

Сибирское медицинское обозрение

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

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Siberian Medical Review

№ 3 (141), 2023





Сибирское медицинское обозрение

Май-июнь 2023 **3** (141)

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 № ФС77-85289 от 30 мая 2023 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, 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

Подписано в печать 23.06.2023 г. Дата выхода в свет 30.06.2023 г.

Формат 60×84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 204. 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 (Челябинск, 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 (Москва, 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. Самогосов (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. Д. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

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

Siberian Medical Review

SIX ISSUES A YEAR

Was founded in 1918



May-June 2023 **3** (141)

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 77-85289 dated May 30, 2023.

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 23.06.2023. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 204. 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 (Chelyabinsk, 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 (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

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

D. B. Nikiyuk (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

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Столбиков Ю. Ю., Матюшин Г. В., Протопопов А. В., Самохвалов Е. В.</i> Нарушения внутрисердечной проводимости после оперативного вмешательства на аортальном клапане	5
<i>Власов А. П., Салахов Е. К., Романов Д. А., Ситдииков И. И.</i> Применение прогностических шкал в оценке степени тяжести перитонита	12
<i>Голикова А. С., Шалин В. В., Вашуркина И. М., Дедкова Ю. К., Потапов А. В., Паркин П. Н., Богатырев Е. А., Малышева В. С.</i> Современные этиопатогенетические представления об анкилозирующем спондилите	19
<i>Бобылева М. А., Плаутина Е. В., Амалицкий В. Ю.</i> Некоторые аспекты влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на течение и исходы беременности	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Божкова С. А., Конев В. А., Гордина Е. М., Нетьлько Г. И., Анисимова Л. О., Ахмедов Б. Г., Легонькова О. А., Оганнисян. А. С.</i> Оригинальные полимерные гели как средство предупреждения имплантат - ассоциированного остеомиелита в эксперименте	34
<i>Филипенко Д. Е., Капустина Е. В., Васильева А. О., Ковалева Ж. В., Ямских А. А., Цих В. С., Винник Ю. Ю., Шестерня П. А.</i> Скрининг псориатического артрита: результаты пилотного проекта в Красноярском крае	43
<i>Гришкевич Н. Ю., Эверт Л. С., Бахшиева С. А., Костюченко Ю. Р.</i> Коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии	51
<i>Литвинова И. С., Коленчукова О. А., Терещенко С. Ю., Гвоздев И. И., Горбачева Н. Н.</i> Функциональная активность фагоцитов крови у детей с хеликобактериозом	60
<i>Резниченко Н. А., Румянцева З. С., Золото Е. В., Майлян Э. А., Лесниченко Д. А., Ефремова Н. В., Горбунов А. А.</i> Сывороточные уровни регуляторов метаболизма костной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков	66
<i>Балканов А. С., Розанов И. Д., Метелин В. Б., Глазков А. А., Джинджихадзе Р. С., Михайлов И. В., Василенко И. А.</i> Риск гиперкоагуляции в дооперационном периоде при опухолевой патологии головного мозга	71
<i>Ральченко И. В., Шилали С., Толстогузов С. Н.</i> Влияние метформина и инсулина на метаболические нарушения при аллоксановом диабете	78
<i>Перегаедова В. Н., Богомолова И. К.</i> Некоторые диагностические маркеры формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста	84
<i>Григорьян А.Ю., Бежин А. И., Панкрушева Т. А., Жилиева Л. В., Мишина Е. С., Чекмарева М. С.</i> Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия	93

