and Mediterranean diet adherence in a cohort of Southern Italian patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;(47):102636. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102636

11. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: A systematic meta-review. *European Journal of Public Health*. 2018;(28):955-961. DOI: 10.1093/eurpub/cky113

12. Giacometti J, Grubić-Kezele T. Olive Leaf Polyphenols Attenuate the Clinical Course of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Provide Neuroprotection by Reducing Oxidative Stress, Regulating Microglia and SIRT1, and Preserving Myelin Integrity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020; (61)25638. DOI: 10.1155/2020/6125638
13. Butcher PJ. Milk consumption and multiple sclerosis--an etiological hypothesis. *Medical Hypotheses*. 1986;19(2):169-178. DOI: 10.1016/0306-9877(86)90057-5
14. Malosse D, Perron H, Sasco A, Seigneurin JM. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology*. 1992;11(4-6):304-312. DOI: 10.1159/000110946
15. Stefferl A, Schubart A, Storch M, Amini A, Mather I, Lassmann H, Linington C. Butyrophilin, a milk protein, modulates the encephalitogenic T cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of immunology*. 2000;165(5):2859-2865. DOI: 10.4049/jimmunol.165.5.2859
16. Vaarala O, Kaste J, Klemetti P, Saukkonen T, Savilahti E, Akerblom HK. Development of immune response to orally administered cow milk protein in young children. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996;(778):429-430. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb21165.x
17. Chunder R, Weier A, Mäurer H, Lubner N, Enders M, Lubner G, Heider T, Spitzer A, Tacke S, Becker-Gotot J, Kurts C, Iyer R, Ho PP, Robinson WH, Lanz TV, Kuerten S. Antibody cross-reactivity between casein and myelin-associated glycoprotein results in central nervous system demyelination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2022;119(10):e2117034119. DOI: 10.1073/pnas.2117034119
18. Niland B, Cash BD. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018;14(2): 82-91.
19. Beckett JM, Bird M-L, Pittaway JK, Ahuja KD. Diet and Multiple Sclerosis: Scoping Review of Web-Based Recommendations. *Interactive Journal of Medical Research*. 2019;8:e10050. DOI: 10.2196/10050
20. Thomsen HL, Jessen EB, Passali M, Frederiksen JL. The role of gluten in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;27:156-163. DOI: 10.1016/j.msard.2018.10.019
21. Lee JE, Bisht B, Hall MJ, Rubenstein LM, Louison R, Klein DT, Wahls TL. A Multimodal, Nonpharmacologic Intervention Improves Mood and Cognitive Function in People with Multiple Sclerosis. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017; (36): 150-168. DOI: 10.1080/07315724.2016.1255160
22. Maxwell KF, Wahls T, Browne RW, Rubenstein L, Bisht B, Chenard CA, Snetselaar L, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M. Lipid profile is associated with decreased fatigue in individuals with progressive multiple sclerosis following a diet-based intervention: Results from a pilot study. *PLoS ONE*. 2019; (14): e0218075. DOI: 10.1371/journal.pone.0218075
23. Passali M, Josefsen K, Frederiksen JL, Antvorskov JC. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*. 2020;12(8):2316. DOI: 10.3390/nu12082316
24. Grode L, Bech BH, Jensen TM, Humaidan P, Agerholm IE, Plana-Ripoll O, Ramlau-Hansen CH. Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: A nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *European Journal Of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;(30):83-91. DOI:10.1097/MEG.0000000000000992
25. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekblom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007;(25): 1317-1327. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03329.x
26. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel J-F, Michaud L, Sarles J, Hugot J-P, Ginies J-L, Dabadie A, Mouterde O, Allez M, Nion-Larmurier I. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: Protective effect of the gluten-free diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;(6):753-758. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.022
27. Escudié J-B, Rance B, Malamut G, Khater S, Burgun A, Cellier C, Jannot A-S. A novel data-driven workflow combining literature and electronic health records to estimate comorbidities burden for a specific disease: A case study on autoimmune comorbidities in patients with celiac disease. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2017;(17):140. DOI:10.1186/s12911-017-0537-y

### Сведения об авторах

Лузанова Екатерина Игоревна, к.м.н., доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2326774; e-mail: estrochikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

Карпова Мария Ильинична, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой Нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2609786; e-mail: kmi\_2008@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

### Author information

Ekaterina I. Luzanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, South-Ural State Medical University, Address:64, Vоровskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2326774; e-mail: estrochikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

Maria I. Karpova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, South-Ural State Medical University, Address:64, Vоровskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2609786; e-mail: kmi\_2008@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Дата поступления 21.06.2022

Дата рецензирования 20.11.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 21 June 2022

Revision Received 20 November 2022

Accepted 14 February 2023

© ЩЕРБАК В. А., ЛУЗИНА Е. В., РОЖКОВА Н. Г.

УДК 616.33-022.36-053.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-83-89

## Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в семьях врачей-гастроэнтерологов

В. А. Щербак, Е. В. Лузина, Н. Г. Рожкова

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Данные о распространенности инфекции *Helicobacter pylori* (HP) среди детей и подростков сильно различаются. Разброс показателя колеблется от 3 до 38 %. Однако распространённость среди детей, родители которых постоянно контактируют с HP-положительными пациентами, ранее не изучалась. Это явилось обоснованием нашего исследования.

**Цель исследования.** Изучить распространенность инфекции HP и симптомов функциональной диспепсии у детей врачей-гастроэнтерологов.

**Материал и методы.** Проведено поперечное исследование. Обследовано 29 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, родители которых работают врачами-гастроэнтерологами. Всего обследовано 23 семьи, из них в 17 было по 1 ребенку, в 6 – по двое родных братьев/сестёр. До 3 лет было 3 ребенка, 3-6 лет – 6, 7-11 – 6 и 12-17 – 14 детей. Мальчиков было 19, девочек – 10. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом проведен опрос родителей по разработанной нами анкете, на вопросы которой ответили родители 29 детей. Второй этап включал исследование кала на антиген HP с помощью одностадийного иммунохроматографического метода, в нем приняли участие 21 ребенок и 19 родителей, работающих врачами-гастроэнтерологами. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Симптомы постпрандиального дискомфорта зарегистрированы у 23,8 % детей. Абдоминальный болевой синдром выявлен у 19,0 % детей. Давность возникновения симптомов варьировала от 3 месяцев до 2 лет, у большинства (6 детей) – от 1 года до 2 лет. Антиген HP в кале обнаружен у 28,6 % детей. У 5 HP(+) детей выявлен HP(+) антиген у одного из родителей.

**Заключение.** Антиген HP в кале обнаружен у 28,6 % детей врачей-гастроэнтерологов. Симптомы функциональной диспепсии выявлены у 42,8 % детей врачей-гастроэнтерологов. Преобладает постпрандиальный дистресс-синдром. Функциональная диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, выявлена у 9,5 % детей.

**Ключевые слова:** синдром диспепсии, функциональная диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром, врачи-гастроэнтерологи, *Helicobacter pylori*.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Щербак ВА, Лузина ЕВ, Рожкова НГ. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в семьях врачей-гастроэнтерологов. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):83-89. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-83-89

## Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in families of gastroenterologists

V. A. Shcherbak, E. V. Luzina, N. G. Rozhkova

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

Data on the prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) infection among children and adolescents vary widely. The dispersion of this value ranges from 3 % to 38 %. However, the prevalence among children whose parents are in constant contact with HP-positive patients has not been studied. This justified our study.

**The aim of the research.** To study the prevalence of HP infection and symptoms of functional dyspepsia in children of gastroenterologists.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was carried out. A total of 29 children aged 1 to 17 years whose parents work as gastroenterologists were examined. In total, 23 families were surveyed, among which 17 had 1 child, 6 had two brothers/sisters. There were 3 children aged up to 3 years old, 6 children aged 3-6 years, 6 children aged 7-11 years and 14 children aged 12-17. The study included 19 male and 10 female children. The survey was conducted in 2 stages. At the first stage, a survey of parents was carried out using a questionnaire we had developed, the questions in which the parents of the 29 children answered. The second stage included analysis of faeces for HP antigen using a one-stage immunochromatographic assay that 21 children and 19 parents working as gastroenterologists took part in. Statistical processing of the results obtained was carried out using Microsoft Excel 2010 and STATISTICA 8.0 software packages (StatSoft Inc., USA).

**Results.** Symptoms of postprandial distress have been registered in 23.8 % of the children. Abdominal pain syndrome was detected in 19.0 % of the children. The time of symptoms onset varied from 3 months to 2 years ago and from 1 to 2 years ago for the majority (6 children). The HP antigen in faeces was found in 28.6 % of the children. For 5 HP(+) children, HP(+) antigen has been detected in one of the parents.

**Conclusion.** HP antigen in faeces has been detected in 28.6% of children of gastroenterologists. The symptoms of functional dyspepsia faeces have been detected in 42.8 % of children of gastroenterologists. Postprandial distress syndrome predominates. Functional dyspepsia associated with *Helicobacter pylori* was found in 9.5 % of the children.

**Key words:** dyspepsia syndrome, functional dyspepsia, postprandial distress syndrome, gastroenterologists, *Helicobacter pylori*.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Shcherbak VA, Luzina EV, Rozhkova NG. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in families of gastroenterologists. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):83-89. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-83-89

### Введение

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (НР) среди детского населения находится в пределах 5-38 % [1-4]. В Российской Федерации проведено многоцентровое исследование распространенности хеликобактерной инфекции среди врачей. Обследовано 1154 врачей из 14 регионов. Выявлена высокая контаминированность НР во врачебной популяции (59 %). Из 619 инфицированных докторов курс антихеликобактерной терапии прошли только 117 человек (18,9 %). Эффективность эрадикации составила лишь 69,2 % [5]. Однако распространённость среди детей, родители которых работают врачами-гастроэнтерологами ранее не исследовалась.

Кроме того, остаётся малоизученным связь функциональной диспепсии (ФД) с инфицированием НР, а также соотношением ФД и хронического гастрита (ХГ). Вопрос не праздным, поскольку многие дети с симптомами ФД проходят необоснованную верхнюю гастроскопию (ЭГДС), в заключение которой, как правило, фигурирует диагноз ХГ [6-9].

Цель – изучить распространенность инфекции НР и симптомов ФД среди детей врачей-гастроэнтерологов.

### Материал и методы

Дизайн. Обследовано двадцать девять детей в возрасте 1-17 лет, родители которых работают врачами-гастроэнтерологами в городе Чите. Всего обследовано 23 семьи, из них в 17 было по одному ребенку, в 6 – по двое sibсов. До 3 лет было 3 ребенка, 3-6 лет – 6, 7-11 – 6 и 12-17 – 14 детей. В исследовании участвовали десять девочек и 19 мальчиков. Родители дали информированное согласие на проведение исследования. Критерии включения: доношенные дети из семей врачей-гастроэнтерологов в возрасте 1-17 лет. Критерии исключения: дети, страдающие хроническими декомпенсированными заболеваниями.

На первом этапе двухэтапного исследования (рис.) проведено анкетирование родителей двадцати девяти детей. Вопросы включали сведения об истории жизни,

характере вскармливания в раннем возрасте, жилищных условиях, наличии симптомов гастроэнтерологических заболеваний и готовности родителей дать согласие на проведение эрадикации в случае выявления *Helicobacter pylori*. Второй этап, в котором приняли участие 19 родителей, работающих врачами-гастроэнтерологами, и 21 ребенок включал исследование кала на антиген (АГ) *Helicobacter pylori* с помощью одностадийного иммунохроматографического метода с применением наборов Rida Quick *Helicobacter* (Германия). Метод основан на иммунохроматографическом принципе движения АГ, растворенного в буфере, по полоске, содержащей антитело, против НР. В месте соединения АГ с антителом появляется окрашенная линия [10]. По результатам второго этапа были выделены 3 группы: 1-я – дети с постпрандиальным вариантом ФД, 2-я – с болевым вариантом ФД и 3-я – дети без ФД.

Тема включена в план НИР ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, номер государственной регистрации 122031600254-4.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 25.0 (StatSoft Inc., США). Показатели описывались с указанием абсолютных цифр и процентов. Учитывая наличие малых выборок, для определения значимости различий трех исследуемых групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на правдоподобие. Из-за малочисленности детей врачей-гастроэнтерологов г. Читы для оценки попарных различий использовался двусторонний точный критерий Фишера (F). Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V), интерпретация значений которого проведена согласно рекомендациям «Rea & Parker Research». Для оценки риска развития события вычисляли отношение шансов (OR) и границы 95% доверительного интервала (CI) методом В. Woolf. Значение уровня  $p < 0,05$  считалось статистически значимым [11].

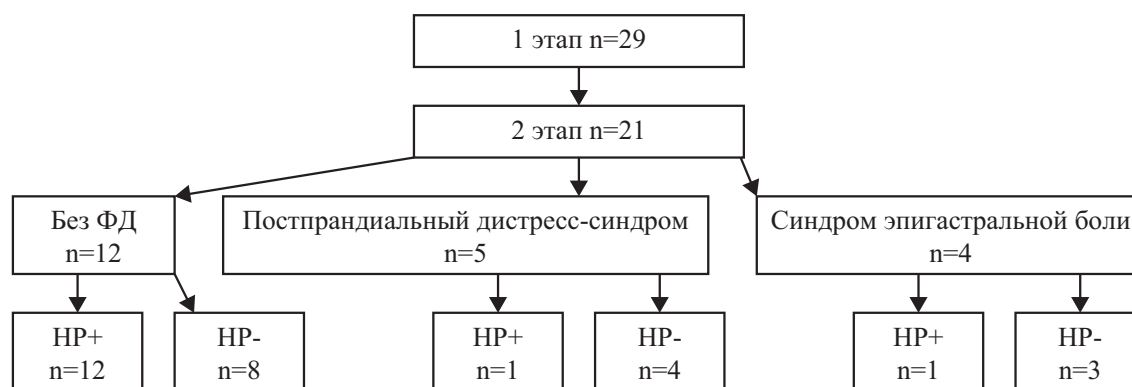


Рисунок. Дизайн исследования. Составлено авторами.

Figure. Study design. Compiled by the authors.

## Результаты и обсуждение

Выявлено, что дети имели нормальное физическое и нервно-психическое развитие. Вскармливание грудью, по крайней мере, до 6 месяцев было у двенадцати (57,1 %) детей. Раннее искусственное вскармливание (до 2 месяцев) отмечено у пяти (17,2 %). Максимальная продолжительность естественного вскармливания составила 2 года. Прикорм вводился в установленные сроки от 4 до 6 месяцев. В качестве первого прикорма чаще всего использовалось овощное пюре. Грудное вскармливание в первом полугодии жизни было у 83,3% детей, не имевших симптомы ФД, тогда как у пациентов с ФД оно было только у 22,2. По нашему мнению, естественное вскармливание явилось наиболее значимым фактором, предупреждавшим возникновение ФД (OR=7,501 [95 % CI: 1,323-9,005]).

Начали посещать детские дошкольные учреждения до достижения возраста 2 лет – 9 (31,0 %), большинство – с 2,5-3 лет – 14 (48,3 %). 3 ребенка в возрасте до 3 лет ещё не посещают организованные коллективы. В школу с 6 лет пошел один ребенок, остальные дети – с 7 лет.

Жилищные условия у всех детей удовлетворительные. Проживают в многоквартирных домах – 26 (89,7 %), в отдельно стоящих собственных домах – 3 (10,3 %). Имеет собственную комнату 21 ребенок, 8 детей (4 пары) проживают в одной комнате с братом/сестрой.

Атопический дерматит у 4 детей, эпизоды крапивницы – у 2. Родители указывают, в основном, бытовые аллергены, реже – пищевые, у одного ребенка – поливалентная аллергия. Наследственная отягощенность по различным заболеваниям выявлена практически у всех детей.

На втором этапе проведено исследование АГ НР в кале, он обнаружен у шести детей (28,6 % от числа обследованных на НР). У пяти НР-позитивных детей

выявлен НР-положительный АГ у одного из родителей. Среди НР(+) было четыре мальчика и две девочки. Самый молодой НР(+) ребенок выявлен в возрасте 10 лет, его НР(+) матери проведена успешная эрадикация, отец не обследован. Распространённость инфицирования НР среди детей школьного возраста составила 30 %. Зарегистрировано 8 полных семей, в которых все члены (оба родителя и один ребенок/дети) сдали отрицательный фекальный тест. Шесть пар сибсов были хеликобактер-негативными. Также выявлена одна семья, в которой все члены являются НР-позитивными.

Жалоб не предъявляли 12 детей. Симптомы дискомфорта после приема пищи выявлены у пятерых детей (табл.). Синдром абдоминальной боли зарегистрирован у четверых. Продолжительность симптомов была от 3 месяцев до 2 лет, у большинства (6 детей) – от 1 года до 2 лет. Эти пациенты соответствовали Римским критериям ФД четвертого пересмотра [3, 6, 9]. Симптомы «тревоги», необходимые для углубленного обследования, отсутствовали у всех детей.

Прямой зависимости между жалобами и инфицированностью НР не зарегистрировано. Среди девяти детей, имевших жалобы болевого и диспепсического характера, НР выявлен только у двоих (22,2 %,  $\chi^2=0,316$ ,  $p=0,574$ ). Среди 12 детей, не имевших жалоб, у четверых (44,4 %) зарегистрирован НР(+). Естественное вскармливание, по крайней мере, до 6 месяцев встречалось чаще в 3 группе в сравнении с 1 группой ( $F=0,03$ ,  $p=0,03$ ), но не в сравнении со 2 группой ( $F=0,06$ ,  $p=0,1$ ), что, вероятно, связано с низкой численностью указанной группы. Между 1 и 2 группами статистически значимых различий в особенностях вскармливания не было выявлено ( $F=1,0$ ,  $p=0,86$ ). В целом, следует сказать, что естественное вскармливание, по крайней мере до 6 месяцев,

Таблица

### Ассоциация инфекции *Helicobacter pylori* с синдромом диспепсии

Table

#### Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspepsia syndrome

Дети	ФД, n=9		Без ФД, n=12	Статистическая значимость различий	Точный критерий Фишера
	Постпрандиальный вариант, n=5	Болевой вариант, n=4			
	Группа 1	Группа 2			
Мальчики	40,0 % (2/5)	100,0 % (4/4)	58,3 % (7/12)	$\chi^2=3,5$ , $df=2$ , $p=0,17$	F1-3=0,6, $p=0,49$ ; F2-3=0,24, $p=0,4$ ; F1-2=0,17, $p=0,24$
Девочки	60,0 % (3/5)	0,0 % (0/4)	41,7 % (5/12)		
НР(+)	20,0 % (1/5)	25,0 % (1/4)	33,3 % (4/12)	$\chi^2=0,3$ , $df=2$ , $p=0,85$	F1-3=1,0, $p=0,57$ ; F2-3=1,0, $p=0,75$ ; F1-2=1,0, $p=0,86$
НР(-)	80,0 % (4/5)	75,0 % (3/4)	66,7 % (8/12)		
Инфицирована мать	40,0 % (2/5)	50,0 % (2/4)	50,0 % (6/12)	$\chi^2=0,2$ , $df=2$ , $p=0,93$	F1-3=1,0, $p=0,78$ ; F2-3=0,6, $p=0,54$ ; F1-2=1,0, $p=0,77$
Имеет свою комнату	80,0 % (4/5)	100,0 % (4/4)	66,7 % (8/12)	$\chi^2=1,9$ , $df=2$ , $p=0,39$	F1-3=1,0, $p=0,57$ ; F2-3=0,52, $p=0,5$ ; F1-2=1,0, $p=0,91$
Естественное вскармливание, по крайней мере, до 6 месяцев	20,0 % (1/5)	25,0 % (1/4)	83,3 % (10/12)	$\chi^2=7,9$ , $df=2$ , $p=0,02$	F1-3=0,03, $p=0,03$ ; F2-3=0,06, $p=0,1$ ; F1-2=1,0, $p=0,86$

способствует снижению вероятности развития функциональной диспепсии ( $F=0,01$ ,  $p=0,002$ ). Данное заключение обладает достаточной силой связи ( $V=0,64$ ,  $p=0,003$ ), так как вероятность развития функциональной диспепсии у детей с естественным вскармливанием до 6 месяцев значительно ниже таковой у прочих ( $OR=17,5$  [95 % CI 2,0-155,6],  $p=0,003$ ).