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Шнякин П. Г., Руденко П. Г., Ботов А. В., Милехина И. Е., Усатова И. С., Путилин А. В.</i> Опыт ведения пациентов с бактериальными церебральными аневризмами на фоне инфекционного эндокардита	100
<i>Лубянский В. Г., Сероштанов В. В., Лубянская Т. Г.</i> Тактика при кровотечениях в просвет панкреатокишечного анастомоза после резекции поджелудочной железы	107
<i>Барановская Е. И., Малафеев И. А.</i> Беременность с приращением плаценты после вспомогательных репродуктивных технологий: два случая успешного лечения	112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Stolbikov Yu. Yu., Matyushin G. V., Protopopov A. V., Samokhvalov E. V.</i> Intracardiac conduction disturbances after surgical intervention on the aortic valve.....	5
<i>Vlasov A. P., Salakhov E. K., Romanov D. A., Sitdikov I. I.</i> Evaluation of peritonitis severity using prognostic scales.....	12
<i>Golikova A. S., Shalin V. V., Vashurkina I. M., Dedkova Yu. K., Potapov A. V., Parkin P. N., Bogatyrev E. A., Malysheva V. S.</i> Modern aetiopathogenetic ideas on ankylosing spondylitis.....	19
<i>Bobyleva M. A., Plautina E. V., Amalitskii V. Y.</i> Some aspects of the impact of preventive vaccination against COVID-19 on the course and outcome of pregnancy.....	27

ORIGINAL RESEARCH

<i>Bozhkova S. A., Konev V. A., Gordina E. M., Netyl'ko G. I., Anisimova L. O., Ahmedov A. B., Legonkova O. A., Ogannisyan A. S.</i> Original polymer gels as a means of preventing implant-associated osteomyelitis in an experiment.....	34
<i>Filipenko D. E., Kapustina E. V., Vasilieva A. O., Kovaleva Zh. V., Yamskikh A. A., Tsikh V. S., Vinnik Yu. Yu., Shesternya P. A.</i> Screening for psoriatic arthritis: results of a pilot project in Krasnoyarsk region.....	43
<i>Grishkevich N. Yu., Evert L. S., Bakhshieva S. A., Kostyuchenko Yu. R.</i> Comorbid associations of recurrent cephalgias in rural adolescents of Khakassia.....	51
<i>Litvinova I. S., Kolenchukova O. A., Tereshhenko S. Y., Gvozdev I. I., Gorbacheva N. N.</i> Functional activity of blood phagocytes in children with helicobacteriosis.....	60
<i>Reznichenko N. A., Rumyantseva Z. S., Zoloto E. V., Mailyan E. A., Lesnichenko D. A., Efremova N. V., Gorbunov A. A.</i> Serum levels of bone metabolism regulators in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls.....	66
<i>Balkanov A. S., Rozanov I. D., Metelin V. B., Glazkov A. A., Dzhindzhikhadze R. S., Mikhailov I. V., Vasilenko I. A.</i> The risk of hypercoagulation in patients with brain tumour in the preoperative period.....	71
<i>Ralchenko I. V., Shilali S., Tolstoquzov S. N.</i> The effect of metformin and insulin on metabolic disorders in alloxan diabetes.....	78
<i>Peregoedova V. N., Bogomolova I. K.</i> Some diagnostic markers of COVID-19 severity in preschool children.....	84
<i>Grigoryan A. Yu., Bezhin A. I., Pankrusheva T. A., Zhilyaeva L. V., Mishina E. S., Chekmareva M. S.</i> Experimental evaluation of the features in the course of the wound process using an original wound dressing.....	93

CASES FROM PRACTICE

<i>Shnyakin P. G., Rudenko P. G., Botov A. V., Milehina I. E., Usatova I. S., Putilin A. V.</i> Experience in management of patients with bacterial cerebral aneurysm against the background of infectious endocarditis.....	100
<i>Lubienskii V. G., Seroshtanov V. V., Lubienskaia T. G.</i> Tactics for bleeding into the lumen of the pancreatointestinal anastomosis after pancreatic resection.....	107
<i>Baranouskaya A. I., Malafeyev I. A.</i> Pregnancy with placenta accreta after assisted reproductive technology: two cases of successful treatment.....	112

Научные обзоры / Scientific reviews



© СТОЛБИКОВ Ю. Ю., МАТЮШИН Г. В., ПРОТОПОПОВ А. В., САМОХВАЛОВ Е. В.