Родители только 2 детей были согласны на проведение ЭГДС. Родители 3 НР(+) детей согласны на проведение эрадикационной терапии.

Инфекция НР является одной из самых распространенных в мире. По данным мета-анализа J.K.Y. Nooi et al. [12], в Африке была самая высокая совокупная распространенность инфекции НР (70,1 %; 95 % CI: 62,6–77,7), тогда как в Океании – самая низкая (24,4 %; 95 % CI: 18,5–30,4). Среди отдельных стран распространенность инфекции НР варьировала от 18,9 % в Швейцарии (95 % CI: 13,1–24,7) до 87,7 % в Нигерии (95 % CI: 83,1–92,2). Основываясь на оценках региональной распространенности, в 2015 году во всем мире было около 4,4 миллиарда человек с инфекцией НР. Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем инфицирования НР, бактерия определяется у 78,5 % населения (95 % CI: 67,1–89,9 %). В России уровень инфицированности детей НР выявляется в пределах 60-70 % [13, 14]. Исследования в разных регионах России и стран СНГ показали почти одинаковую инфицированность НР среди детей. В Москве у детей инфицированность НР составила 69 %, в Омске – 75%, в Минске – 52 %. Такая высокая обсемененность НР у детей различных регионов может объясняться тем, что исследования на наличие возбудителя проводились преимущественно у детей с различными гастроэнтерологическими жалобами. При обследовании детей, независимо от наличия диспепсии или болей в животе, количество НР-позитивных пациентов определялось намного меньше [6, 15].

Наиболее значимым фактором, способствующим развитию ФД, по нашим данным, явилось отсутствие естественного вскармливания детей до 6 мес. Наши результаты согласуются с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, которая рекомендует продолжительное грудное вскармливание, как профилактику многих заболеваний [16].

Выявление различных гастроэнтерологических симптомов и положительного фекального теста на НР ставит подчас врача в затруднительное положение о необходимости дальнейшего обследования [17-19]. Так, в нашем исследовании на проведение эндоскопии были согласны лишь родители двух детей, а на эрадикацию – троих. Это при том, что все они являются врачами-гастроэнтерологами.

НР может вызывать различные органические и функциональные заболевания. Среди органических наиболее частыми в детском возрасте являются ХГ и язвенная болезнь. Но, в тоже время, большое число функциональных расстройств органов пищеварения может быть ассоциировано с НР. Среди них наиболее частой причиной является ФД.

Функциональная диспепсия (по МКБ-10: К30) – симптомокомплекс, включающий абдоминальную боль при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления [20].

Диагноз «хронический гастрит» – морфологический, а биопсия слизистой оболочки желудка крайне редко проводится детям в широкой клинической практике. Гипердиагностика гастрита способствует полипрагмазии, затрудняет выявление истинной причины диспепсии [21]. Показаниями к проведению ЭГДС у детей в соответствии с совместными рекомендациями ESPGHAN (Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии) и ESGE (Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии) [22] являются:

1. Дисфагия
2. Одинофагия
3. Изжога, срыгивания, не купируемые медикаментозно
4. Рвоты
5. Желудочно-кишечное кровотечение
6. Хроническая абдоминальная боль
7. Анорексия
8. Потеря веса и/или задержка роста
9. Анемия
10. Хроническая диарея.

В отечественных рекомендациях внесены такие же состояния [23]. У обследованных нами детей не зарегистрировано данных показаний.

Выделяют 2 основных варианта ФД [24, 25]:

1. Постпрандиальный дистресс-синдром, проявляющийся чувством переполнения после приёма пищи либо ранним насыщением. Дополнительно возможны вздутие в верхних отделах живота, послеобеденная тошнота или сильная отрыжка. Данные симптомы нами выявлены у 4 детей с НР(-) и 1 с НР(+).

2. Синдром эпигастральной боли, когда достаточно сильная боль нарушает привычный образ жизни. Она располагается в верхних отделах живота, но не иррадирует в другие отделы и не облегчается после опорожнения кишечника. Данные симптомы выявлены у 1 ребенка с НР(+).

Всего симптомы ФД зарегистрированы у 9 (42,8 %) детей, из них ассоциированных с НР – 2 (9,5 % от общего числа обследованных и 22,2 % от пациентов с ФД). Этим детям установлена ФД, ассоциированная

с *Helicobacter pylori*. Согласно 8 положения Киотского протокола, *Helicobacter pylori*-ассоциированная диспепсия является отдельной нозологической формой [26]. Следовательно, ФД, в большинстве случаев, не связана с инфицированием НР, что согласуется с «Рекомендациями Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов» [21, 23].

Мы выявили распространенность НР среди детей 7-17 лет в 30 % случаев, что ниже, чем Т.В. Поливанова и соавторы, по данным которых инфицирование НР у школьников Агинского Бурятского автономного округа (входит в состав Забайкальского края) обнаружено в 64,7 % случаев [27].

Детям с ФД рекомендована диета, нормализация образа жизни, психологическая поддержка, по показаниям использование седативных препаратов растительного происхождения, прокинетики, спазмолитиков, ингибиторов протонной помпы. При этом необходимо учитывать, что многие препараты имеют возрастные ограничения, и не разрешены к применению в детском возрасте [23, 24, 25].

Детям с НР-ассоциированной ФД рекомендовано пройти эрадикацию по схеме омепразол + кларитромицин + амоксициллин + мультиштаммовый пробиотик в течение 14 дней, с последующим контролем через 1 месяц после отмены препаратов. В случае неуспешной эрадикации им будет предложено пройти углубленное обследование, в том числе, и ЭГДС. Обоснованность антихеликобактерной терапии при ФД в настоящее время является предметом дискуссии, при этом некоторые авторы [23, 28, 29] считают, что она способствует стойкому устранению симптомов.

#### Выводы:

1. Антиген *Helicobacter pylori* в кале обнаружен у 28,6 % детей врачей-гастроэнтерологов.
2. Синдром диспепсии выявлен у 42,8 % детей врачей гастроэнтерологов. Преобладает постпрандиальный дистресс-синдром.
3. Синдром диспепсии, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, выявлен у 9,5 % детей.
4. Естественное вскармливание, по крайней мере, до 6 месяцев является основным фактором предупреждения инфицирования *Helicobacter pylori* и развития функциональной диспепсии.

#### Литература/References

1. Martínez-Santos VI, Hernández Catalán M, Ojeda Salazar LO, Orozco Gómez OA, Lorenzo SI, Santos Gómez R, Romero-Castro NS, Reyes Ríos R, Martínez Carrillo DN, Fernández-Tilapa G. *Helicobacter pylori* prevalence in healthy Mexican children: comparison between two non-invasive methods. *Peer Journal*. 2021;(9):e11546. DOI: 10.7717/peerj.11546. eCollection 2021

2. Xu C, Wu Y, Xu S. Association between *Helicobacter pylori* infection and growth outcomes in children: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(1):e12861. DOI: 10.1111/hel.12861

3. Рожкова НГ. Распространенность инфицирования *Helicobacter pylori* среди детей врачей-гастроэнтерологов. *Медицина завтрашнего дня : Материалы XX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Чита, 20–23 апреля 2021 года*. Чита: Читинская государственная медицинская академия; 2021: 98-99. [Rozhkova NG. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children of gastroenterologists. *Medicine of Tomorrow: Proceedings of the XX Interregional Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, Chita, April 20–23, 2021*. Chita: Chita State Medical Academy; 2021: 98-99. (In Russian)]

4. Щербаков ПЛ. Эпидемиология хеликобактериоза. Ссылка активна на 23.05.2022. [Shcherbakov PL. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. Accessed May 23 2022 (In Russian.)] URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/2976>

5. Бакулина НВ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Ильчишина ТА. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):20–24. [Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of *Helicobacter Pylori* infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 149 (1): 23–27. (In Russian)]

6. Парменова ЛП. Функциональная диспепсия у детей в свете Римских критериев. *Смоленский медицинский альманах*. 2022; (2): 34-36. DOI 10.37903/SMA.2022.2.7. [Parmenova LP. Functional dyspepsia in children in light of the Rome criteria. *Smolensk Medical Almanac*. 2022; (2): 34-36. (In Russian)] DOI 10.37903/SMA.2022.2.7

7. Miller J, Khlevner J, Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2021;68(6):1237-1253. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009

8. Brodwall A, Brekke M. General practitioners' experiences with children and adolescents with functional gastro-intestinal disorders: a qualitative study in Norway. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2021;39(4):543-551. DOI: 10.1080/02813432.2021.2012347

9. Drossman DA, Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022;162(3):675-679. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.019

10. Панарина ПВ, Сивкова ГЮ, Пекло ГН. О применении метода иммунохроматографического анализа в лабораторной диагностике лямблиоза. *Национальные приоритеты России*. 2011;2(5):132-133.



[Panarina PV, Sivkova GU, Peklo GN. On the application of the method of immunochromatographic analysis in the laboratory diagnosis of giardiasis. *Russia's National Priorities*. 2011;2(5):132-133. (In Russian)]

11. Мудров ВА. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (2):177-190. [Mudrov VA. Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; (2):177-190. DOI 10.52485/19986173\_2020\_2\_177. (In Russian)]

12. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

13. Аминова АИ, Акатова АА, Гумбатова ЗФ, Возгомент ОВ, Абдуллаева ГД. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13(4): 72–81. [Aminova AI, Akatova AA, Gumbatova ZE, Vozgoment OV, Abdullaeva GD. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Issues of Practical Pediatrics*. 2018; 13(4): 72–81. (In Russian)] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-72-81

14. Урсова НИ. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных. *Лечащий врач*. 2009; (6):14-17. [Ursova NI. *Helicobacter pylori* infection in children: problem, analysis of generalized data. *Attending Doctor*. 2009; (6): 14-17. (In Russian)]

15. Щербаков ПЛ. Особенности хеликобактериоза у детей в России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;(8): 45-51. [Shcherbakov PL. Features of helicobacteriosis in children in Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;(8): 45-51. (In Russian)]

16. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М. : б. и.; 2019. 112. [National program for optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: guidelines FSAU “National Medical Research Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of Russia. М. : б. и.; 2019. 112. (In Russian)]

17. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА, Новикова ВП, Печкуров ДВ, Приворотский ВФ, Тяжева АА, Файзуллина РА, Хавкин АИ, Эрдес СИ. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей. В кн.: Материалы XXIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2022: [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA,

Kornienko EA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotsky VF, Tyazheva AA, Fayzullina RA, Khavkin AI, Erdes SI. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. In. Materials of the XXIX Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and the CIS (“Actual problems of abdominal pathology in children”). Under the general editorship of prof. S.V. Belmer and prof. L.I. Ilyenko. М.: ИД “Medpractika-M”; 2022: 178-191. (In Russian)]

18. Щербак ВА, Щербак НМ. Новые данные об этиологии и патогенезе хронических гастродуоденитов у детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; (3):148-155. [Shcherbak VA, Shcherbak NM. New data on the etiology and pathogenesis of chronic gastroduodenitis in children. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2014; (3): 148-155. (In Russian.)]

19. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, Czinn S, Gold BD, Guarner J, Elitsur Y, Homan M, Kalach N, Kori M, Madrazo A, Megraud F, Papadopoulou A, Rowland M. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017; 64 (6): 991–1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594

20. Hyams JS, Di Lorenzo S, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016; (150): 1456–1468. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015

21. Бельмер СВ, Корниенко ЕА, Волынец ГВ, Гурова ММ, Звягин АА, Камалова АА, Луппова НЕ, Нижевич АА, Новикова ВП, Печкуров ДВ, Приворотский ВФ, Сатаев ВУ, Тяжева АА, Файзуллина РА, Хавкин АИ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. В кн.: Материалы XXIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. – М.: ИД «Медпрактика-М»; 2022: 192-276. [Belmer SV, Kornienko EA, Volynets GV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kamalova AA, Luppova NE, Nizhevich AA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotsky VF, Sataev VU, Tyazheva AA, Fayzullina RA, Khavkin AI. Functional gastro-intestinal disorders in children. In. Materials of the XXIX Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and the CIS (“Actual problems of abdominal pathology in children”). Under the general editorship of prof. S.V. Belmer and prof. L.I. Ilyenko. М.: ИД “Medpractika-M”; 2022: 192-276. (In Russian)]

22. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, Spaander M, Hassan C, Tzvinikos C, Ijsselstijn H, Viala J, Dall’Oglio L, Benninga M, Orel R, Vandenplas Y, Keil R, Romano C, Brownstone E, Hlava Š, Gerner P, Dolak W, Landi R,

Huber WD, Everett S, Vecsei A, Aabakken L, Amil-Dias J, Zambelli A. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy*. 2017; (49): 83–91. DOI: 10.1055/s-0042-111002

23. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА, Новикова ВП, Печкуров ДВ, Приворотский ВФ, Тяжева АА, Файзуллина РА, Хавкин АИ, Эрдес СИ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):100-111. [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotskiy VF, Tyazheva AA, Fayzullina RA, Khavkin AI, Erdes SI. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(5):100-111. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111. (In Russian)]

24. Бельмер СВ, Волынец ГА, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА, Новикова ВП, Печкуров ДВ, Приворотский ВФ, Тяжева АА, Файзуллина РА, Хавкин АИ, Эрдес СИ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):150-161. [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotskiy VF, Tyazheva AA, Faizullina RA, Khavkin AI, Erdes SI. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(4):150-161. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161. (In Russian)]

25. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА, Новикова ВП, Печкуров ДВ, Приворотский ВФ, Тяжева АА, Файзуллина РА, Хавкин АИ, Эрдес СИ. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2019; 17(6): 27–48. [Belmer SV, Volynets GV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotskiy VF, Tyazheva AA, Fayzullina RA, Khavkin AI, Erdes SI. Draft clinical guidelines of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on the diagnosis and treatment of

functional disorders of the digestive system in children. *Issues of Children's Nutrition*. 2019; 17(6): 27–48. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-6-27-48. (In Russian)]

26. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

27. Поливанова ТВ, Каспаров ЭВ, Вшивков ВА, Муравьева НГ. Инфекция *Helicobacter pylori* у школьников с гастроинтестинальными жалобами Агинского Бурятского округа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;149(1): 23–27. [Polivanova TV, Kasparov EV, Vshivkov VA, Muravyova NG. *Helicobacter pylori* infection in schoolchildren with gastrointestinal complaints in the Aginsky Buryat District. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 149 (1): 23–27. (In Russian)]

28. Iwańczak BM, Buchner AM, Iwańczak F. Clinical differences of *Helicobacter pylori* infection in children. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017 Oct;26(7):1131-1136. DOI: 10.17219/acem/60581

29. Mišák Z, Hojsák I, Homan M. Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2019; 24(1): e12639. DOI: 10.1111/hel.12639

#### Благодарность:

Авторы выражают благодарность Мудрову Виктору Андреевичу за помощь в проведении статистической обработки.

#### Сведения об авторах

Щербак Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, Чита, ул. Горького 39а; тел. +7(302)2354324; e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(302)2354324; e-mail: el.luz@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>

Рожкова Наталья Геннадьевна, ординатор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(302)2354324; e-mail: natacka1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7090-1213>

#### Author information

Vladimir A. Shcherbak, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Pediatric Department of Postgraduate training of Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(302)2354324; e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Elena V.Luzina, Cand. Med. Sci., Associate Professor of Therapeutic Department of Postgraduate training of Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(302)2354324; e-mail: el.luz@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>

Natalia G. Rozkova, clinical resident of Pediatric Department of Postgraduate training of Chita State Medical Academy; address: 39a Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(302)2354324; e-mail: natacka1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7090-1213>

Дата поступления 01.06.2022

Дата рецензирования 07.02.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 01 June 2022

Revision Received 07 February 2023

Accepted 14 February 2023

© ПЕТРОВ М. В., БУРМИСТРОВА Л. Ф., ШЕИНА А. Е., КОНДРАТЬЕВА К. П., БУРМИСТРОВ М. Е.

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-90-96

## Оценка качества жизни у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца

М. В. Петров, Л. Ф. Бурмистрова, А. Е. Шеина, К. П. Кондратьева, М. Е. Бурмистров

Пензенский государственный университет, Пенза 440026, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить особенности качества жизни у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца на момент госпитализации в стационарных условиях.

**Материал и методы.** В исследования были включены 140 пациентов, находившихся на стационарном лечении. Всем пациентам было предложено заполнить Миннесотский, Сиэтловский опросник и аналогово-визуальную шкалу. Обследуемые пациенты были распределены на 2 группы, 1 включала больных с диагностированным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, 2 группа состояла из пациентов с декомпенсацией хронической формы ишемической болезни сердца. Оценка качества жизни в обеих группах проводилась на момент госпитализации в кардиологическом отделении многопрофильного стационара.

**Результаты.** По данным Миннесотского опросника, худшее качество жизни было обнаружено среди пациентов с декомпенсацией хронической формы ИБС, где наблюдались высокие значения суммы баллов шкалы Ликерта – 23 (17; 33) по сравнению с пациентами группы 1 – 11 (6; 20). Анализ Сиэтловского опросника выявил значительные физические ограничения (PL) в группе 2, где показатель PL достигал значения 76 (62,2; 84) в отличие от пациентов с ОИМ, значение PL которых составляло 81 (69; 88,9). Выявленность ангинозных болей (AS) преобладала во 2 группе – 50 (0; 100), по сравнению с 1 группой – 100 (50; 125). Частота встречаемости стенокардии (AF) у пациентов с ХИБС составляла 60 (20; 90), что было чаще, чем в группе с ОИМ, где показатель AF оказался равен 90 (60; 100) ( $p=0,009$ ), при этом уровень качества жизни (DP) в данной группе ниже относительно группы 1 –  $39,5\pm 9,4$  и  $49\pm 10,2$  баллов соответственно. Показатель удовлетворенности лечением (TS) в обеих группах был сопоставим 95 (89; 95) и 95 (88,8; 95). По результатам аналогово-визуальной шкалы во 2 группе качество жизни было достоверно ниже, чем в группе 1 – 60 (50; 75) против 70 (60; 80).

**Заключение.** Выявлено сниженное качество жизни у пациентов с ХИБС по сравнению с пациентами имеющими ОИМ на этапе стационарного лечения. Худшие показатели качества жизни пациентов группы хронической ИБС отчасти обусловлены тем, что у пациентов группы ОИМ ранее не было выявлено анамнеза ИБС, кроме того, за последний месяц до госпитализации они вели привычный образ жизни и не наблюдали ухудшения состояния. Так же вероятно более высокие показатели КЖ в группе ОИМ могут быть обусловлены разницей в методике терапии, а конкретнее проведением ЧТКА. У пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения по сравнению с группой ОИМ, были худшие показатели КЖ по шкалам – AS, AF, DP, что вероятнее всего связано проведением ЧТКА в группе ОИМ. У пациентов с декомпенсацией ПИКС по сравнению с группой ОИМ были худшие показатели КЖ по шкалам – PL, AS, DP, что вероятно обусловлено проведением ЧТКА в группе ОИМ – шкала AS, длительным анамнезом ХСН и более низкими показателями ФВЛЖ – шкалы PL и DP. При сравнении подгруппы пациентов с стабильной стенокардией и подгруппы ПИКС, у пациентов с ПИКС, были худшие показатели КЖ по шкалам – PL и DP, причиной чего вероятнее всего являлся длительный анамнез ХСН и более низкие показатели ФВЛЖ, тогда как у пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения были худшие показатели КЖ по шкалам – AS, AF, вследствие наличия в анамнезе стабильной стенокардии напряжения и соответствующей симптоматики.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, качество жизни, Сиэтловский опросник, Миннесотский опросник, аналогово-визуальная шкала.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Петров МВ, Бурмистрова ЛФ, Шеина АЕ, Кондратьева КП, Бурмистров МЕ. Оценка качества жизни у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):90-96. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-90-96

## Assessment of quality of life in patients with acute and chronic coronary heart disease

M. V. Petrov, L. F. Burmistrova, A. E. Sheina, K. P. Kondratieva, M. E. Burmistrov

Penza State University, Penza 440026, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the features of quality of life in patients with acute and chronic forms of coronary heart disease at the moment of inpatient hospitalisation.

**Material and methods.** The study included 140 patients on inpatient treatment. All patients were asked to fill in the Minnesota and Seattle questionnaires as well as the analogue-visual scale. The examined patients were divided into 2 groups: Group 1 included patients with diagnosed acute myocardial infarction with ST segment elevation, Group 2 consisted of patients with decompensation of chronic coronary heart disease. The assessment of quality of life in both groups was carried out at the time of hospitalisation in the cardiology department of the multi-profile hospital.

**Results.** According to the Minnesota questionnaire, the worst quality of life was found among patients with decompensation of the chronic form of coronary heart disease, where high values of the sum of points on the Likert scale were observed: 23 (17; 33) compared with patients in Group 1 – 11 (6; 20). Analysis of the Seattle questionnaire revealed significant physical limitations (PL) in Group 2, where the PL index reached the value of 76 (62.2; 84), in contrast to patients

with MI, whose PL value was 81 (69; 88.9). The severity of anginal pain (AS) prevailed in Group 2: 50 (0; 100) compared with Group 1 – 100 (50; 125). The incidence of angina pectoris (AF) in patients with the chronic form of coronary heart disease was 60 (20; 90), which was more common than in the MI group, where the AF index was 90 (60; 100) ( $p=0.009$ ), while the level of quality of life (DP) in this group was lower as compared to Group 1:  $39.5\pm 9.4$  and  $49\pm 10.2$  points, respectively. The treatment satisfaction index (TS) in both groups was comparable at 95 (89; 95) and 95 (88.8; 95). According to the analogue-visual scale results, the quality of life in Group 2 was significantly lower than in Group 1: 60 (50; 75) versus 70 (60; 80).

**Conclusion.** Reduced quality of life was revealed in patients with chronic coronary heart disease compared with patients with MI at the stage of inpatient treatment. The worse quality of life indices in patients in the chronic coronary heart disease group are partly because patients in the MI group had no previous history of coronary heart disease. In addition, in the last month before hospitalisation, they led a usual lifestyle and did not observe deterioration in their condition. It is also likely that higher QL values in the MI group may be due to the difference in the method of therapy, and more specifically, the performance of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). In patients with decompensation of stable angina pectoris, compared with the MI group, there were worse indicators of QL on the AS, AF, DP scales, which is most likely due to PTCA in the MI group. Patients with decompensation of postinfarction cardiosclerosis compared with the MI group had worse QL scores on the PL, AS, DP scales, which is probably due to the PTCA in the MI group: the AS scale, a long history of CHF and lower left ventricular ejection fraction scores on the PL and DP scales. When comparing a subgroup of patients with stable angina pectoris and the subgroup of postinfarction cardiosclerosis, patients with postinfarction cardiosclerosis had worse QL scores on the PL and DP scales, the reason for which was most likely a long history of CHF and lower left ventricular ejection fraction scores, whereas patients with decompensation of stable angina pectoris had worse QL scores on the AS and AF scales, due to the presence of stable angina pectoris and the corresponding symptoms in their medical history.

**Key words:** coronary heart disease, myocardial infarction, quality of life, Seattle questionnaire, Minnesota questionnaire, analogue-visual scale.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Petrov MV, Burmistrova LF, Sheina AE, Kondratieva KP, Burmistrov ME. Assessment of the quality of life in patients with acute and chronic coronary heart disease. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):90-96. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-90-96

## Введение

В современном мире в последнее время весьма актуальным исследованием является оценка качества жизни (КЖ) пациентов различного профиля. В данное время качество жизни определяется как комплексная оценка психоэмоционального, социального и физического функционирования как здорового так и больного человека, основанная на его субъективном восприятии собственного состояния. Данное определение указывает на возможность применения параметра качества жизни в качестве дополнительного диагностического метода, позволяющего более комплексно оценивать, как текущее состояние больного, так и проводить динамический контроль эффективности лечебных мероприятий.

Согласно данным различных клинических научных исследований, на фоне развития заболевания в организме человека имеют места различные нарушения жизнедеятельности пациента такие как, частичная или полная потеря способности осуществлять свою обычную, привычную повседневную деятельность, физиологическое страдание как правило всего организма, социальные и ролевые ограничения, а также различные психологические нарушения. Вся сложность процессов, вызванных болезнью, помогает понять изучение качества жизни [1]. Согласно данным актуальной статистики, заболевания сердечно-сосудистой системы занимают одну из лидирующих позиций как в России, так и во всем мире среди причин летального исхода пациентов разных возрастов, не смотря на проводимую лечебно-диагностическую помощь. Особенно часто встречается смертность среди пациентов гериатрического профиля.

Среди всех патологий сердечно-сосудистой системы на одной из первых позиций размещается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Согласно клиническим исследованиям среди всей когорты пациентов с ИБС, ежегодная общая смертность составляет до 2,4 %, при этом от сердечно-сосудистых неблагоприятных осложнений ежегодно умирает до 1,5 % человек [2]. Заболевания сердечно-сосудистой и их осложнения значительно могут снижать качество жизни пациентов, а также косвенно влиять на продолжительность жизни [3, 4].

Влияние, а именно увеличение, на качество жизни пациентов является одной из целей лечения различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Изучая особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, можно повысить качество жизни. Это является не только медицинской проблемой, но и социально-экономической.

Сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, ИБС являются преобладающими причинами смертности и стойкой утраты трудоспособности населения практически всех развитых стран мира. Оценке качества жизни у пациентов с ИБС придается особое значение в связи с ролью социально-психологических факторов. Среди самых значимых последствий ИБС можно выделить такие как: высокая частота госпитализаций пациентов на стационарное лечение, и как следствие прирост выраженных материальных затрат на лечение, снижение работоспособности, высокий риск развития инвалидизации, и как следствие значительного снижения качества жизни [5, 6, 10].

При этом ранее нами не было найдено работ, посвященных сравнительной оценке качества жизни

больных с острой и хронической формами ИБС, тогда как данная информация может способствовать совершенствованию реабилитационных методик после перенесенного острого инфаркта миокарда, а также модификации образа жизни для вторичной профилактики при хронических формах ИБС.

Все вышесказанное указывает на крайнюю актуальность данной проблемы, что и побудило нас на изучение качества жизни пациентов кардиологического профиля.

*Цель исследования* – изучить особенности качества жизни у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца на момент госпитализации в стационарных условиях.

### **Материал и методы**

Данная работа проводилась в соответствии с научно-исследовательской деятельностью кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (№ р.г. 01.2.006.07008). В исследование было включено всего 140 человек (113 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет с ИБС, которые были госпитализированы для проведения стационарного лечения в отделении кардиологии ГБУЗ «ГКБ № 6 им. Г.А. Захарьина», г. Пенза. Все больные были госпитализированы по экстренным показаниям – острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST и дестабилизация хронической формы ИБС (пациенты с декомпенсированной стенокардией напряжения в виде нестабильной стенокардии; пациенты с постинфарктным кардиосклерозом и нестабильной стенокардией). Данная работа заключалась в изучении историй болезней пациентов, а также проведении анкетирования, для определения качества жизни. Дизайн исследования носил одномоментный характер. Исследование соответствует этическим нормам, данные по отдельным пациентам не освещаются.

Все пациенты были разделены на две группы. Критериями включения являлись: установленный диагноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST для 1 группы и декомпенсация хронической формы ИБС (пациенты с декомпенсированной стенокардией напряжения в виде нестабильной стенокардии; пациенты с постинфарктным кардиосклерозом и нестабильной стенокардией) для 2 группы. Пациенты с ОИМ без подъема сегмента ST в исследование включены не были.

В группу 1 были определены 78 человек с диагностированным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, средний возраст пациентов составил 53 (49; 60) лет, рост – 172 (170; 178) см, масса тела в среднем составляла 84±15,2 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 27,2 (24,8; 30,8) кг/м<sup>2</sup>, систолической артериальное давление (САД) – 122 (110; 130) мм рт. ст.,

диастолическое артериальное давление (ДАД) – 83 (70; 80) мм рт. ст. Продолжительность анамнеза заболевания сердечно-сосудистой системы составила 3 (0,1; 6,5) года. 41 % пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ) в течение 5 (3; 10) лет. Анамнез курения составил 30,3±9,8 лет, число выкуриваемых сигарет в день – 20 (20; 30). Группа 2 состояла из 62 пациентов с декомпенсацией хронической формы ИБС, средний возраст которых составил 58 (54; 60) лет, рост – 174 (165; 176) см, масса тела – 80,2±13,8 кг, ИМТ – 27,1 (24,8; 29,5) кг/м<sup>2</sup>, САД – 120 (115; 130) мм рт. ст., ДАД – 80 (75; 85) мм рт. ст. Из анамнеза известно, что длительность ИБС составляла в среднем 3 (1; 7) года. 85 % больных страдали АГ в течение 8 (5; 11,5) лет. Анамнез курения составил 32,6±7,7 лет, число выкуриваемых сигарет в день 21 штука (20; 30).

Всем пациентам 1 группы выполнялось открытие инфарктсвязанной коронарной артерии (КА) – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), 75,6 % (n=59) пациентам проведено стентирование, а также консервативная терапия (оксигенотерапия при степени насыщения крови кислородом <90 %, органические нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антиагреганты (аспирин, клопидогрел), антикоагулянты (гепарин), ингибиторы протонного насоса). Пациенты 2 группы получали только консервативную терапию (оксигенотерапия при степени насыщения крови кислородом <90 %, органические нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антиагреганты (аспирин, клопидогрел), антикоагулянты (гепарин), ингибиторы протонного насоса), коронароангиография данным пациентам не проводилась. То есть за исключением ЧТКА, методика терапии в исследуемых группах была сопоставима.

Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела, ИМТ, офисному значению артериального давления, анамнезу артериальной гипертензии и курения.

Все больные заполняли Миннесотский, Сизтловский опросники качества жизни, аналогово-визуальную шкалу. В последующем проводился анализ полученных результатов по специальным шкалам, либо по обобщающему индексу. Миннесотский опросник качества жизни (MHFLQ) содержит 21 вопрос. Для ответа пациентов на любой из вопросов предлагается самостоятельно использовать 6-ти пунктовую шкалу Ликерта, максимальная сумма баллов данной анкеты определялась как 105 баллов, что соответствует наихудшему качеству жизни, а 0 баллов – наилучшему [7]. Сизтловский опросник качества жизни (SAQ) включает шкалы физических ограничений (PL), частоты стенокардии (AF), удовлетворенность лечением (TS), недавних изменений

выраженности ангинозных болей (AS) и качество жизни, которое обусловлено наличием стенокардии (DP). В каждой из шкалы есть определенные вопросы, при ответе на которые можно получить максимальное количество возможной суммы 100 баллов, и тем, чем больше баллов набирает пациент, тем выше его функциональное состояние организма. Для того чтобы упростить интерпретации тех или иных свойств, все они были разделены по баллам следующим образом: физические ограничения, частоту и стабильность стенокардии ранжировали на выраженные (0-24), умеренные (25-49), легкие (50-74) и минимальные (75-100). Соответственно качество жизни, которое было нарушено вследствие наличия ИБС, поделили на очень низкое (0-24), умеренно сниженное (25-49), незначительно сниженное (50-74), хорошее или отличное (75-100) [8, 9].

Кроме того, всем пациентам предлагалось заполнение аналогово-визуальной шкалы, что представляет собой масштабную линейку с субъективной оценкой общего состояния больного.

Все проанализированные оценочные данные в ходе научного исследования сформированы в базу данных на персональном компьютере в программе Microsoft Excel 2019. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ StatSoft Statistica 12. Переменные с нормальным распределением описывались как среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При распределении признаков отличным от нормального, данные представлены в виде Me (Q1, Q3), где Me – медиана, Q1, Q3 – квартили. Для сравнения полученных результатов в случае нормального распределения был применен t-критерий Стьюдента, при распределении отличным от нормального использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По данным Миннесотского опросника худшее качество жизни было обнаружено среди пациентов с декомпенсацией хронической формы ИБС, то есть, в группе 2, где наблюдались высокие значения суммы баллов шкалы Ликерта – 23 (17; 33) по сравнению с пациентами группы 1 – 11 (6; 20), ( $p=0,004$ ) на момент госпитализации.

Сравнительную характеристику больных по данным Сиэтловского опросника можно сгруппировать в таблицу 1.

Анализ Сиэтловского опросника выявил значительные физические ограничения (PL) в группе 2, где показатель PL достигал значения 76 (62,2; 84) в отличие от пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, значение PL которых составляло 81 (69; 88,9), ( $p=0,042$ ) (таблица 1). Выраженность ангинозных болей (AS) преобладала во 2 группе –

50 (0; 100), по сравнению с 1 группой – 100 (50; 125), ( $p=0,004$ ). Частота встречаемости стенокардии (AF) у пациентов с ХИБС составляла 60 (20; 90), что было чаще, чем в группе с ОИМ, где показатель AF оказался равен 90 (60; 100) ( $p=0,009$ ), при этом уровень качества жизни (DP) в данной группе ниже относительно группы 1 –  $39,5 \pm 9,4$  и  $49 \pm 10,2$  баллов соответственно ( $p=0,007$ ). Обе группы удовлетворены лечением: показатель удовлетворенности лечением (TS) в обеих группах был сопоставим 95 (89; 95) и 95 (88,8; 95), ( $p=0,641$ ) (табл. 1).

Как видно из рисунка 1, показатели AS и AF катастрофически страдают в группе 2, где они приобретают сильную выраженность, что соответствует их низким значениям. Высокие значения AS в группе 1 могут быть трактованы как адекватная антиангинальная терапия на стационарном этапе лечения инфаркта миокарда, AF – как редкие ангинозные приступы. Так же вероятно более высокие показатели КЖ в группе ОИМ могут быть обусловлены разницей в методике терапии, а конкретнее проведением ЧТКА. Несмотря на лучшие показатели в 1 группе, остальные параметры Сиэтловского опросника не имели столь выраженной разницы.

По результатам аналогово-визуальной шкалы во 2 группе качество жизни было достоверно ниже, чем в группе 1 – 60 (50; 75) против 70 (60; 80) ( $p=0,014$ ).

На следующем этапе исследования 2 группа больных была распределена на 2 подгруппы, в 1 подгруппу включены 37 пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения, в виде нестабильной стенокардии, во 2 подгруппу – 25 больных с постинфарктным кардиосклерозом и нестабильной стенокардией. Анализируемые подгруппы пациентов были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела, ИМТ, офисному значению артериального давления,

Таблица 1

### Сравнительная характеристика больных по Сиэтловскому опроснику

Table 1

### Comparative characteristics of patients according to the Seattle questionnaire

Сиэтловский опросник	Группа 1 (n = 78)	Группа 2 (n = 62)	Достоверность (p)
PL (физические ограничения)	81 (69; 88,9)	76 (62,2; 84)	0,042
AS (выраженность ангинозных болей)	100 (50; 125)	50 (0; 100)	0,004
AF (частота стенокардии)	90 (60; 100)	60 (20; 90)	0,009
TS (удовлетворенность лечением)	95 (89; 95)	95 (88,8; 95)	0,641
DP (качество жизни)	$49 \pm 10,2$	$39,5 \pm 9,4$	0,007
Сумма баллов	86 (81; 93)	80 (76; 89)	0,009

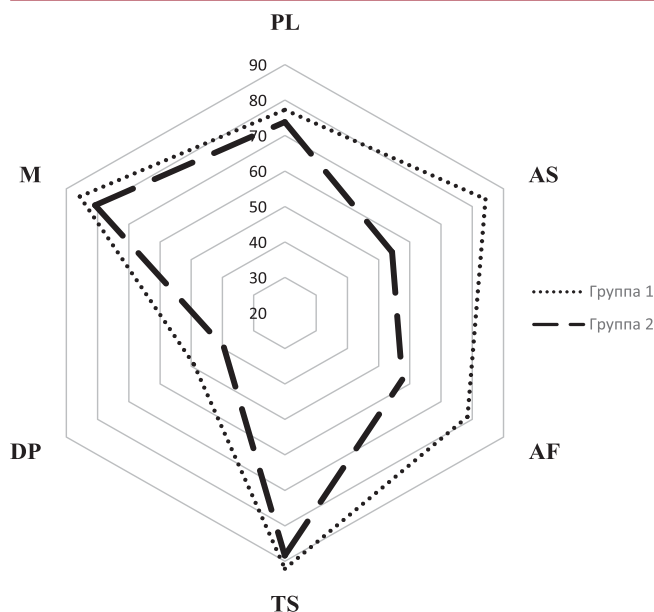


Рисунок 1. Сравнительная диаграмма средних значений показателей качества жизни в исследуемых группах по данным Сиэтловского опросника.

Примечание: группа 1 – пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; группа 2 – пациенты с хронической формой ИБС; PL – шкала физических ограничений; AS – выраженность ангинозных болей; AF – частота стенокардии; TS – удовлетворенность лечением; DP – качество жизни, обусловленное стенокардией; M – интегральная средняя всех измеряемых показателей.

Figure. 1. Comparative diagram of the average values of quality of life indicators in the study groups according to the Seattle questionnaire.

Note: group 1 – patients with myocardial infarction with ST segment elevation; group 2 – patients with chronic coronary heart disease; PL – scale of physical limitations; AS – severity of anginal pain; AF – frequency of angina; TS – satisfaction with treatment; DP – quality of life due to angina; M – integral average of all measured indicators.

анамнезу артериальной гипертензии и курения. После чего проведен сравнительный анализ КЖ по Сиэтловскому опроснику между данными подгруппами и группой 1 (пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST). Результаты приведены в таблице 2.

Так же для более корректного анализа КЖ оценена фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по методу Симпсона в каждой группе больных и анамнез ХСН. В 1 группе ФВЛЖ составила 58 % (53;62), в 1 подгруппе – 52 % (50;55), во 2 подгруппе – 45 % (42;50). На основании оценки медицинской документации пациентам 1 группы ранее диагноз ХСН не выставлялся, в 1 подгруппе у 45,9 % (n=17) ранее был установлен диагноз ХСН продолжительность анамнеза – 1,5 (1; 3) лет, во второй подгруппе у 96 % (n=24) ранее был установлен диагноз ХСН, продолжительность анамнеза – 5 (3; 10) лет.