УДК 616.126.52-089-06:616.12-008.318

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-5-11

Нарушения внутрисердечной проводимости после оперативного вмешательства на аортальном клапане

Ю. Ю. Столбиков¹, Г. В. Матюшин^{1,2}, А. В. Протопопов³, Е. В. Самохвалов⁴

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

²Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Традиционное хирургическое протезирование аортального клапана является «золотым стандартом» лечения пациентов с аортальным стенозом. Транскатетерная имплантация аортального клапана является альтернативным методом лечения таких пациентов. В статье рассматривается вопрос о нарушении проводимости у пациентов с пороками аортального клапана. Ввиду широкого распространения данного типа поражения клапанного аппарата сердца и высокого риска осложнений и летальности эта патология является актуальной проблемой современной кардиологии. Приведены данные ретроспективной оценки частоты и характера нарушения проведения, как при протезировании аортального клапана хирургическим методом, так и при транскатетерной имплантации аортального клапана. Наиболее частым осложнением после операции было нарушение ритма по типу атриовентрикулярной блокады II-III ст., в том числе требующая имплантации постоянного водителя ритма. Также нарушения проведения зависели от использования вида протеза, а блокады ножек пучка Гиса (БПВЛНПГ, БПНПГ, БЛНПГ) являлись независимым предиктором летальности.

Ключевые слова: аортальный клапан, аортальный стеноз, протезирование аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана, TAVI, нарушения ритма сердца, осложнения.

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

Для цитирования: Столбиков ЮЮ, Матюшин ГВ, Протопопов АВ, Самохвалов ЕВ. Нарушения внутрисердечной проводимости после оперативного вмешательства на аортальном клапане. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-5-11

Intracardiac conduction disturbances after surgical intervention on the aortic valve

Yu. Yu. Stolbikov¹, G. V. Matyushin^{1,2}, A. V. Protopopov³, E. V. Samokhvalov⁴

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

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Traditional surgical aortic valve replacement is the «gold standard» for the treatment of patients with aortic stenosis. Transcatheter aortic valve implantation is an alternative treatment for these patients. The article deals with the issue of conduction disorders in patients with aortic valve defects. Due to the wide distribution of this type of lesion of the valvular apparatus of the heart and the high risk of complications and mortality, this pathology is an urgent problem of modern cardiology. The data of a retrospective assessment of the frequency and nature of conduction disorders, both in surgical aortic valve replacement and in transcatheter aortic valve implantation, are presented. The most common complication after surgery was arrhythmia in the form of stage II-III atrioventricular block, including those requiring implantation of a permanent pacemaker. Also, conduction disorders depended on the type of prosthesis used, and bundle branch blockades (left anterior fascicular block, RBBB, LBBB) were an independent predictor of mortality.

Key words: aortic valve, aortic stenosis, aortic valve replacement, transcatheter aortic valve implantation, TAVI, cardiac arrhythmias, complications.

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

Citation: Stolbikov YuYu, Matyushin GV, Protopopov AV, Samokhvalov EV. Intracardiac conduction disturbances after surgical intervention on the aortic valve. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-5-11

Пороки аортального клапана, в том числе аортальный стеноз, в настоящее время занимает лидирующее место, как наиболее распространенное, первичное заболевание клапанов сердца, требующее оперативного вмешательства. В западных странах, учитывая прогрессивное старение населения, данная патология увеличивается в геометрической прогрессии [1,2,3]. Причиной возникновения данного порока может быть: врожденная патология, возрастные изменения дегенеративного характера, а также ревматическое поражение аортального клапана.

Клинические проявления (одышка при физической нагрузке, слабость, боль в груди) могут наблюдаться длительный период, вплоть до 20 лет, что неизбежно связано с прогрессирующим течением данного заболевания, характеризующимся неблагоприятным прогнозом, смерть при этой патологии составляет более 90% в течение нескольких лет от начала симптоматики [4].