Проведенный анализ показал следующие результаты: при сравнении 1 группы и 1 подгруппы у пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения, в виде нестабильной стенокардии были худшие показатели КЖ по шкалам – AS (выраженность ангинозных болей), AF (частота стенокардии), DP (качество жизни), что вероятнее всего связано проведением ЧТКА в группе ОИМ; при сравнении 1 группы и 2 подгруппы у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и нестабильной стенокардией были худшие показатели КЖ по шкалам – PL (физические ограничения), AS (выраженность ангинозных болей), DP (качество жизни), что вероятно обусловлено проведением ЧТКА в группе ОИМ – шкала AS, длительным анамнезом ХСН и более низкими показателями ФВЛЖ (p=0,018) во 2 подгруппе больных – шкалы PL и DP; при сравнении 1 подгруппы и 2 подгруппы у пациентов с постинфарктным

Таблица 2

**Сравнительная характеристика больных с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по Сиэтловскому опроснику**

Table 2

**Comparative characteristics of patients with decompensation of stable angina pectoris, postinfarction cardiosclerosis and acute myocardial infarction with ST segment elevation according to the Seattle questionnaire**

Сиэтловский опросник	Группа 1 (n = 78)	Группа 2 (n = 62)		Достоверность (p)		
		Подгруппа 1 (n = 37)	Подгруппа 2 (n = 25)	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
PL (физические ограничения)	81 (69; 88,9)	80 (65; 87)	71 (50; 81)	0,136	0,005	0,012
AS (выраженность ангинозных болей)	100 (50; 125)	50 (0; 75)	75 (50; 100)	0,002	0,034	0,028
AF (частота стенокардии)	90 (60; 100)	30 (0; 60)	80 (50; 90)	0,003	0,093	0,012
TS (удовлетворенность лечением)	95 (89; 95)	95 (87; 95)	95 (89,2; 95)	0,636	0,783	0,648
DP (качество жизни)	49±10,2	44,2±10,1	35,5±8,7	0,015	0,004	0,009
Сумма баллов	86 (81; 93)	82 (78; 89)	78 (72; 85)	0,014	0,007	0,024

кардиосклерозом и нестабильной стенокардией были худшие показатели КЖ по шкалам – PL (физические ограничения) и DP (качество жизни), причиной чего вероятнее всего являлся длительный анамнез ХСН и более низкие показатели ФВЛЖ ( $p=0,034$ ), тогда как у пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения, в виде нестабильной стенокардии были худшие показатели КЖ по шкалам – AS (выраженность ангинозных болей), AF (частота стенокардии), вследствие наличия в анамнезе стабильной стенокардии напряжения и соответствующей симптоматики.

### Заключение

По данным проведенного анкетирования с применением Миннесотского, Сиэтловского опросников и аналогово-визуальной шкалы выявлено сниженное качество жизни у пациентов с декомпенсацией хронической формы по сравнению, с пациентами имеющими ОИМ с подъемом сегмента ST на этапе стационарного лечения.

Худшие показатели качества жизни пациентов группы с декомпенсацией ХИБС отчасти обусловлены тем, что у пациентов группы ОИМ с подъемом сегмента ST ранее не было выявлено анамнеза ИБС, кроме того, за последний месяц до госпитализации они вели привычный образ жизни и не наблюдали ухудшения состояния. Так же вероятно более высокие показатели КЖ в группе ОИМ могут быть обусловлены разницей в методике терапии, а конкретнее проведением ЧТКА.

Наиболее выраженная разница показателей качества жизни отмечена по шкалам AS и AF по Сиэтловскому опроснику. Высокие значения AS в группе ОИМ могут быть трактованы как адекватная антиангинальная терапия на стационарном этапе лечения инфаркта миокарда, AF – как редкие ангинозные приступы, вследствие проведения ЧТКА.

У пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения по сравнению с группой ОИМ, были худшие показатели КЖ по шкалам – AS, AF, DP, что вероятнее всего связано проведением ЧТКА в группе ОИМ. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и нестабильной стенокардией по сравнению с группой ОИМ были худшие показатели КЖ по шкалам – PL, AS, DP, что вероятно обусловлено проведением ЧТКА в группе ОИМ – шкала AS, длительным анамнезом ХСН и более низкими показателями ФВЛЖ – шкалы PL и DP. При сравнении подгруппы пациентов с стабильной стенокардией и подгруппы ПИКС, у пациентов с ПИКС, были худшие показатели КЖ по шкалам – PL и DP, причиной чего вероятнее всего являлся длительный анамнез ХСН и более низкие показатели ФВЛЖ, тогда как у пациентов с декомпенсацией стабильной стенокардии напряжения

были худшие показатели КЖ по шкалам – AS, AF, вследствие наличия в анамнезе стабильной стенокардии напряжения и соответствующей симптоматики.

### Литература / References

1. Ahmadi Sh, Teixeira LFM, Domingues JRV. Quality of life, sexual function, and bariatric surgery: a systematic review. *Obesity and Metabolism*. 2020;(17):64-72. DOI: 10.14341/omet10335
2. Наркевич ИА, Немятых ОД, Ковалева КА, Ратова ЛГ, Трушниковая ИО, Парижская ЕН, Конради АО. Оценка качества жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):465-475. [Narkevich IA, Nemyatykh OD, Kovaleva KA, Ratova LG, Trushnikova IO, Parisskaya EN, Konradi AO. Assessment of the quality of life of patients with stable ischemic heart disease after myocardial revascularization. *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(6): 465-475. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-465-475. (In Russian)]
3. Farooq F, Imran N, Abbas M. Ivabradine effects on heart rate and quality of life among chronic heart failure patients. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021;71(1-A): 86-89. DOI 10.47391/JPMA.638
4. Rakhmatullof FK, Kuryaeva AM, Moiseeva IJ. Electrophysiological effects of Valsalva manoeuvre during early pregnancy in patients with paroxysms of orthodromic atrioventricular tachycardia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017. 10(8):108. DOI:10.22159/ajpcr.2017.v10i8.18827
5. Jin Q, Zhou Y, Yin D, He H. Effects of cluster nursing on cardiac function and quality of life in coronary heart disease patients with chronic heart failure: A protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(14):e29091. DOI 10.1097/MD.00000000000029091
6. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck E, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion Jr TR, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England Journal of Medicine*. 2020;17;173(10):855-858. DOI: 10.7326/M20-2730
7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества. 2020:114. [Stable ischemic heart disease. Clinical recommendations of the Russian Cardiological Society. 2020:114. (In Russian)]
8. Schopfer DW, Beatty AL, Meyer CS, Whooley MA. Longitudinal Association Between Angina Pectoris and Quality of Life. *The American Journal of Cardiology*. 2022; (164):1-6. – DOI 10.1016/j.amjcard.2021.10.037



9. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31189-2

10. Mavromatis K, Gershlick A. The Impact of the ISCHEMIA Trial on Clinical Practice: an Interventionist's Perspective. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2022;36(5):1019-1026. DOI 10.1007/s10557-021-07230-x. – EDN XEHSAN

### Сведения об авторах

Петров Михаил Владимирович, ассистент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(937)4332083; e-mail: mikh.petrov1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0542-4040>

Бурмистрова Лариса Федоровна, к.м.н., доцент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(906)3979036; e-mail: lamax-69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6568-0305>

Шеина Алина Евгеньевна, ассистент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(927)0972247; e-mail: alina\_silukova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9373-7268>

Кондратьева Кристина Петровна, ассистент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(963)1110592; e-mail: free-tina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8540-2054>

Бурмистров Максим Евгеньевич, студент 5 курса, Лечебный факультет, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(906)3979036; e-mail: lamax-69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9000-156>

### Author information

Mikhail V. Petrov, assistant, Penza State University; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(937)4332083; e-mail: mikh.petrov1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0542-4040>

Larisa F. Burmistrova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Penza State University; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(906)3979036; e-mail: lamax-69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6568-0305>

Alina E. Sheina, assistant, Penza State University; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(937)4332083; e-mail: alina\_silukova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9373-7268>

Kristina P. Kondratieva, assistant, Penza State University; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(963)1110592; e-mail: free-tina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8540-2054>

Maxim E. Burmistrov, 5th year student, Medical Faculty, Penza State University; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(906)3979036; e-mail: lamax-69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9000-156>

Дата поступления 02.12.2022

Дата рецензирования 31.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 02 December 2022

Revision Received 31 January 2023

Accepted 14 February 2023

# Случаи из практики / Cases from practice



©ЛАГУТИНА С. Н., ЗУЙКОВА А. А., ЧИЖКОВ П. А., ПОПОВ В. Н., СЫРОМЯТНИКОВ М. Ю., СКУРАТОВА О. С.

УДК 616.345

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-97-100

## Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника: клинический случай

С. Н. Лагутина<sup>1</sup>, А. А. Зуйкова<sup>1</sup>, П. А. Чижков<sup>2</sup>, В. Н. Попов<sup>2</sup>, М. Ю. Сыромятников<sup>2</sup>, О. С. Скуратова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

<sup>2</sup>Воронежский государственный университет, Воронеж 394018, Российская Федерация

**Резюме.** В настоящее время воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изменение родо-видового состава кишечной микробиоты может отражать тяжесть патологического процесса и служить новым диагностическим признаком, способствовать своевременной коррекции схем лечения. Данный клинический случай свидетельствует об изменении представителей микробиома кишечника у пациентки с тяжелой формой болезни Крона, что способствует модификации схем лекарственной терапии и позволяет достичь стойкой ремиссии.

**Ключевые слова:** микробиом, болезнь Крона, кишечная микробиота, воспалительные заболевания кишечника, цитокины.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Лагутина СН, Зуйкова АА, Чижков ПА, Попов ВН, Сыромятников МЮ, Скуратова ОС. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника: клинический случай. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):97-100. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-97-100

## Features in biodiversity of intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: a clinical case

S. N. Lagutina<sup>1</sup>, A. A. Zuiikova<sup>1</sup>, P. A. Chizhkov<sup>2</sup>, V. N. Popov<sup>2</sup>, M. Yu. Syromyatnikov<sup>2</sup>, O. S. Skuratova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh 394036, Russian Federation

<sup>2</sup>Voronezh State University, Voronezh 394018, Russian Federation

**Abstract.** Currently, inflammatory bowel diseases (IBD) occupy a leading position in the structure of diseases of the gastrointestinal tract (GIT). Changes in the genus and species composition of the intestinal microbiota can reflect the severity of the pathological process and serve as a new diagnostic sign, contribute to the timely correction of treatment regimens. This clinical case is indicative of the change of intestinal microbiome species in a patient with a severe form of Crohn's disease, which promotes modification of medicinal treatment regimens and makes it possible to achieve stable remission.

**Key words:** Crohn's disease, intestinal microbiota, clinical case, inflammatory bowel diseases, cytokines.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Lagutina SN, Zuiikova AA, Chizhkov PA, Popov VN, Syromyatnikov MY, Skuratova OS. Features in biodiversity of intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: a clinical case. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):97-100. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-97-100

### Введение

В настоящее время воспалительные заболевания (неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона) занимают лидирующие позиции среди патологии кишечника, осложненные формы которых чаще встречаются у пациентов молодого и среднего возраста (более 70 %), что подтверждает актуальность вопроса. Известно, что изменение родо-видового состава кишечной микробиоты способно отражать тяжесть патологического процесса, в том числе и указывать на развитие осложнений болезни Крона [1]. Эти данные могут указывать на исследование бактерий в рамках генетического секвенирования, а также их численности как нового диагностического признака,

оптимизации лечебных мероприятий, коррекции назначенных схем, а также улучшению качества жизни каждого пациента.

**Клинический случай.** Пациентка Л., 38 лет. Обратилась к врачу – терапевту с жалобами на повышение температуры до 38,0 °С, жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью крови, стреляющие боли в прямой кишке. Ухудшение состояния стала отмечать после перенесенной коронавирусной инфекции. Из анамнеза: считает себя больной в течение последних 5 лет, когда появились первые симптомы (2017 г.) в виде жидкого стула, связывала с потерей близкого человека (смерть супруга). Проводилась симптоматическая терапия без положительного эффекта. Спустя

три месяца после лечения наступило ухудшение общего самочувствия, в результате чего была проведена колоноскопия и установлен диагноз – болезнь Крона с тотальным поражением толстой кишки, биопсия слизистой с гистологическим исследованием подтвердила признаки грануляционного воспаления. Назначена терапия: метилпреднизолон (медрол) по схеме 250-125-62,5 мг в/в, далее 48 мг, а также месалазин (салофальк) 3 г/сутки с положительным эффектом. Помимо этого, пациентке был назначен устекинумаб 90 мг п/к – 7 введений. Спустя полгода – обострение кишечной симптоматики, госпитализирована в стационар, где проводилась антибактериальная терапия метронидазолом, увеличена дозировка глюкокортикостероидов (1200 мг в/в), после выписки 62,5 мг по схеме с эскалацией до 250 мг, далее по 1000 мг в течение двух лет. Терапия без выраженного эффекта. Госпитализирована в стационар, где к гормональной терапии добавлен азатиоприн 100 мг. Позже была направлена в НМИЦ Колопроктологии (г. Москва). Учитывая тяжелое агрессивное течение заболевания, высокий риск развития осложнений, гормональную резистентность, пациентке по жизненным показаниям назначена терапия инфликсимабом (200 мг) в комбинации с азатиоприном (100 мг), побочных эффектов не наблюдалось. На фоне проводимой терапии, стул 2 раза в сутки, кашицеобразный, со слизью, сохранялись ложные позывы к дефекации. Температура в норме, болевой синдром купирован. После выписки через 2 дня отметила резкое ухудшение общего состояния, учащение стула до 20 раз в сутки, с примесью слизи и крови. Также стала отмечать появление геморрагических высыпаний на нижних конечностях. При осмотре обнаружено увеличение паховых лимфатических узлов. При пальпации: паховый лимфоузел слева в размере 4x5 см, неподвижный, болезненный, кожа над ним гиперемирована. Выполнены лабораторно – инструментальные исследования, результаты которых представлены в таблице 1,2. Выполнено исследование кала на микропейзаж с определением чувствительности к антибиотикам – отмечается резистентность к антибактериальным препаратам (метронидазол, цефалоспорины (цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин). Пациентке проведено 16s – РНК секвенирование кишечной микробиоты с целью оценки биоразнообразия, результаты которой отображены в таблице 3.

При осмотре – в перианальной области определяются множественные гипертрофированные бахромки, при пальцевом исследовании анальный канал выражено инфильтрирован и отечен. На 12 часах определяется большой язвенный дефект, через который дренируются затеки. Пациентка госпитализирована в стационар. С учетом проведенного

лабораторно-инструментального исследования (табл. 1, 2), данных общего состояния пациентки, отсутствия необходимого ответа проведенной терапии – принято решение о назначении ведолизумаба (300 мг). Введение препарата пациентка перенесла удовлетворительно, патологических реакций отмечено не было. Для контроля (в стадии ремиссии) было проведено повторное лабораторное исследование (ОАК), колоноскопия: признаки перенесенного выраженного воспаления (положительная динамика). При повторном исследовании кишечной микробиоты – достоверное снижение патогенных кластеров бактерий (*Clostridium* spp. (2,7 %), *Fusobacterium* (1,1 %), *Parvimonas* (0,4 %)). Пациентка выписана на долечивание с положительной динамикой.

*Инструментальная и лабораторная диагностика.* Данные лабораторных исследований в динамике пациентки представлены в таблице 1. В рамках инструментального обследования была проведена колоноскопия с прицельной биопсией, заключение: тотальное поражение толстой кишки, картина соответствует болезни Крона, биопсия слизистой с гистологическим исследованием: признаки грануляционного воспаления. На МСКТ органов брюшной полости: признаки диффузного утолщения стенок толстой кишки на всем протяжении с накоплением контраста, инфильтрация параректальной клетчатки слева. Во время терапии пациентке в стационаре проводилась сигмоскопия без подготовки: слизистая оболочка осмотренной части сигмовидной и прямой кишки гиперемирована, определяются множественные обширные продольные язвенные дефекты размерами до 5 см с признаками эпителизации. Эндоскопические критерии болезни Крона в фазе язв-трещин, признаки геморрагического лимфаденита брыжеечных лимфатических узлов. Пациентке была изменена схема лечения (назначение ведолизумаба). Для контроля была проведена колоноскопия: эндоскопическая картина болезни Крона, признаки перенесенного выраженного воспаления, единичный острый язвенный дефект ампулярного отдела прямой кишки (положительная динамика), а также УЗИ органов брюшной полости: признаки болезни Крона в форме колита, умеренная активность воспалительного процесса, с наличием язвенных дефектов.

На основании полученных данных пациентке был поставлен диагноз – Болезнь Крона с тотальным поражением толстого кишечника, гормональная резистентность, тяжелое течение, осложненная геморрагическим лимфаденитом, перианальными поражениями, хроническое рецидивирующее течение.

Болезнь Крона характеризуется хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта и связана с увеличением выработки воспалительных

## Показатели анализа крови пациентки

Table 1

## Indices of the patient's blood test

Показатель	Первичное обращение	В рамках начала лечения в стационаре	Перед сменой терапии	В рамках лечения ведолизу-мабом	Норма
Гемоглобин, г/л	126	103	107	117	120–140
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	4,12	3,4	2,9	3,5	3,5–5,6
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	288	256	216	196	180–320
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,9	11,6	10,9	8,4	4–9
СОЭ, мм/ч	24	48	56	23	0–15
С-реактивный белок, г/л	7,8	23	26	16	0–5

Таблица 2

## Показатели родового состава нормофлоры кишечной микробиоты при первичном и повторном секвенировании

Table 2

## Indices of the genus composition of the normal flora of the intestinal microbiota during primary and repeated sequencing

Показатель	До смены терапии	После смены терапии	Норма
Lactobacterium, %	0,001	0	0-0,02
Bifidobacterium, %	0	0,05	0,1-1
Faecalibacterium, %	0,06	2,3	5-9
Bacteroides, %	1,2	3,7	9-19
Roseburia, %	0,001	0,65	3-6

Таблица 3

## Показатели родового состава патогенного кластера при первичном и повторном секвенировании микробиоты кишечника

Table 3

## Indices of the genus composition of the pathogenic cluster in the primary and repeated sequencing of the intestinal microbiota

Показатель	До смены терапии	После смены терапии	Норма
Escherichia coli, %	23,6	12,6	0-1
Fusobacterium, %	2,1	1,1	0-0,02
Campylobacter, %	6,8	4,3	0-0,02
Clostridium spp, %	4,3	2,7	0-0,02
Parvimonas, %	2,64	0,4	0-0,02
Klebsiella, %	18,4	7,8	0-0,02
Enterobacter, %	4,3	4,1	0-0,02

цитокинов, таких как интерлейкины (IL) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) – 1. Данное заболевание включает в себя сложные взаимодействия между иммунной системой хозяина, слизистой кишечника и кишечной микробиотой. При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) состав бактерий содержит специфические патогены, которые могут иметь отношение к этиологии и патогенезу заболевания. Что касается микробиоты кишечника пациентов с болезнью Крона, сообщается, что наблюдается общее сокращение микробного разнообразия, о чем свидетельствуют изменения относительной численности специфических бактериальных таксонов [2].