Традиционная замена аортального клапана хирургическим методом является методом выбора в лечении пациентов с симптоматическим тяжелым аортальным

стенозом, позволяющая улучшить прогноз, повлиять на продолжительность и качество жизни [5,6].

Наиболее важным вопросом при хирургической замене аортального клапана является тип протеза искусственного клапана. В современных рекомендациях четко определены критерии выбора биологических и механических протезов. Показателем правильного выбора протеза является градиент давления на аортальном клапане и эффективная площадь отверстия, которая отражает гидродинамическую и функциональную характеристику искусственного протеза. Индекс эффективной площади отверстия менее $0,65 \text{ см}^2/\text{м}^2$, говорит о несоответствии выбранного протеза, тем самими увеличивает общую летальность. Поэтому предварительная оценка протезного несоответствия занимает основное место при протезировании аортального клапана. С целью улучшения исходов протезирования используют модифицированные модели протезов (клапаны с редуцированной манжетой, бескаркасные биологические клапаны, аллографты и т.д.), и различные хирургические технологии (супрааннулярная имплантация, пластика корня аорты) [7].

Пациенты с критическим аортальным стенозом, имеющие тяжелую коморбидную патологию, не являются кандидатами для хирургической замены клапана, а должны быть рассмотрены на предмет эндоваскулярного вмешательства [8, 9].

Современные эндоваскулярные клапанные протезы показали свою эффективность в различных рандомизированных исследованиях, выполненными ведущими клиниками Европы и США. Оперативное лечение осуществлялось через бедренные сосуды, артерию или вену в зависимости от того, в какую полость сердца нужно проникнуть [10]. Модели клапанов разделены на 2 основные группы в зависимости от техники имплантации: саморасширяющиеся/механически расширяемые (SEV) и протезы, расширяемые баллоном (BEV) [11].

При аортальных пороках нередко возникают нарушения ритма и проводимости, которые также могут приводить к усугублению состояния и синкопальным приступам. Считается, что тяжесть нарушений ритма тесно коррелирует с систолической дисфункцией миокарда и не зависит от этиологии клапанного стеноза и величины градиента. В отличие от хирургической замены клапана при транскатетерной замене аортального клапана (TAVR) отмечается большая частота новых нарушений сердечного ритма и нарушения проводимости, таких как атриовентрикулярная блокада (АВ) и блокада ножек пучка Гиса [12]. Так же стоит отметить, что имплантация кардиостимулятора наблюдается чаще при саморасширяющемся TAVR, примерно 7,8–20,3% [2,13, 14, 15, 16].

Основным нарушением ритма после имплантации TAVR является фибрилляция предсердий (ФП) [2, 17]. В крупном мета-анализе, объединившем 65 исследований (более 43 тысяч пациентов), были получены сведения о впервые возникшей фибрилляции предсердий после TAVR в 11% случае в стационаре и

14% через 12 месяцев наблюдения, что вероятнее всего связано с ишемией, кровоизлиянием, отеком или травмой во время или после процедуры и системной воспалительной реакцией. Так же было выявлено, что при хирургическом протезировании ФП возникает от 15 до 45% [18, 19, 20].

В большинстве исследований выявлены атриовентрикулярные блокады высокой степени и впервые возникшие блокады левой ножки пучка Гиса после TAVR, в последствии потребовавшие имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) [21, 22, 23, 24].

Ряд авторов считают, что межпредсердная блокада это предшественник ФП, инсульта и смерти в определенных клинических ситуациях [25, 26].

В систематическом обзоре, состоящим из 37 исследований, проводилась оценка предикторов, связанных с повышенным риском нарушения проводимости после TAVR и риском имплантации постоянной ЭКС.