Известно, что ВЗК, включая болезнь Крона, являются результатом неправильного иммунного ответа на кишечные микробы у генетически восприимчивого хозяина [3]. Увеличение патогенного кластера бактерий, которое выявлено у данной пациентки, может вызывать эрозивные изменения слизистой оболочки толстой кишки за счет выделения активных метаболитов и способствовать онкогенезу. Также отмечалось крайне низкое значение или полное отсутствие представителей нормофлоры (*Bifidobacterium*,

*Lactobacillus*), при референтных значениях (0,1–1 %). Выявлено низкое значение *Faecalibacterium* (0,06 %), *Roseburia* (0,001) – основных продуцентов бутирата. Данные бактерии связаны со здоровым кишечником и высокой защищенностью от воспалительных процессов. Крайне низкое значение рода *Bacteroides* (1,2 %), что может быть связано с активным воспалительным процессом. Увеличение кластера *Clostridium spp.* (4,3 %), *Fusobacterium* (2,1 %), *Parvimonas* (2,64 %) при референтном значении (0–0,02 %) может говорить о высокой ферментативной активности дипептидаз, выработке мощного иммуногенного липополисахарида, способствующего сильному адгезивному эффекту, приводящему к злокачественной трансформации эпителиальных клеток, что напрямую влияет на развитие лимфаденопатий (у пациентки на момент сдачи первого анализа выявлена геморрагическая лимфаденопатия брыжеечных узлов) и ухудшению состояния [4]. Кроме того, данные бактерии могут значительно изменять микроокружение язвенных дефектов за счет активации клеток-супрессоров миелоидного происхождения, отягочая течение заболевания за счет активаций

фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), а также  $\alpha 4\beta 7$ -интегрин [5, 6]. Большинство препаратов, назначенных при терапии болезни Крона способны ингибировать действие ФНО- $\alpha$  и  $\alpha E\beta 7$ -интегрин, что не всегда помогает достичь ремиссии. Назначение ведолизумаба в данном случае оправдано, так как он не связывается с  $\alpha E\beta 7$ -интегрин, а также не подавляет их функцию, а играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс [7, 8].

### Заключение

Представленный случай наглядно демонстрирует роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в прогрессировании патологического процесса, что может являться вспомогательным диагностическим признаком и способствовать своевременной коррекции лечебных мероприятий, улучшая качество жизни пациента с болезнью Крона.

### Литература / References

- Burakova I, Smirnova Yu, Gryaznova M, Syromyatnikov M, Chizhkov P, Popov E, Popov V. The Effect of Short-Term Consumption of Lactic Acid Bacteria on the Gut Microbiota in Obese People. *Nutrients*. 2022;14(16):3384. DOI:10.3390/nu14163384
- Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis. The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;8(10):603086. DOI: 10.3389/fcimb.2020.603086
- Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B, Wawrzyniak M, Francés R. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1949096. DOI: 10.1080/19490976.2021.1949096
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(1):16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003
- Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- Gajendran M, Loganathan P, Catinella A, Hashash J. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57. DOI:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
- He Y, Hu Y, Yuan M, Xu W, Du Y, Liu J. Prognostic and therapeutic implication of m6A methylation in

Crohn disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(51):32399. DOI: 10.1097/MD.00000000000032399

- Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, Bourrier A, Le Gall G, Lalande V, De Rougemont A, Kirchgesner J, Dagueneil A, Cachanado M, Rousseau A, Drouet É, Rosenzweig M, Hagege H, Dray X, Klatzman D. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 2020;8(1):12. DOI: 10.1186/s40168-020-0792-5

### Сведения об авторах

Лагутина Светлана Николаевна, ординатор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +7(473)2598990; e-mail: svlagutina97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +7(473)2598990; e-mail: zuykova-terapia@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Чижков Павел Андреевич, аспирант, Воронежский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1; тел.: +7(473)2207521; e-mail: qooleer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Потов Василий Николаевич, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой генетики, Воронежский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1; тел.: +7(473)2207521; e-mail: pvn@vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>

Сыромятников Михаил Юрьевич, к.б.н., доцент, кафедра генетики, Воронежский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1; тел.: +7(473)2207521; e-mail: miha23.vrn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>

Скуратова Ольга Сергеевна, ординатор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +7(473)2598990; e-mail: prokopova15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8267>

### Author information

Svetlana N. Lagutina, resident, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Student Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2598990; e-mail: svlagutina97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Anna A. Zuykova, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Student Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2598990; e-mail: zuykova-terapia@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Pavel A. Chizhkov, post-graduate student, Voronezh State University; Address: 1, University Square Str., Voronezh, Russian Federation 394018; Phone: +7(473)2207521; e-mail: qooleer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Vasily N. Popov, Head of the Department of Genetics, Doctor of Biological Sciences, Professor, Voronezh State University; Address: 1, University Square Str., Voronezh, Russian Federation 394018; Phone: +7(473)2207521; e-mail: pvn@vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>

Mikhail Yu. Syromyatnikov, Cand.Biol.Sci., Associate Professor, Department of Genetics, Voronezh State University; Address: 1, University Square Str., Voronezh, Russian Federation 394018; Phone: +7(473)2207521; e-mail: miha23.vrn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>

Olga S. Skuratova, resident, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Student Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2598990; e-mail: prokopova15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8267>

Дата поступления 05.12.2022

Дата рецензирования 31.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 05 December 2022

Revision Received 31 January 2023

Accepted 14 February 2023

© КОРЖАВИНА А. Ю., ФОМИНА Н. В., ЧЕСНОКОВА Л. Д., ЕГОРОВА М. В., УТКИНА Е. В.

УДК 617.553-002.17-07

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-101-106

## Трудности диагностики болезни Ормонда (ретроперитонеального фиброза)

А. Ю. Коржавина<sup>1</sup>, Н. В. Фомина<sup>1,2</sup>, Л. Д. Чеснокова<sup>1,2</sup>, М. В. Егорова<sup>1</sup>, Е. В. Уткина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово 650000, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650056, Российская Федерация

**Резюме.** Представлен клинический случай наблюдения пациента с болезнью Ормонда. В начале заболевания клиническая картина была представлена неспецифическими симптомами. Дифференциальная диагностика проводилась между ретроперитонеальным фиброзом и лимфомой, гематомой. Описаны этапы диагностического поиска, проведен анализ результатов клинического наблюдения, лабораторных и инструментальных методов обследования. Представлен успешный опыт использования терапии глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 30 мг в сутки), на фоне которой наступил регресс ретроперитонеального фиброза, клинической симптоматики и нормализовались лабораторные показатели крови. За 5-летний период наблюдения отмечена полная ремиссия заболевания. Динамическое ультразвуковое исследование, МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства не обнаруживало рецидива.

**Ключевые слова:** болезнь Ормонда, ретроперитонеальный фиброз, IgG4, гидронефроз, глюкокортикостероиды, острое почечное повреждение.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Коржавина АЮ, Фомина НВ, Чеснокова ЛД, Егорова МВ, Уткина ЕВ. Трудности диагностики болезни Ормонда (ретроперитонеального фиброза). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):101-106. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-101-106

## Difficulties in diagnosing Ormond's disease (retroperitoneal fibrosis)

A. Yu. Korzhavina<sup>1</sup>, N. V. Fomina<sup>1,2</sup>, L. D. Chesnokova<sup>1,2</sup>, M. V. Egorova<sup>1</sup>, E. V. Utkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo 650000, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo 650056, Russian Federation

**Abstract.** A clinical case of observation of a patient with Ormond's disease is presented. At the beginning of the disease, the clinical picture was represented by nonspecific symptoms. Differential diagnosis was performed between retroperitoneal fibrosis and lymphoma, hematoma. The stages of diagnostic search are described, the results of clinical observation, laboratory and instrumental examination methods are analysed. The article presents successful experience of glucocorticoid therapy (prednisone at a dose of 30 mg per day), against the background of which retroperitoneal fibrosis regressed, clinical symptoms and laboratory blood parameters normalised. Within the 5-year follow-up period, complete remission of the disease was noted. Dynamic ultrasound examination, MSCT of the abdominal cavity, retroperitoneal space did not detect relapse of the disease.

**Key words:** Ormond's disease, retroperitoneal fibrosis, IgG4, hydronephrosis, glucocorticosteroids, acute kidney injury.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Korzhavina AYu, Fomina NV, Chesnokova LD, Egorova MV, Utkina EV. Difficulties in diagnosing ormond's disease (retroperitoneal fibrosis). *Siberian Medical Review.* 2023;(2):101-106. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-101-106

### Введение

Болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз (РПФ)) является редким заболеванием, проявляющимся формированием фиброзно-воспалительной ткани вокруг брюшного отдела аорты, нижней полой вены и подвздошных артерий с распространением в забрюшинное пространство, с обструкцией мочеточников и последующего развития почечной недостаточности. Впервые заболевание было описано французским урологом J.D. Albarran в 1905 г. Термин «ретроперитонеальный фиброз» был введен J.K. Ormond в 1948 г., описавшего гидронефроз как следствие обструкции мочеточников воспалительной массой в забрюшинном пространстве [1]. В дальнейшем это заболевание приобрело множество синонимов: периренальный фасциит, фиброзный стенозирующий периуретрит, пластический периуретрит, примочеточниковый фиброз, позадибрюшинный

фиброз, позадибрюшинная гранулема и др. [2-8]. В настоящее время выделяют первичный/идиопатический (либо IgG4-опосредованный или не относящийся к IgG4) и вторичный ретроперитонеальный фиброз [3, 9]. Частота встречаемости идиопатического РПФ достигает 70 % случаев и представляет собой аутоиммунный ответ на системную патологию [3, 9]. Вторичный РПФ формируется на фоне приема лекарственных препаратов, а также патологических состояний (инфекции, злокачественные новообразования, травмы, перенесенные оперативные вмешательства) [3, 5]. Также доказана роль факторов окружающей среды, а именно воздействие асбеста и табачного дыма [2].

До настоящего времени не разработаны единые стандарты, используемые для верификации РПФ [2]. Анамнез заболевания условно может быть разделен на период дебюта, период активности при

распространении фиброзной ткани с поражением близлежащих структур и период компрессии данных структур [8]. Помимо ряда лабораторных, инструментальных методов исследования, самым важным и окончательным в дифференциальной диагностике является проведение биопсии объемного образования [6]. Присутствие в гистологическом материале фиброзной ткани и воспалительного инфильтрата подтверждает наличие идиопатического ретроперитонеального фиброза [4]. Основной целью лечения РПФ является уменьшение фиброзно-воспалительной реакции за счет подавления воспалительной реакции [2]. Идиопатический РПФ успешно поддается лечению глюкокортикоидами (дексаметазон, преднизолон) и/или дополнительными иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн и др.). При более поздней диагностике зачастую целесообразным является применение хирургических методов лечения [8].

Приводим собственное клиническое наблюдение в связи с редкостью данного заболевания.

#### *Клинический случай*

*Больной К.*, 30 лет впервые (май 2017 г.) пожаловался на тянущие боли в верхней половине живота и поясничной области с двух сторон после подъема тяжести и в покое. По месту жительства больной был госпитализирован в хирургическое отделение с предварительным диагнозом острый панкреатит, получал спазмолитическую, антибактериальную терапию с минимальным положительным эффектом. От 30.05.2017 г. по данным УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, по ФГДС – поверхностный эзофагит, гастро-эзофагеальный рефлюкс. Выписан был в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями продолжить наблюдение и лечение у гастроэнтеролога (продолжить прием спазмолитиков, антацидов, ферментов). В связи с сохраняющимся болевым синдромом пациент самостоятельно стал принимать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Однако положительной клинической динамики не наблюдалось – сохранялись боли в животе, в поясничной области. В связи с этим были выполнены обследования: рентгенография поясничного отдела позвоночника (начальные проявления остеохондроза на уровне L<sub>3</sub>-L<sub>5</sub>) и магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника (картина дегенеративно-дистрофических изменений поясничного-крестцового отдела позвоночника, протрузии дисков L<sub>4-5</sub>, S<sub>1</sub>). Был осмотрен нейрохирургом диагностирован поясничный остеохондроз, затянувшееся обострение, оперативное лечение не показано.

В течение 2 месяцев от начала заболевания отмечалось снижение массы тела на 15 кг. В динамике

присоединились эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных значений без озноба, преимущественно в вечернее время. Из анамнеза жизни: отрицал наличие хронических заболеваний, наследственных заболеваний; около двух последних лет работал в зоне с повышенным радиационным фоном.

06.07.2017 г. был осмотрен гастроэнтерологом Кемеровской областной клинической больницы имени С.В. Беляева г. Кемерово. В связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения и продолжающегося снижения массы тела, эпизодов повышения температуры тела и болевого синдрома был госпитализирован в экстренном порядке в отделение гастроэнтерологии с диагнозом: хронический панкреатит, рецидивирующее течение, с внешнесекреторной недостаточностью, в стадии обострения.

При поступлении предъявлял жалобы на снижение аппетита, горечь во рту, периодическую изжогу, тошноту; вздутие живота, сохраняющуюся постоянную боль ноющего характера в верхней половине живота умеренной интенсивности и поясничной области, усиливающиеся в ночное время и незначительно уменьшающиеся после приема НПВС; стул кашицеобразный до 2 раз в сутки с примесью слизи; при мочеиспускании тянущие боли внизу живота, дизурические явления не наблюдались. Диурез был сохранен и адекватен волемиической нагрузке.

При объективном осмотре пациента определялся дискомфорт при пальпации в эпигастральной, гипогастральной областях. Печень и селезенка не пальпировались. Слева в мезогастрии пальпировалось образование эластичной консистенции. Симптом поколачивания слабоположительный с двух сторон. Масса тела 95 кг, рост 183 см.

При поступлении было проведено лабораторное обследование: в общем анализе крови: анемия легкой степени тяжести (эритроциты  $3,83 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 97 г/л, гематокрит 27,6 %, MCV 71,9 фл, MCH 25,2 Пг, MCHC 350 г/л), общее содержание лейкоцитов ( $6,6 \times 10^9/л$ ) и тромбоцитов ( $338 \times 10^9/л$ ) в пределах нормы, ускорение СОЭ (70 мм/час).

В биохимическом анализе крови отмечалось снижение сывороточного железа до 5,1 мкмоль/л, повышение уровня мочевины до 10,4 ммоль/л и креатинина 225 мкмоль/л (гиперазотемия), нарушений электролитного обмена (калий 4,58 ммоль/л), цитолиза (АСТ 16 Е/л, АЛТ 17 Е/л), гипербилирубинемии (билирубин общий 16,6 мкмоль/л, билирубин прямой 2,3 мкмоль/л, билирубин непрямо 14,3 мкмоль/л) не выявлено, амилаза крови 54 Е/л, щелочная фосфатаза 90 Е/л в пределах референсных значений. В общем анализе мочи: реакции мочи (слабокислая pH=5), гипостенурия (удельный вес 1006), мочевого синдром (лейкоциты 5,4 в поле зрения, эпителиальные

клетки 0,54 в поле зрения, белок 0,036 г/л). В моче по Нечипоренко – лейкоцитурия (лейкоциты 30500 в 1 мл). Содержание белка в суточной моче пределах референсных значений (0,154 г/сутки). В коагулограмме – ПТИ 88 % в пределах референсных значений, повышение уровня фибриногена до 4,8 г/л (белок острой фазы воспаления).

При инструментальной диагностике: по данным ФГДС – недостаточность кардии 1 степени, катаральный эзофагит, поверхностный гастродуоденит. УЗИ ОБП – диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, размеры в пределах нормы. По УЗИ почек – почки расположены типично, размеры неизменны, расширение чашечно-лоханочной системы с двух сторон: справа лоханка 30x28 мм, чашечки 16 мм, слева лоханка 28x26 мм, чашечки 15 мм; мочеточники и надпочечники не визуализировались, конкрементов не выявлено. В связи с выраженным болевым синдромом в животе и поясничной области, появление запоров и пальпаторно определение уплотнения в левых отделах толстой кишки, лабораторных изменений (железодефицитная анемия легкой степени тяжести, ускорение СОЭ, гиперфибриногемии, азотемии) для исключения злокачественного новообразования кишечника проведено ФКС (эндоскопическая картина хронического колита). Проводилась симптоматическая терапия (внутримышечные инъекции папаверин гидрохлорид 2 % – 2,0 2 раза в сутки, дюспаталин по 200 мг 2 раза в сутки внутрь), коррекция анемического синдрома (сорбифер дурулес 200 мг 1 раз в сутки), клинически АД в пределах целевых значений, сохранялось повышение температуры тела до 37,5 °С, диурез был сохранен и адекватен волеической нагрузке (до 1,8 л/сутки).

На фоне консервативной терапии клинически на 14 сутки наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания астении, усиление желудочной диспепсии

(тошнота, учащение эпизодов рвоты до 2 раз в сутки, приносящая облегчение), уменьшение количества выделяемой мочи: диурез не более 700 мл/сутки (при приеме внутрь жидкости около 1,2 л). Лабораторно рост азотемии – креатинин до 1363 мкмоль/л, мочевины до 23,8 ммоль/л, калий до 6,19 ммоль/л. Пациенту 20.07.2016 г. было выполнено УЗИ ОБП и почек, по результатам которых было выявлено, линейное образование шириной 16-17 мм вдоль брюшного отдела аорты, распространяющееся на подвздошные сосуды, неоднородное с мелкими сосудами. В нижнем этаже брюшной полости определялось небольшое количество свободной жидкости. Со стороны мочевого пузыря: патологии не выявлено.

20.07.2017 г. на консультацию был приглашен сосудистый хирург для исключения диссекции аорты. Было проведено ЦВД брюшной аорты: брюшной отдел аорты d 15 мм, подвздошные артерии симметричны 10 мм, кровоток магистральный; устья почечных артерий на фоне паравазального образования четко не визуализируются.

20.07.2017 г., учитывая отрицательную динамику в виде нарастания азотемии (креатинин до 1593 мкмоль/л, мочевины до 25,3 ммоль/л), с целью исключения обструкции мочевыводящих путей как причины острого повреждения почек, было проведено мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОБП без контрастирования из-за низкой функции почек. На полученных изображениях было отмечено, что со стороны собственно брюшной аорты и подвздошных артерий без видимых изменений (диаметр брюшной аорты супраренально 2 см, инфраренально 1,7 см). Почечные артерии без видимых изменений. Дистальнее отхождения почечных артерий парааортально визуализировалась предположительно лизированная гематома длинником до 15 см и поперечником около 3,5-4 см. Наблюдалось относительно

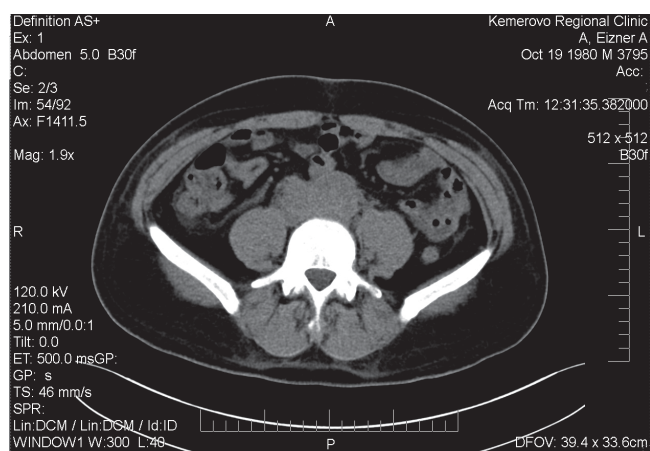
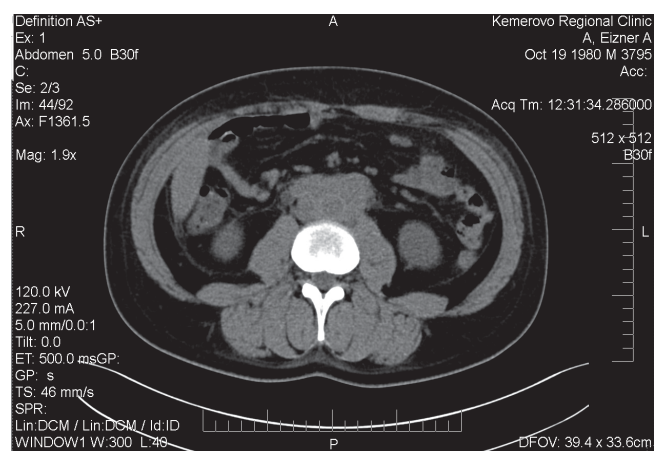


Рисунок 1, 2. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациента К., от 20.07.2017 г.

Figures 1, 2. Results of computed tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space of patient K. dated 20.07.2017.