В качестве возможных предикторов оценивались следующие факторы: возраст, пол (мужской), артериальная гипертензия, сахарный диабет, исходная частота сердечных сокращений, предшествовавшая операция на аортальном клапане, чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, ФП, блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), левая передняя фасцикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада, включая все три степени, исходная задержка межжелудочковой проводимости, изменение продолжительности QRS после TAVR, увеличение размера межжелудочковой перегородки, кальцификация правой и левой коронарных створок, тип используемого клапана, SEV по сравнению с BEV. Оценка предоперационного риска оценивалась по логистической шкале EuroSCORE или STS-PROM, АВ блокады после процедуры, размер клапана/кольца, глубина введения имплантата в желудочек, а также баллонная дилатация до и после TAVR [13].

Проводимые исследования были наблюдательными и включали более 71 тысячи пациентов. Нарушения проводимости после TAVR возникали в 22% случаев. Возрастной показатель участников был в пределах 76-84 года, женщины составляли 52%. В семи исследованиях авторы не оценивали предоперационный риск. [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Так же исследования были разделены по виду используемого протеза SEV в 17 или BEV в 9 соответственно исследованиях. В результате систематического анализа были выделены 54 различных предиктора, связанных с нарушением проведения после TAVR. Из наиболее значимых для прогноза заболевания были: возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета, блокада ветви правого пучка Гиса, наличие исходно АВ-блокады, развившаяся после процедуры блокада АВ-проведения, левая передняя фасцикулярная блокада, кальцификация путей оттока левого желудочка (левая коронарная артерия), саморасширяющийся клапан в сравнении с баллонным расширяющимся клапаном, размер клапана, предоперационная и послеоперационная баллонная дилатация, глубина имплантации протеза.

Итак, риск имплантации ЭКС после TAVR увеличился с возрастом, с наличием сахарного диабета и чаще у мужчин. Сопутствующая патология (артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких), а также чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не оказали никакого влияния на данные риски. Наличие БЛНПП и АВ блокады до имплантации TAVR до 82% увеличивали потребность в ЭКС. У пациентов с фибрилляцией предсердий, в сочетании с БЛНПП, не было продемонстрировано влияния этих нарушений ритма и проводимости на прогноз заболевания.

Наиболее достоверными предикторами в развитии нарушения проводимости оказался большой объем кальция, находящегося в выходном отделе левого желудочка, точнее ниже левой коронарной створки и некоронарной створки, глубина имплантации протеза, которая включает в себя размер клапана или кольца, баллонная дилатация до и после процедуры. Размер межжелудочковой перегородки, развитие АВ блокады после выполнения процедуры TAVR не оказались значимыми предикторами.

В крупном метаанализе К. С. Siontis et al. также выявлен ряд предикторов развития нарушения проводимости, такие как дефекты при раскрытии клапана, наличие фарфоровой аорты, а также подтверждены вышеуказанные показатели [35].

По данным крупных многоцентровых исследований и метаанализов этих исследований выявлено, что для уменьшения частоты риска имплантации постоянного ЭКС необходимо наличие оптимального размера клапана и его определение является ключевым в предоперационной подготовке. Несоответствие размеров клапана и кольца приведет к различным осложнениям после TAVR [36].

Очередным исследованием, доказывающим высокое бремя аритмий, явилось проспективное многоцентровое исследование, где пациентам после TAVR с клапанной системой S3 и развитием БЛНПП имплантировалась система Reveal ICM XT или LINQ (Medtronic, Миннеаполис, Миннесота). Считывание информации с устройств проводилось через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев наблюдения [37]. В результате оценивалась частота развития атриовентрикулярной блокады различной степени и частота аритмий, приведших к изменению лечения через 12 месяцев. У двух пациентов 1,9% возникла внезапная сердечная смерть. Из развившихся нарушений проводимости более 65% приходилось на БЛНПП как через 30 дней наблюдения, так и через 12 месяцев. Полное восстановление проводимости произошло у 27% пациентов через 30 дней и у 30% через 12 месяцев соответственно. У 10% пациентов развивалась брадиаритмия в течение месяца, что потребовало имплантации ЭКС. В 20% случаев возникали новые эпизоды ФП.