умеренное расширение полостной системы обеих почек; мочеточники диаметром до 5 мм прослеживались примерно до середины указанного парааортального образования, далее не дифференцировались. Заключение: парааортальная лизированная гематома. Гидронефроз I степени (рис. 1, рис. 2).

Экстренных показаний для начала заместительной почечной терапии не было. На консультацию был приглашен уролог, в связи с двусторонним уростазом с признаками нарастания хронической почечной недостаточности, 21.11.2017 г. проведена уретроскопия со стентированием мочеточников с обеих сторон.

22.07.2017 г. консультирован нефрологом и переведен для дальнейшего лечения и дообследования в отделение нефрологии с диагнозом – острая почечная недостаточность, постренальная, на фоне двустороннего сдавления мочеточников. Спонтанная забрюшинная гематома. Двусторонний уретерогидронефроз. Стентирование мочеточников от 21.07.2017 г.

Через 2 суток от момента проведения данного оперативного вмешательства отмечалась положительная динамика клинически (диурез восстановлен – 2,6 л/сутки) и лабораторно регресс азотемии (креатинин 378 мкмоль/л, мочевины 13,8 ммоль/л). По результатам повторной мультиспиральной компьютерной томографии в динамике: изменений со стороны формы, размеров и плотности парааортального образования (спонтанная гематома) не обнаружено, отмечалось некоторое улучшение в виде уменьшения степени расширения чашечно-лоханочной системы.

На 5 сутки после проведенного стентирования клинически отрицательная динамика в виде снижения диуреза до 500 мл/сутки. Исключив дислокацию стентов, проведено повторное стентирование, выделено более 3 л мочи. Однако в последующие сутки клинически нарастание интоксикационного синдрома и рецидив острой почечной недостаточности:

снижение диуреза до 400 мл/сутки, лабораторно вновь был зафиксирован рост азотемии (креатинин 1176 мкмоль/л, мочевины 33,7 ммоль/л), декомпенсированный метаболический ацидоз.

Следует отметить, что за период наблюдения неоднократно регистрировались эпизоды гипотонии, применения высоких доз диуретиков не было (фуросемид 20 мг/сут. внутривенно), кардиологическая патология была исключена. Проводился дифференциальный диагноз между лимфомой, гематомой и ретроперитонеальным фиброзом (болезнью Ормонда) со сдавлением обоих мочеточников, развитием двустороннего уретерогидронефроза и острого повреждения почек.

05.08.2017 г. пациенту выполнена магнитно-резонансная томография ОБП – в забрюшинном пространстве на уровне тел L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub> позвонков, парааортально с обеих сторон, нижней полой вены и по ходу подвздошных сосудов определялось объемное образование с неровными контурами, гипоинтенсивными характеристиками сигналов по T2ВИ и T1ВИ, деформирующее и сдавливающее мочеточники с обеих сторон, размером 6,6x3,1x14,3 см. Мочеточники были расширены в дистальном отделе до уровня выявленного образования, справа шириной до 1,1 см, слева до 0,7 см. Аналогичное образование определялось парааортально на уровне тела поджелудочной железы, с неровными контурами, гипоинтенсивными характеристиками сигналов, размером 2,1x3,1 см, плотно прилежащее к телу железы (рис. 3, рис. 4).

08.08.2017 г. было принято решение о незамедлительном проведении биопсии забрюшинного образования. По данным гистологического заключения: наличие фиброзной ткани с элементами хронического неспецифического воспаления, злокачественные клетки выявлены не были.

19.08.2017 г. врачебным консилиумом, учитывая клинико-лабораторную картину, локализацию

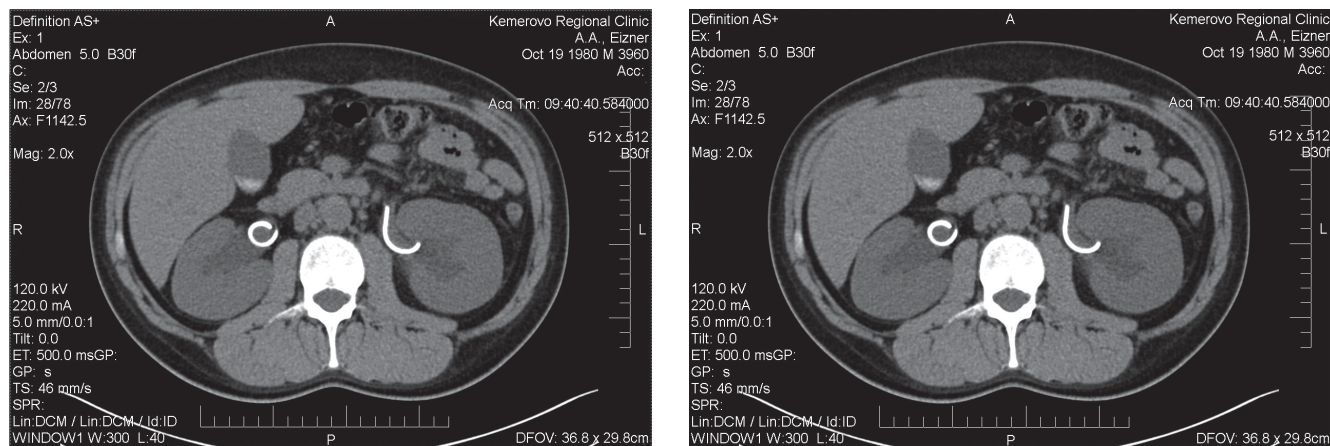


Рисунок 3, 4. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациента К., от 05.08.2017 г.

Figures 3, 4. Results of computed tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space of patient K. dated 05.08.2017.

объемного образования, результаты гистологического исследования выставлен диагноз болезнь Ормонда (ретроперитонеальный идиопатический фиброз). В качестве пробной терапии были назначены глюкокортикостероиды (преднизолон внутрь в дозе 30 мг в сутки). На фоне применения преднизолона в течение двух дней был отмечен положительный эффект в виде достижения целевых значений АД и значительное возрастание темпа диуреза (до 3 л/сутки при объеме выпитой жидкости 1600 мл).

Пациент после выписки из стационара получал лечение глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 30 мг в сутки), препараты железа (сорбифер дурулес 1 табл. 2 раза в сутки), эритропоэтины 2000 МЕ 3 раза в неделю п/к, омега-3 20 мг вечер. В результате проводимого лечения пациент отмечал улучшение общего состояния.

19.10.2017 г. повторная плановая госпитализация в нефрологическое отделение. Лабораторно в общем анализе крови: без патологии (содержание эритроцитов  $4,63 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 132 г/л, гематокрит 37,5 %, MCV 80,9 фл, MCH 28,5 Пг, MCHC 352 г/л, лейкоцитов  $8,6 \times 10^9/л$  и тромбоцитов  $257 \times 10^9/л$ , СОЭ 14 мм/час), в общем анализе мочи: сохранялся мочево- вой синдром (лейкоциты сплошь в поле зрения, белок 0,667 г/л), в биохимическом анализе показатели азотемии находились в референсных значениях (креатинин до 112 мкмоль/л, мочевины до 7,0 ммоль/л). По УЗИ почек наблюдалась положительная динамика: правая почка 116x51 мм, паренхима 20 мм, левая почка 121x56 мм, паренхима 23 мм; контуры ровные, четкие, полостная система не расширена, слева чашечки до 10 мм, лоханка не расширена; мочеточники и надпочечники не визуализируются, конкрементов не выявлено.

01.11.2017 г. – удаление стентов с обоих мочеточников, последующий динамический контроль за диурезом (адекватный до 3 л/сутки). В течение 5 лет наблюдения за данным пациентом рецидива острой почечной недостаточности не отмечалось, по УЗИ ОБП уменьшение фиброза (в забрюшинном пространстве правее брюшного отдела аорты ближе к бифуркации определяется образование около 60x30 мм тканевой структуры с четкими контурами, умеренно пониженной эхогенности (проявление ретроперитонеального фиброза), снижение дозы преднизолона до минимально поддерживаемой (5 мг утром).

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики болезни Ормонда (ретроперитонеального идиопатического фиброза). Именно пробное назначение иммуносупрессивной терапии позволило добиться обратной редукции фиброзной ткани и добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

## Заключение

Трудность диагностики болезни Ормонда или ретроперитонеального фиброза наглядно продемонстрирована в данном клиническом случае. Необходимо отметить, что данный диагноз поставлен через 4 месяца после дебюта клинической симптоматики. С момента возникновения патологического состояния пациент наблюдался у разных специалистов (хирурга, гастроэнтеролога, уролога, нефролога). Разнообразие неспецифических клинических проявлений привело к поздней верификации данного диагноза. Дифференциальный диагноз ретроперитонеального фиброза (болезни Ормонда) с лимфомой, гематомой со сдавлением обоих мочеточников, развитием двустороннего уретерогидронефроза и острого повреждения почек на сегодняшний день представляется достаточно сложным и трудным. Собственный клинический опыт приведен с целью привлечения внимания врачей к проблеме ранней диагностики болезни Ормонда (ретроперитонеального фиброза) и возможности начала лечения до развития фатального исхода заболевания. В данном клиническом случае вовремя начатая терапия позволила добиться регресса ретроперитонеального фиброза и улучшить прогноз течения заболевания.

## Литература / References

1. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *The Journal of Urology*. 1948; 59(6):1072-9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)69482-5
2. Khalil S, Selvarajah N, Solanki S, Neiman-Hart H, Dregansky G. Unique Presentation of Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis in a Primary Care Setting. *Cureus*. 2021;13(10):e18429. DOI: 10.7759/cureus.18429
3. Majdoub AE, Khallouk A, Farih MH. La fibrose rétro-péritonéale: à propos de 12 cas [Retroperitoneal fibrosis: about 12 cases]. *The Pan African Medical Journal*. 2017;(28):194. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.194.10092
4. Нечипоренко АН. Идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда): клиника, диагностика и вариант хирургического лечения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020; 3(65):12–18. [Nechiporenko AN. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical picture, diagnosis, and option of surgical treatment. *Russian journal of Health and Ecology Problems*. 2020; 3(65):12-18. (In Russian)] DOI: 51523/2708-6011.2020-17-3-2
5. Prunoiu VM, Marincaș MA, Brătucu E, Ștefania N, Răvaș MM. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *Chirurgia / Uniunea Societăților de Științe Medicale din România* 2021;116(1):117-123. DOI: 10.21614/chirurgia.116.1.117
6. Łoń I, Wieliczko M, Lewandowski J, Małyśzko J. Retroperitoneal Fibrosis Is Still an Underdiagnosed Entity

with Poor Prognosis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2022;47(3):151-162. DOI:1159/000521423

7. Sheth R, Malik D. Bilateral Hydronephrosis From Retroperitoneal Fibrosis. *Cureus*. 2020;12(12):e12147. DOI: 10.7759/cureus.12147

8. Скрыбина ЕН, Магдеева НА, Бадургов ИС. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). Клиническое наблюдение. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 2 (46): 140-144. [Scriabina EN, Magdeeva NA, Badurgov IS. Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease). Clinical case. *Russian Journal Archive of Internal Medicine*. 2019; 2 (46): 140-144. (In Russian)] DOI:20514/2226-6704-2019-9-2-140-144

9. Земляной ВП, Сигуа БВ, Горбунов ГН, Бурлаченко ЕП, Котков ПА. Ретроперитонеальный фиброз или болезнь Ормонда-редкое клиническое наблюдение в практике хирурга. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2017; 12 (1): 109-110. [Zemlyanoi VP, Sigua BV, Gorbunov GN, Burlachenko EP, Kotkov PA. Retroperitoneal fibrosis or Ormond's disease – a uncommon clinical case in surgeon practice. *The Russian journal Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2017; 12 (1): 109-110. (In Russian)]

### Сведения об авторах

Коржавина Анастасия Юрьевна, врач-терапевт, Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, адрес: Российская Федерация, 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22; тел.: +7(999)4315360; e-mail: bastya123@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6066-0586>

Фомина Наталья Викторовна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; врач-кардиолог, Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, адрес: Российская Федерация, 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22; тел.: +7(905)9606336; e-mail: natafomin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2139-5446>

Чеснокова Людмила Даниловна, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; Врач-нефролог, Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, адрес: Российская Федерация, 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22; тел.: +7(913)3013000; e-mail: lches48@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2139-5446>

Егорова Марина Викторовна, к. м. н., заведующая отделением нефрологии и диализа, Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, адрес: Российская Федерация, 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22; тел.: +7(923)6113085; e-mail: marina-egorova-85@bk.ru

Уткина Екатерина Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; тел.: +7(904)9632177; e-mail: goll1997.2011@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2000-3562>

### Author information

Anastasia Y. Korzhavina, general practitioner, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital; Address:22, October Ave., Kemerovo, Russian Federation 650000; Phone: +7(999)4315360; e-mail: bastya123@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6066-0586>

Natalya V. Fomina, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology, Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650056; Cardiologist, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital; Address:22, October Ave., Kemerovo, Russian Federation 650000; Phone: +7(905)9606336; e-mail: natafomin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2139-5446>

Lyudmila D. Chesnokova, assistant of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology, Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650056; nephrologist, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital; Address:22, October Ave., Kemerovo, Russian Federation 650000; Phone: +7(913)3013000; e-mail: lches48@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2139-5446>

Marina V. Egorova, Cand. Med.Sci., Head of the Department of Nephrology and Dialysis, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital; Address:22, October Ave., Kemerovo, Russian Federation 650000; Phone: +7(923)6113085; e-mail: marina-egorova-85@bk.ru

Ekaterina V. Utkina, assistant of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology, Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650056; Phone: +7(904)9632177; e-mail: goll1997.2011@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2000-3562>

Дата поступления 17.12.2022

Дата рецензирования 01.02.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 17 December 2022

Revision Received 01 February 2023

Accepted 14 February 2023

## COVID-ассоциированный фунизит

А. Е. Волков, А. Н. Рымашевский, В. В. Волошин, С. С. Тодоров, М. Р. Канцурова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону 344022, Российская Федерация

**Резюме.** В 25 недель гестации пациентка перенесла НКИ SARS-CoV-2 COVID-19 в легкой форме. В 30+5 недель беременности обнаружено значительное повышение эхогенности стенок обеих артерий и вены пуповины на фоне выраженного отека Вартонова студня. Беременность завершилась в 34+2 недели рождением живого недоношенного мальчика с оценкой по Апгар 7-7 баллов, весом 2450 гр. При гистологическом исследовании в пуповине выявлены склероз стенок и эктазия просветов вены и артерий, отложения солей кальция вокруг адвентиции сосудов. Данная особенность пуповины рассматривается в качестве признака постковидного некротического фунизита.

**Ключевые слова:** пуповина, кальциноз, SARS-CoV-2 COVID-19, фунизит, беременность, коронавирусная инфекция.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.  
**Для цитирования:** Волков АЕ, Рымашевский АН, Волошин ВВ, Тодоров СС, Канцурова МР. COVID-ассоциированный фунизит. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):107-110. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-107-110

## COVID-associated funisitis

A. E. Volkov, A. N. Rymashevsky, V. V. Voloshin, S. S. Todorov, M. R. Kantsurova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

**Abstract.** At 25 weeks of gestation, the patient suffered mild SARS-CoV-2 COVID-19 NCI. At 30+5 weeks of pregnancy, there was a significant increase in the echogenicity of the walls of the lesions in arteries and veins of the umbilical cord against the background of a pronounced oedema of Wharton's jelly. The pregnancy concluded at 34+2 weeks with the birth of a live premature male infant with an Apgar score of 7-7 points, weighing 2450g. Histological examination of the umbilical cord revealed sclerosis of the walls and ectasia of the lumen of veins and arteries, calcium salt deposits around the vascular adventitia. This feature of the umbilical cord is considered to be a sign of postcovid necrotic funisitis.

**Key words:** umbilical cord, calcification, SARS-CoV-2 COVID-19, funisitis, pregnancy, coronavirus infection.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Volkov AE, Rymashevsky AN, Voloshin VV, Todorov SS, Kantsurova MR. COVID-associated funisitis. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):107-110. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-107-110

### Введение

Фунизит – воспаление пуповины, для которого характерно наличие фетальных нейтрофилов. В зависимости от распространенности их инвазии выделяют стадии процесса. По мнению С.И. Kim et al. [1], в случае инфильтрации нейтрофилами стенки пупочной вены, говорят о 1 стадии (флебит) воспаления, при вовлечении в процесс стенок одной или обеих пупочных артерий с последующей инвазией в Вартонов студень или без нее – о 2 стадии (артериит). Наличие фетальных нейтрофилов и (или) клеточного мусора в концентрическом кольце вокруг одного из сосудов пуповины рассматривается в качестве признака некротического фунизита (НФ) (стадия 3) [1, 2].

По мнению большинства авторов, НФ является следствием внутриутробного инфицирования полимикробной этиологии, в значительной степени ассоциированный с хориамнионитом [3]. J. Guarner et al. рассматривают НФ прямым следствием сифилиса. Описаны другие патогенные инфекционные агенты, по мнению авторов, определяющих развитие фунизита: *Streptococcus pneumoniae*, *Actinomyces meyeri*, вагинальные дрожжи, возможно формирование НФ вследствие вирусного инфицирования [4, 5].

Последние годы в качестве «претендента» на включение в список участников TORCH-комплекса (Т – Toxoplasma, R – Rubella, С – Cytomegalovirus, Н – Herpes simplex virus) в группе «О» (other – прочие), как причины внутриутробного инфицирования рассматривается новая коронавирусная инфекция (НКИ) SARS-CoV-2 COVID-19 [6]. Вопросы влияния НКИ COVID-19 на фето-плацентарный комплекс в настоящее время, несмотря на большое количество исследований, во многом остаются без ответа, а выдвигаемые гипотезы – контраверсионны [7].

Влияние НКИ на ткани последа изучалось многими специалистами. Описаны как следствие вирусного заболевания варианты выявления вирусной экспрессии в образцах плацент, а также макрофагальных инфильтратов, интервиллитов, васкулитов, мальперфузии сосудов плаценты, тромбоза сосудов пуповины [8].

Большинство специалистов придерживается приоритетного мнения о развитии выраженной эндотелиальной сосудистой дисфункции при COVID-19. Вариантом проявления которой является феномен гиперкоагуляции с последующим тромбообразованием на фоне васкулита. Возможна кальцификация адвентиции сосудистой стенки, возникающая

из фибробластов, преобразованных в свою очередь в миофибробласты в сочетании с трансдифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток в остеогенные при воздействии различных кальцифицирующих факторов, вирусов, в частности [9].

Поводом для настоящей публикации явилось пренатальное обнаружение гиперэхогенной («кальцинированной») пуповины у беременной, реконвалесцента после НКИ SARS-CoV-2 COVID-19.

Описание и анализ данного клинического наблюдения проводился в условиях научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (НИИАП) ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

Скрининговая эхография в III триместре выполнялась на аппарате Voluson E10 (GE).

ПЦР-тест для определения наличия генетического материала (РНК) вируса в мазке со слизистой носоглотки производителя «Вектор Бест» проводился в лаборатории INVITRO. ПЦР исследования крови, назофарингеальных мазков, соскоба со слизистой щеки новорожденного на выявление цитомегаловирусной инфекции, вирусов типа 1/2 Herpes simplex, типа 4 Epstein-Barr, хламидий, уреаплазмы, микоплазмы хоминис, грибов рода *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae* выполнялись в условиях клинико-диагностической лаборатории НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Исследования проводили с помощью стандартной ПЦР, используя при этом коммерческие ПЦР-диагностические наборы производства АО «ДНК-технология», «ДиаЛат», «Литех» (Москва).

Морфологическое исследование материала (пуповины и плаценты) выполнялось в патологоанатомическом отделении морфологического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Кусочки пуповины и плаценты фиксировали в 10 % забуференном формалине в течение 48 часов с последующей проводкой в микроволновом гистопроцессоре закрытого типа LOGOS и заливкой в парафиновую среду «HistoMix», кассеты HistoSafe. Полученные парафиновые блоки подвергались резке на ротационном микротоме Leica RM 2125 с получением серийных срезов толщиной 2,0-3,0 мкм. Препараты окрашивались гематоксилином-эозином (обзорная методика) и пикрофуксином по Ван Гизону для оценки коллагеновых волокон и фиброза. Фоторегистрация проводилась с помощью микроскопа Leica DM 1000 с камерой ICC 50 E со встроенной платформой для визуализации (Германия).

Статистическая обработка не проводилась.

Первобеременная К., 22 лет. Соматически здорова, экстрагенитальными заболеваниями не страдала. На диспансерном учете по беременности числилась с 6 недель. Скрининговая эхография I и II триместров

патологии фето-плацентарного комплекса не выявила. По причине схваткообразных болей в гипогастриальной области в 34 недели гестации пациентка была госпитализирована в родильное отделение НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Из анамнеза установлено, что в 25 недель гестации пациентка перенесла НКИ COVID-19 в легкой форме. Диагноз НКИ был подтвержден с помощью ПЦР-теста. Пациентка предъявляла жалобы на заложенность носа, аносмию, головную боль. Гипертермии, изменений клинико-лабораторных показателей, патологических выделений из половых органов не было. Проводилась амбулаторная симптоматическая терапия, на фоне которой в течение трех дней жалобы были купированы. Диагностика, оценка степени тяжести и терапия НКИ COVID-19 проводились в соответствии с регламентом актуальных номенклатурных документов Минздрава России.

В сроке 30<sup>+5</sup> недель при скрининговой эхографии размеры плода соответствовали сроку беременности. Плацента – обычной формы, толщины, локализации и экоструктуры. Количество околоплодных вод – обычное. Пуповина имела «аномальный внешний вид». На фоне значительного отека Вартонова студня отмечалось выраженное повышение эхогенности стенок всех сосудов пуповины (рис. 1). При доплерографии аномальных включений в просвете сосудов пуповины не было, в режиме энергетического картирования определялось адекватное «заполнение» умбиликальных сосудов. Спектральный кровоток и его скоростные характеристики были обычными. При кардиотокографии (КТГ) регистрировался реактивный тип кривой.

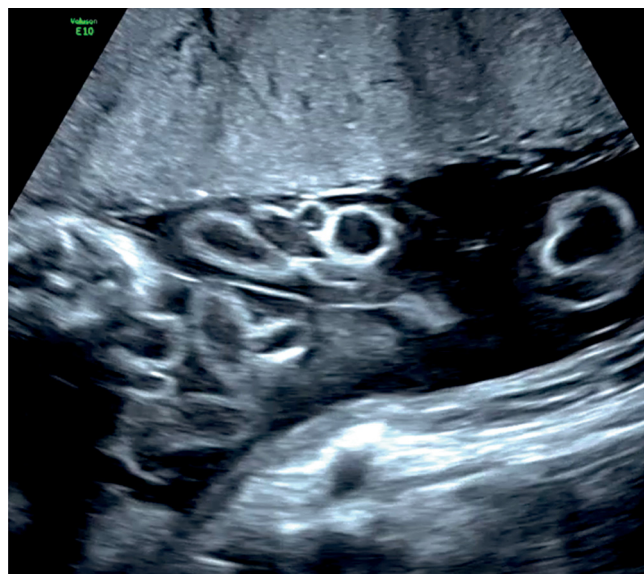


Рисунок 1. Эхограмма пуповины с кальцинозом сосудов (продольное сканирование).

Figure 1. Umbilical cord echogram with vascular calcification (longitudinal scan).

По данным эхографии сформулировано заключение: беременность 30<sup>+5</sup> недель, патологически высокая эхогенность стенок сосудов пуповины, отек Вартонова студня, вероятен неокклюзионный тромбоз. Учитывая отсутствие данных о дистрессе плода и нарушении маточно-плодово-плацентарной гемодинамики, была выбрана активно-выжидательная тактика ведения беременности.

В результате спонтанных преждевременных родов в сроке 34<sup>+2</sup> недели через естественные родовые пути, родился живой недоношенный мальчик массой 2280 г, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. Состояние новорожденного расценено, как соответствующее средней степени тяжести за счет гипорефлексии, снижения мышечного тонуса.

Плацента при осмотре была обычной формы и размеров. Пуповина длиной 56 см, на протяжении 10,0 см с отеком Вартонова студня. Прикрепление пуповины к плаценте – эксцентричное, количество сосудов – три (две артерии, одна вена). При пережатии пуповины после окончания ее пульсации сформировалось ятрогенное кровоизлияние.

Плацента овоидно-дисковидной формы, диаметром 18 см, толщиной 3,2 см, массой 380 г соответствовала вариантам нормы. Пуповина длиной 56,0 см, диаметром 1,2 см на расстоянии 27 см от места прикрепления к плаценте на протяжении 10,0 см была утолщена, от 2,5 до 3,0 см, красного цвета. На разрезе в этой зоне имело место утолщение стенок сосудов с венчиком из белесоватой ткани по периферии. Отмечалась имбибиция Вартонова студня кровью, объясняющая его красный цвет. Гистологическое исследование пуповины выявило на участке с ятрогенно сформированной гематомой неравномерную эктазию просветов сосудов с накоплением солей кальция вокруг их адвентиции на фоне утолщения и склероза

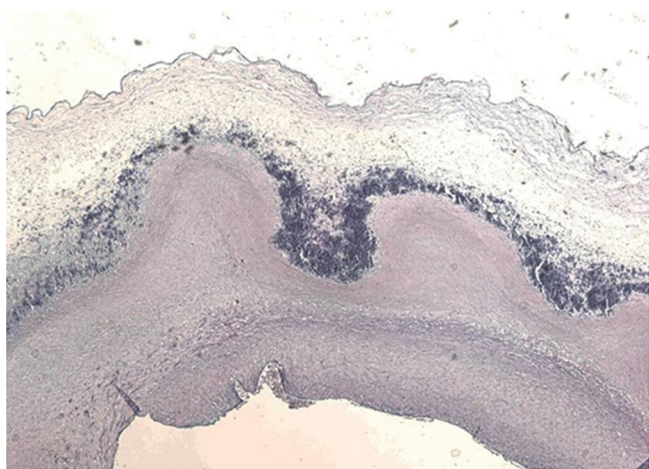


Рисунок 2. Микрофотография поперечного среза пуповины, окраска гематоксилином – эозином, х 250.

Figure 2. Micrograph of the umbilical cord cross section, stained with haematoxylin and eosin, x250.

стенок. Максимальная петрификация была вокруг вены (рис. 2). В Вартоновом студне – значительный отек. Обнаруженная петрификация вокруг сосудов пуповины на ограниченном отрезке при отсутствии воспалительной инфильтрации их стенок на всем протяжении свидетельствовала об имевшем место повреждении воспалительного генеза.

Накопление в Вартоновом желе пуповины некротизированного субстрата, инфильтрированного нейтрофилами, с высоким содержанием кальция как раз и отмечается при воспалительных процессах. Эвакуация данного «некротического мусора» вследствие особенностей строения пуповины (отсутствие макрофагов, а также гемо- и лимфо- микроциркуляторных сосудов) оказывается крайне затрудненной.

У новорожденного ранний неонатальный период был осложнен респираторным дистресс-синдромом, пневмонией, церебральной ишемией 1 ст., синдромом угнетения. Проведенное ПЦР исследование крови, нозофарингеальных мазков, соскоба со слизистой щеки ребенка исключило из списка вероятных «воспалительных агентов» цитомегаловирусную инфекцию, вирусы из семейства *Herpesviridae*, *Epstein-Barr*], хламидии, уреаплазмы вида *urealyticum*, микоплазмы хоминис, грибы рода *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*. РНК новой коронавирусной инфекции COVID-19 при ПЦР также обнаружено не было. Через 17 суток после родов в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой. В настоящее время ребенку 2 года, развитие соответствует возрастному нормативу.

### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение воспаления пуповины, вероятнее всего вызванное новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в период гестации 25 недель, является редким осложнением беременности. Установленная эндотелиальная сосудистая дисфункция с гиперкоагуляцией, тромбообразованием и кальцификацией адвентиции сосудистой стенки в нашем наблюдении возникла на ограниченном участке пуповины. Выполнение скрининговой эхографии в 30<sup>+5</sup> недель позволило установить признаки этой дисфункции в виде отека Вартонова студня спустя 5 недель после перенесенной НКИ. Эта особенность объясняет гиперэхогенность стенок сосудов пуповины при ультразвуковом сканировании, отмечаемой при некротическом фунизите.

### Заключение

Накопление в Вартоновом желе пуповины некротизированного субстрата, инфильтрированного нейтрофилами, с высоким содержанием кальция отмечается при воспалительных процессах. Эвакуация данного «некротического мусора» вследствие особенностей строения пуповины (отсутствие макрофагов, а также гемо- и лимфо- микроциркуляторных

сосудов) оказывается крайне затрудненной. Эта особенность объясняет гиперэхогенность стенок сосудов пуповины при ультразвуковом сканировании [10], отмечаемой при некротическом фунизите. Таким образом, принимая в качестве рабочей гипотезы точку зрения С. Navarro и W.A. Blanc [10], считаем, что описанный выше клинический случай кальциноза сосудов пуповины, развившийся после перенесенной в сроке гестации 25 недель НКИ SARS-CoV-2 COVID-19, свидетельствует о повреждении пуповины, возможно, обусловленным ковидным фунизитом.

### Литература / References

1. Kim CJ, Romero R, Chaemssithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal Obstetrics Gynecology*. 2015; 213 (4 Suppl): 29-52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040
2. Низяева НВ. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; (3): 180-188. [Nizjaeva NV. Histological criteria for inflammatory changes in the fetal membranes of the placenta and umbilical cord. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2018; (3): 180-188. (In Russian)] DOI: 10.17513/mjpf.12172
3. Coleman C, Carola DL, Sloane AJ, Lafferty MA, Roman A, Cruz Y, Solarin K, Aghai ZH. A comparison of Triple I classification with neonatal early-onset sepsis calculator recommendations in neonates born to mothers with clinical chorioamnionitis. *Journal of Perinatology*. 2020;40(9):1308-1314. DOI: 10.1038/s41372-020-0727-9. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32678316
4. Ouseph MM, Krigman H, He M. Streptococcus pneumoniae – an uncommon but noteworthy cause of intrauterine fetal demise and acute necrotizing funisitis. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2019; 38 (4): 352–358. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1587121>
5. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146
6. Волков АЕ, Рымашевский АН, Борщенко ИН. Пренатальные ассоциации с новой коронавирусной инфекцией SARSCoV-2 (COVID-19). Обзор литературы. *Пренатальная диагностика*. 2022;20(1):6-18. [Volkov AE, Rymashevsky AN, Borshenko IN. Prenatal associations with the new coronavirus infection SARSCoV-2 (COVID-19). Literature review. *Prenatal Diagnosis*. 2022;21(1):6-18. (In Russian)] DOI 10.21516/2413-1458-2022-21-1-6-18

7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020; 395 (10226): 809-815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3

8. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020; 154 (1): 23-32. DOI: 10.1101/2020/05/08/20093239

9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (2): 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

10. Navarro C, Blanc WA. Subacute necrotizing funisitis. A variant of cord inflammation with a high rate of perinatal infection. *The Journal of Pediatrics*. 1974; 85(5):689–697. DOI: 10.1016/S0022-3476 (74) 80521-4

### Сведения об авторах

Волков Андрей Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: +7(928)2793012; e-mail: avolkov@aanet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29; тел.: +7(918)5547898; e-mail: rymashevskyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Волошин Владимир Викторович, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: +7(863)2342423; e-mail: voloshinvv2006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Тодоров Сергей Сергеевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29; тел.: +7(863)2342423; e-mail: setodorov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8467-5606>

Канцурова Мария Руслановна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29; тел.: +7(918)5824211; e-mail: madlax\_san@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4916-8042>

### Author information

Andrey E. Volkov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(928)2793012; e-mail: avolkov@aanet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Med. Sci., Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(918)5547898; e-mail: rymashevskyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Vladimir V. Voloshin, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(863)2342423; e-mail: voloshinvv2006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Sergey S. Todorov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; Phone: +7(863)2342423; e-mail: setodorov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8467-5606>

Maria R. Kantsurova, Department Assistant, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(918)5824211; [madlax\\_san@mail.ru](mailto:madlax_san@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4916-8042>

Дата поступления 09.12.2022

Дата рецензирования 06.02.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 09 December 2022

Revision Received 06 February 2023

Accepted 14 February 2023

© ЗАХАРОВА Т. Г., ИСКРА И. П., ТУТЫНИНА О. В.

УДК 618.3-06:[618.214-003.92-06:618.5-089.888.61]

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-111-116

## Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарево сечение

Т. Г. Захарова, И. П. Искра, О. В. Тутынина

Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

**Резюме.** Учитывая высокую частоту родоразрешения путем операции кесарево сечение во всем мире, проблема беременности в рубце на матке (стеночной беременности) приобретает высокую актуальность. Это обусловлено трудностями диагностики и тяжестью осложнений данной патологии. В статье обобщены особенности клиники, даны современные подходы к лечению и другие аспекты тактики ведения женщин с такой патологией.

**Ключевые слова:** беременность, эктопическая беременность, рубец на матке, кесарево сечение, кровотечение.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Захарова ТГ, Искра ИП, Тутынина ОВ. Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарево сечение. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):111-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-111-116

## A clinical case of ectopic pregnancy in the uterine scar after caesarean section

T. G. Zakharova, I. P. Iskra, O. V. Tutinina

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

**Abstract.** Given the high occurrence of caesarean section deliveries worldwide, the problem of uterine scar pregnancy is of high relevance. This is due to the difficulty of diagnosis and the severity of complications of this pathology. This article summarises specific features of the clinical picture and gives modern approaches to diagnosis, treatment and other aspects of management of female patients with this pathology.

**Key words:** pregnancy, ectopic pregnancy, uterine scar, caesarean section, bleeding.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Zakharova TG, Iskra IP, Tutinina OV. A clinical case of ectopic pregnancy in the uterine scar after caesarean section. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):111-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-111-116

### Введение

Операция кесарево сечение (КС) на сегодняшний день одна из самых распространенных родоразрешающих операций в акушерстве. Ее частота составляет более 30 % от общего количества родов. При этом ВОЗ считает, что 10-15 % это оптимальная частота родоразрешения путем операции кесарево сечение, так как этот способ родоразрешения несет с собой как ближайшие, так и отдаленные осложнения [1, 2].

Наиболее грозным отдаленным осложнением является беременность в рубце на матке или по МКБ – X, так называемая стеночная беременность. Встречаемость такой патологии, по данным научной литературы, составляет от 1/1800 до 1/2200 беременностей. Время от операции КС до диагностики эктопической беременности в рубце на матке может составлять от 6 месяцев до нескольких лет. Срок беременности на момент диагностики этой патологии составляет минимум 5 недель, максимум 16 недель [4,6]. Патологическая имплантация плодного яйца в послеоперационный рубец на матке формирует особый вид эктопической или внематочной беременности (ВБ), который является причиной высокого уровня частоты органуносящих операций в акушерстве и материнской смертности.

Эктопическая беременность в рубце на матке создает высокий риск разрыва матки и сопровождается массивным кровотечением. По данным государственного фонда СЕМАСН (Конфиденциальные расследования материнского и детского здоровья), который курирует проблемы материнства в мире, материнская смертность при данной патологии составляет 191,3 на 100 тысяч, что в 12 раз превышает смертность при наиболее часто встречающемся виде ВБ – трубной беременности [6].

В данной работе представлен сложный клинический случай эктопической беременности в рубце после операции КС, а также анализ данных научной литературы по этой патологии. Цель работы познакомить врачей акушеров-гинекологов, а также врачей других специальностей со сложной в плане диагностики и тяжести исходов, беременностью в рубце на матке, учитывая большой процент родоразрешения путем операции кесарево сечение в России и повторных беременностей у женщин с рубцом на матке.

Анализ классификации внематочной беременности по МКБ – X, свидетельствует, что стеночная беременность относится к другим формам внематочной беременности:



О 00.0 – абдоминальная (брюшная) беременность  
О 00.1 – трубная беременность: (1) беременность в маточной трубе, (2) разрыв маточной трубы вследствие беременности, (3) трубный аборт,

О 00.2 – яичниковая беременность

О 00.8 – другие формы внематочной беременности (1) шеечная, (2) в роге матки, (3) интралигаментарная, (4) стеночная

О 00.9 – неутонченная внематочная беременность

Одна из наиболее трудно диагностируемых и опасных, в плане исходов, это стеночная беременность О 00.8 (4). На сегодняшний день недостаточно разработаны диагностические критерии, лечебные методики и даже, порой единая терминология при этой форме беременности. Беременность в рубце на матке еще называют эктопической беременностью низкой имплантации (ЭБНИ), иногда перешеечной беременностью. Не все практикующие врачи имеют необходимый уровень знаний и опыта, не все лечебные учреждения имеют должную оснащенность для своевременной диагностики данной беременности.

Следует отметить, что риск имплантации плодного яйца в рубце часто не зависит от числа КС и даже от техники выполнения операций. Так как это не влияет на частоту формирования, порой микроскопического, тканевого дефекта в области рубца и частоту аномальной нидации бластоцисты в этот дефект при последующей беременности. Однако мнения авторов по этому вопросу также не совпадают.

Первый случай беременности в рубце на матке был описан в 1978 году. С этого времени за 23 года, (до 2001 г.) было описано еще восемнадцать таких случаев. На сегодняшний день в научной литературе имеются данные уже о 100 случаев эктопической беременности в рубце на матке. Такой рост является

следствием увеличения частоты родоразрешения путем операции КС, увеличением частоты инфекций, передаваемых половым путем и связанных с этим хронических воспалительных заболеваний матки, увеличением частоты бесплодных браков и применения, в связи с этим, репродуктивных технологий, а также совершенствования методов диагностики и дифференциальной диагностики патологической имплантации плодного яйца [6,8,10].

В основе патогенеза эктопической беременности в рубце на матке лежит аномальная нидация и последующий рост плодного яйца в микроскопическое расхождение краев рубца, а так как ворсины хориона обладают инвазивным ростом, извлечь его полностью при элиминации плодного яйца из матки не представляется возможным.

*Предрасполагающими факторами стеночной беременности являются:*

- более одного КС в анамнезе, что способствуют увеличению площади рубцовой ткани;
- инфекционные осложнения после КС;
- КС во время беременности;
- родовое и раннее излитие околоплодных вод;
- затрудненное введение внутриматочной спирали, инструментальное расширение цервикального канала, выскабливание полости матки.

Анализ случаев эктопической беременности в рубце на матке свидетельствует, о том, что чаще она возникает, если КС произведено планово, до наступления родовой деятельности по поводу тазового предлежания плода. При этом большая толщина передней стенки в месте разреза на матке, при неразвернутом нижнем сегменте, не дает при заживлении, образоваться полноценному рубцу [1, 2, 11, 12].

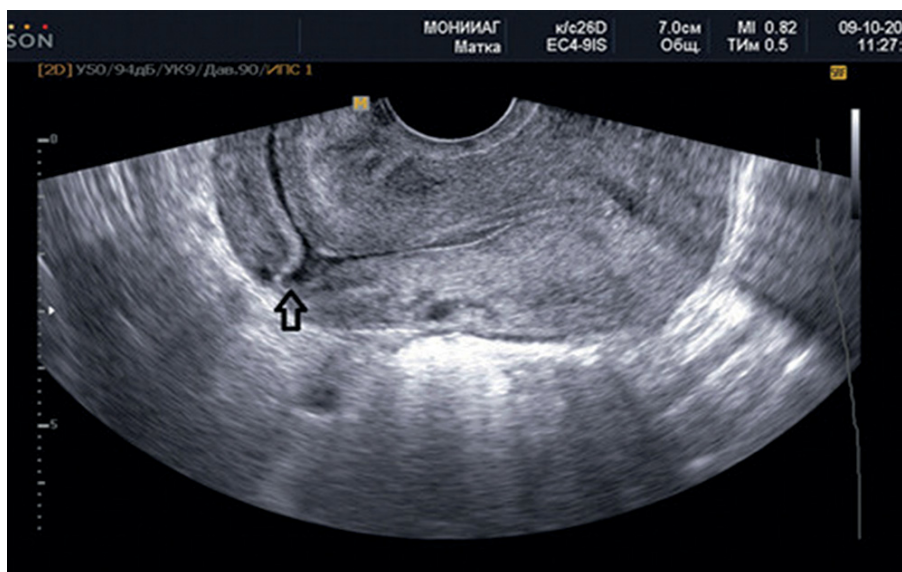


Рисунок 1. Трансвагинальная эхография матки. Плодное яйцо в микроскопическом расхождении рубца на матке.  
Figure 1. Transvaginal ultrasound of the uterus. The gestational sac is located in a microscopic separation in the uterine scar.

*При беременности  
в рубце на матке возможны два исхода:*

1-й – развитие беременности продолжается до жизнеспособности плода, так как рост плодного яйца идет в направлении полости матки. Но в этой ситуации очень высок процент другой патологии, а именно аномалии прикрепления плаценты ее истинное приращение;

2-й – рост плодного яйца прекращается, беременность прерывается, замершая беременность, или происходит разрыв матки по рубцу, сопровождаемое кровотечением чаще в первом триместре беременности.

*Ультразвуковые критерии  
беременности в рубце на матке*

Для эхограммы при беременности в рубце на матке характерно: при констатации беременности, плодного яйца в полости матки не обнаруживается; само яйцо и трофобласт располагается на уровне внутреннего зева и погружены в рубец; при исследовании, позволяющем оценить характер кровотока в сосудах плода, матки, пуповины и плаценты, определяется активный кровоток в трофобласте; регистрируется пустой цервикальный канал, что важно для дифференциальной диагностики с шеечной беременностью. Дифференциальная диагностика проводится, как правило, с маточной беременностью, прервавшейся маточной беременностью, шеечной беременностью. Ультразвуковое исследование (УЗИ) может быть подтверждено МРТ (магнитно-резонансная томография) в случае, если лечебное учреждение обладает такой возможностью [5,6,9].

*Клинический случай*

Женщина 32 лет, 14.12.2020 г обратилась в платную клинику для проведения УЗИ органов малого

таза, так как появились жалобы на периодические тянущие боли внизу живота. Срок беременности на момент исследования 5 недель и 6 дней. А 25.12.2020 г пациентка обратилась к участковому гинекологу, которая заподозрила наличие замершей беременности, повторила УЗИ, подтвердила данный диагноз и направила женщину в стационар.

На следующий день 26.12.2020 г. пациентка поступила в гинекологическое отделение районной больницы, где прошла обследование. Данная беременность пятая, две первых завершились КС, затем две замершие беременности в 7 и 8 недель. В день поступления проведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. В 20 часов того же дня больная покинула отделение. Но на следующий день 27.12.2020 г. вернулась в отделение с жалобами на продолжающееся кровотечение, выраженную общую слабость, познабливание и боли внизу живота. При УЗИ диагностирована гематометра и проведена повторная вакуум-аспирация. Состояние еще больше ухудшилось, усилились боли внизу живота и кровотечение из половых путей. 28.12.2020 г. больная сделала тест на беременность, он оказался положительным, она обратилась к заведующему отделением и была госпитализирована. 29.12.2020 г. проведена третья вакуум-аспирация, но состояние больной только ухудшалось, после этого была диагностирована беременность в рубце на матке и женщине предложено оперативное лечение в объеме ампутации матки, от чего она категорически отказалась. 30.12.2020 г. больная снова обратилась к заведующему отделением с просьбой перевести ее в другое лечебное учреждение, более высокого уровня. Однако, по мнению врачей, в этом не было необходимости и 31.12.2020 г. больная прооперирована, ей проведена метропластика. Выполнено

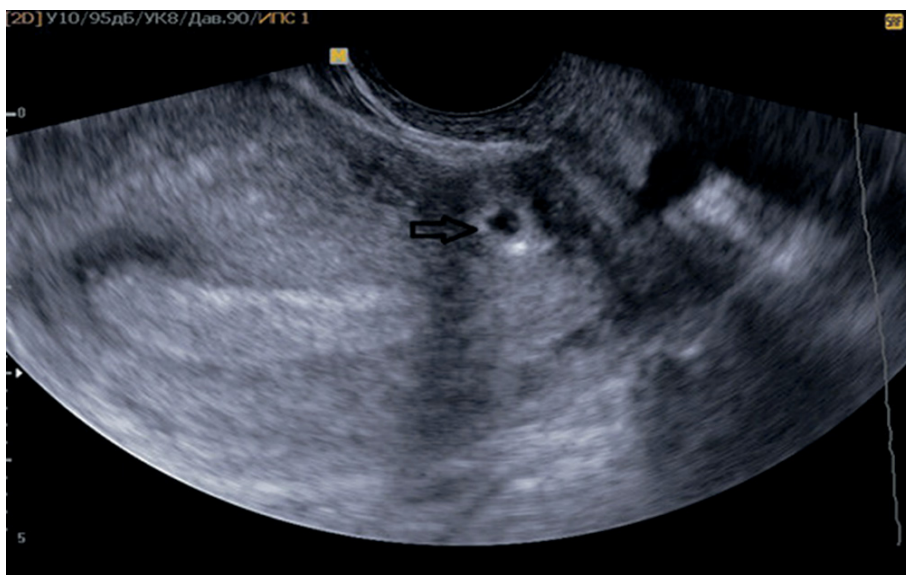


Рисунок 2. Трансвагинальная эхография матки. Плодное яйцо в рубце на матке на уровне внутреннего зева.  
Figure 2. Transvaginal ultrasound of the uterus. The gestational sac is located in the uterine scar at the level of the internal os.

полное удаление несостоятельного рубца, разделение спаек, прочность стенки матки достигнута за счет двух рядов швов. Удаленный материал отправлен на гистологическое исследование. Состояние больной не улучшалось, 03.01.2021 г. больная снова сделала тест на беременность, результат был положительным. Не смотря на это, пациентка была выписана домой 06.01.2021 г.

Жалобы у женщины оставались прежними, состояние не улучшалось, каждый день отмечалась гипертермия, боли в животе, кровотечение. 22.01.2021 г. кровотечение усилилось и машиной скорой помощи больная доставлена в гинекологическое отделение с диагнозом НМЦ (нарушение менструального цикла), анемия легкой степени. В течение двух дней женщина получала консервативное лечение (транексамовая кислота по 50 мг/мл и этинилэстрадиол + дезогестрел 0,03 мг + 0,15 мг) и была выписана домой. Состояние не улучшалось и 29.01.2021 г. пациентка самостоятельно обратилась в городскую клинику, более высокого уровня (ЛПУ III уровня) и 30.01.2021 г. прооперирована с диагнозом: эндометрит, пельвиоперитонит, несостоятельность послеоперационного шва на матке, гематомы послеоперационного шва. Операция проведена в объеме: экстирпация матки с трубами, санация, дренирование брюшной полости.

В настоящее время не разработаны протоколы ведения беременности в рубце на матке, так как каждый случай строго индивидуален и не похож на другой. Универсального метода лечения эктопической беременности в рубце на матке также нет. При этом тактика ведения определяется индивидуально с учетом клинических вариантов исхода данной беременности. Когда плод достиг жизнеспособности, родоразрешение осуществляется согласно клинической ситуации, если произошло прерывание в ранние сроки, сопровождающееся кровотечением и угрозой разрыва матки, то репродуктивные планы женщины не всегда возможно учесть. Однако и в том и в другом случае высок процент оргауноносящих операций.

Существующие на сегодняшний день методики лечения при беременности в рубце на матке можно разделить на хирургические, консервативные и комбинированные. Хирургические разделяются на радикальные и консервативные. Самый нежелательный для молодой женщины это радикальный хирургический метод – удаление матки. Гистерэктомия проводится при состоянии, угрожаемом жизни женщины при разрывах матки, массивном кровотечении, истинном вращении плаценты. Операция может быть выполнена лапаротомическим или лапароскопическим доступом и может дополняться двусторонним лигированием внутренних подвздошных артерий или эмболизацией маточных артерий в зависимости от

клинической ситуации, которая определяется состоянием женщины, объемом кровопотери, возможностями специалистов и оснащением клиники [4, 5, 6].

### Обсуждение

#### *Консервативный хирургический метод*

Данный метод предполагает элиминацию плодного яйца. Но удалить его полностью не представляется возможным. Ворсины хориона врастают в рубцовую ткань матки, а так как они обладают инвазивным ростом, продолжают функционировать. Кроме того, кюретаж полости матки, даже под контролем гистероскопии, может привести к разрыву матки. Удаление кюреткой плодного яйца или вакуум – экскохлеатором из необычного плодместилища, по статистике, более чем в 76 % случаев приводит к разрывам матки и массивным кровотечениям, а потому прибегать к нему нецелесообразно [3, 8, 9].

#### *Эндоваскулярные технологии*

В России эмболизация маточных артерий для лечения эктопической беременности в рубце на матке стала использоваться относительно недавно, а накопленный опыт в большинстве лечебных учреждений невелик. Эмболизация маточных артерий выполняется в специально оборудованной рентгеноперационной, под контролем ангиографического оборудования. Эндоваскулярная хирургия – наука относительно молодая, и на сегодняшний день такими операционными оборудованы лишь крупные специализированные сосудистые центры, количество которых во всем мире невелико, а в нашей стране исчисляется единицами.

Для лечения эктопической беременности в рубце на матке с применением эмболизации маточных артерий в качестве основного метода предложены следующие методики: эмболизация маточных артерий + тампонада шейки матки и нижнего сегмента матки баллонным катетером Фолея + инъекции метотрексата 1 мг/кг в сутки, эмболизация маточных артерий желатиновой губкой + выскабливание, эмболизация маточных артерий платиновыми спиралями + инъекции метотрексата. Кроме того, эмболизация маточных артерий может использоваться после неудачных попыток применения метотрексата и лигирования сосудов [3, 12]. Метод не имеет противопоказаний и позволяет сохранить детородную функцию.

#### *Хирургическое лечение*

##### *с иссечением плодместилища*

Иссечение плодместилища дает шанс сохранения матки, но необходимо владеть техникой его выполнения. Хирургическое удаление плодного яйца следует производить гистероскопическим доступом, либо лапароскопическим. Выбор метода зависит от локализации плодместилища. Для сохранения репродуктивной функции женщины рекомендуется

лапароскопически ассистированное вмешательство, а именно метропластика с полным иссечением рубца на матке, которая проводится по трехэтапной схеме:

1-й этап – лапароскопия, вскрытие пузырно-маточной складки, обнажение зоны рубца;

2-й этап – диафаноскопия, выявление локализации зоны несостоятельности рубца, гистероскопия;

3-й этап – лапароскопическая метропластика с применением маточного манипулятора под контролем хода нисходящих ветвей маточных сосудов, гармонического ультразвукового скальпеля, стандартного набора лапароскопического инструментария, включая зажим Маннэса KARL STORZ.

Однако следует заметить, что нет данных, подтверждающих, что такая пластика матки снижает риск развития стеночной беременности и риск разрыва рубца при последующей беременности.

#### *Консервативные методы лечения стеночной беременности*

Основная цель консервативных методов заключается в разрушение ткани трофобласта, которая обладает инвазивным ростом и может развиваться после удаления эмбриона. Чаще всего используется метотрексат. Он является антиметаболитным препаратом, который действует на активно пролиферирующие клетки при опухолевых процессах, в том числе на активно пролиферирующие клетки трофобласта и тормозит его рост. Механизм действия заключается в ингибировании фермента дигидрофолатредуктазы (DHFR), что в свою очередь вызывает истощение кофакторов, необходимых для синтеза ДНК и РНК. В первую очередь перед лечением необходимо исключить жизнедеятельность эмбриона. Определяется уровень ХГЧ для последующего контроля эффективности терапии. Противопоказания к терапии метотрексатом определяются на основании анамнестических данных, анализа крови, оценки функции почек и печени. Консервативное лечение беременности в рубце на матке возможно:

- наличие стабильной гемодинамики;
- отсутствие противопоказаний к терапии метотрексатом;
- концентрация ХГЧ в сыворотке крови  $\leq 5000$  мМЕ/мл;
- отсутствие сердечной деятельности плода;
- возможность динамического наблюдения за состоянием женщины и оказания неотложной хирургической помощи в случае разрыва матки и кровотечения.

Метотрексат можно вводить системно (перорально, внутримышечно, внутривенно) или путем прямой инъекции в плодное яйцо под контролем трансвагинального УЗИ или лапароскопически в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. Если ХГЧ снижается менее чем на 15 % за 4–7 дней,

необходимо повторить трансвагинальное УЗИ и ввести метотрексат повторно при наличии признаков беременности. Если ХГЧ снижается более чем на 15 % за 4–7 дней, исследование ХГЧ повторяют еженедельно до снижения уровня менее 15 МЕ/л. [6, 7].

#### **Заключение**

Клинический случай, представленный в данной работе, свидетельствует о трудностях диагностики и лечения беременности в рубце на матке после операции КС. Частота данной патологии увеличивается с увеличением частоты родоразрешения путем КС. Патологическая имплантация плодного яйца в рубец, является причиной разрыва матки и массивного кровотечения, приводит к необходимости у молодой женщины выполнять оргоаноуносящую операцию. Врачу акушеру-гинекологу, как и врачам других специальностей, необходимо обладать знаниями об этой патологии, что позволит ее своевременно диагностировать и выполнить необходимые мероприятия логистического и медицинского плана.

#### *Для своевременной диагностики необходимо*

1. Оценить анамнез: что предшествовало КС, условия его выполнения, осложнения после КС, последующие беременности (их исход), наличие в анамнезе внутриматочных манипуляций лечебных и диагностических.
2. Внимательно отнестись к жалобам больной с учетом этапа проведенной терапии.
3. При диагностике (подозрении) на беременность в рубце срочно перевести пациентку на третий уровень оказания лечебно-профилактической помощи по профилю акушерство и гинекология, где есть возможность применения цитостатиков, динамического наблюдения, круглосуточное контролирование уровня ХГЧ и др.
4. При наличии характерных жалоб, пациентки и подозрении на эктопическую, стеночную беременность, она должна быть госпитализирована бригадой скорой помощи в стационар III уровня. Не допускается самостоятельная транспортировка.
5. При наличии геморрагического шока, женщина должна быть госпитализирована в ближайший стационар хирургического профиля, медицинский персонал стационара должен быть уведомлен заранее о поступлении больной. Пациентка транспортируется в операционный блок, минуя приемное отделение.

#### **Литература / References**

1. Адамян ЛВ, Артымук НВ, Белокрыницкая ТЕ. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6

февраля 2017 г. N 15-4/10/2-729. Москва: 2019. 25с. [Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE. Ectopic (ectopic) pregnancy. Clinical guidelines (Treatment protocol). Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 6, 2017 N 15-4 / 10 / 2-729. Moscow: 2019. 25p. (In Russian)]

2. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Разработчики: Российское общество акушеров-гинекологов. Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. М.: 2021. 60с. Ectopic (ectopic) pregnancy. [Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Developers: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. Moscow. 2021. 60p. (In Russian)]

3. Давыдов АИ, Стрижаков АН, Подтетнев АД, Шахламова МН. Шеечная беременность: этиопатогенез, диагностика, методы органосберегающего лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(4):78-86. [Davydov AI, Strizhakov AN, Podtetenev AD, Shakhlamova MN. Cervical pregnancy: etiopathogenesis, diagnosis, methods of organ-saving treatment. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (4): 78-86. (In Russian)]

4. Давыдов АИ, Рубина ЕВ, Шахламова МН. Эндоскопическое лечение больных шеечной беременностью: методология и отдаленные результаты. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(5):16-21. [Davydov AI, Rubina EV, Shakhlamova MN. Endosurgical treatment of patients with cervical pregnancy: methodology and long-term results. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015; 14 (5): 16-21. (In Russian)]

5. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Рубина ЕВ. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2016;15(5):67-72. [Strizhakov AN, Davydov AI, Rubina EV. Pregnancy in the uterine scar after cesarean section. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2016;15(5):67-72. (In Russian)]

6. Филиппов ЕФ, Крутова ВА, Поморцев АВ. Внематочная (эктопическая) стеночная беременность. Учебно-методическое пособие для ординаторов и практических врачей. Краснодар: 2018. 49 с. [Filippov EF, Krutova VA, Pomortsev AV. Ectopic (ectopic) wall pregnancy. Study guide for residents and practitioners. Krasnodar: 2018. 49p. (In Russian)]

7. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Метотрексат (Methotrexate): инструкция, применение и формула. Ссылка активна на 15.12.2021 [Encyclopedia of Medicines and Pharmacy Assortment Products. Methotrexate: instruction, application and

formula. Accessed 15 December, 2021. [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_955.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_955.htm). (In Russian)]

8. Caesarean Scar. A Case Report. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2015;22(6S):S218-9 DOI: 10.1016/j.jmig.2015.08.776

9. Clinical practice guideline the diagnosis and management of ectopic pregnancy Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive: November 2014, Guideline No: 33 Revision date: November 2017.

10. Morgan-Ortiz F, Retes-Angulo B, Retes-Lapizco B. Ectopic Pregnancy Repeated in Caesarean Scar. A Case Report. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2015;22(6S):S218-9. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.08.776

11. Uludag SZ, Kutuk MS, Ak M, Ozgun MT, Dolanbay M, Aygen EM, et al. Comparison of systemic and local methotrexate treatments in cesarean scar pregnancies: time to change conventional treatment and follow-up protocols. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;(21);206:131-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.010

12. H u J, Tao X, Yin L, Shi Y. Successful conservative treatment of cervical pregnancy with uterine artery embolization followed by curettage: a report of 19 cases. *BJOG*. 2016;123(Suppl 3):97-102. DOI: 10.1111/1471-0528.14005

### Сведения об авторах

Захарова Татьяна Григорьевна, д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(923)2873521; e-mail: tania.zah2012@yandex.ru

Искра Ирина Петровна, к. м. н., заведующая Центральной Научной лабораторией Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(950)4099936; e-mail: voliira@mail.ru

Тутынина Ольга Васильевна, к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)5367600; e-mail: tutynina\_elya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4129-479X>

### Author information

Tatiana G. Zakharova, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Polyclinic Therapy, Family Medicine and a Healthy Lifestyle with a Postgraduate Education Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)2873521; e-mail: tania.zah2012@yandex.ru

Irina P. Iskra, Cand. of Med. Sci., Head of the Central Scientific Laboratory, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, P. Zheleznyak Street, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation; Phone: +7(950)4099936; e-mail: voliira@mail.ru

Olga V. Tutynina, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Department of outpatient therapy and family medicine with a course of postgraduate education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5367600; e-mail: tutynina\_elya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4129-479X>

Дата поступления 15.12.2021  
Дата рецензирования 20.01.2023  
Принята к печати 14.02.2023

Received 15 December 2021  
Revision Received 20 January 2023  
Accepted 14 February 2023