На сегодняшний день при TAVR используются, как указано выше, два вида клапанов. У пациентов с имплантируемыми SEV увеличиваются риски имплантации постоянного ЭКС, так как имеется разница в конструкции стента и силы, оказываемой стентом на проводящую ткань. Технологии не стоят на месте и

баллонрасширяющие клапаны представлены новым поколением S3, а саморасширяющие новой системой Evolut R. При сравнении данных систем в крупном метаанализе, включающем 12 381 пациента, Vlastra et al., выявили, что при BEV нового поколения реже возникает потребность в имплантации постоянного ЭКС по сравнению с SEV нового поколения (S3: 8,9% по сравнению с Evolut: 18,1%), объясняется тем, что у клапанов S3 более длинный каркас стента и как следствие уменьшение параклапанной утечки, отсюда и снижение частоты этого осложнения [13, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

В результате проведенных исследований и по данным метаанализов, можно сделать вывод, что основными нарушениями после имплантации TAVR по ЭКГ являются удлинение интервала PR, увеличение комплекса QRS, впервые возникшая БЛНПП. Данные нарушения были зарегистрированы у пациентов через 6 месяцев после эндоваскулярного протезирования аортального клапана (AoK) и имели закономерную динамику к улучшению через 12 месяцев. Несомненно, глубина имплантации клапана являлась одним из основных предикторов нарушения проводимости.

У больных с врожденной АВ блокадой в сочетании с межпредсердной блокадой выявлена большая частота развития ФП, ухудшающей межпредсердную проводимость [39]. Многие авторы считают, что наличие АВ блокады I степени сопоставимо с увеличением риска неблагоприятного исхода [25, 39] в определенных клинических состояниях (СН, острый коронарный синдром, стрессовая кардиомиопатия, ишемический инсульт) [25, 39, 40]. Данные выводы подтверждают наличие вышеуказанных нарушений в когорте пациентов перенесших TAVR.

Что касается хирургической замены аортального клапана, проводились ряд исследований, где так же регистрировались различные нарушения проводимости после оперативного лечения и изучались сроки возникновения данных нарушений [41]. Все оперативные вмешательства проводились в традиционных условиях (срединная стернотомия, искусственное кровообращение, гипотермия, остановка сердца). Из большой выборки пациентов, окончательно проанализированы 174 человека, подвергшиеся хирургическому лечению по замене AoK. Полученные результаты свидетельствуют о нескольких основных составляющих. Примерно у 10% пациентов встречалась AV-блокада, которая регрессировала спонтанно в послеоперационном периоде в течение 10-ти суток. БЛНПП, БПНПП регистрировались у 40% пациентов в послеоперационном периоде, и в 66% случаев наблюдалось спонтанное восстановление синусового ритма начиная с 12-х суток. У 21% пациентов развитие вышеуказанных блокад происходило в поздний послеоперационный период.

По мнению ряда авторов, имплантация постоянного ЭКС выполняется в первые 14 суток после хирургического протезирования AoK. Их оппоненты высказывают мнение об увеличении длительности наблюдения за такими больными, поскольку высоки шансы спонтанного восстановления ритма. П. Фогт с соавт.

Частота развития нарушений внутрисердечной проводимости после оперативного лечения на аортальном клапане эндоваскулярным методом TAVR и хирургической замены АК

Frequency of intracardiac conduction abnormalities after surgical treatment of the aortic valve by endovascular TAVR and surgical AC replacement

Нарушение проведения	TAVR	Протезирование AoK	Источник
ПБЛНПГ	6% - 29%	4%	30 исследований, 7792 пациента (12 исследований) и 42 927 пациентов (12 исследований) и 42 927 пациентов (21 исследование) ПЛНПГ и ПЭКС. Исследования FOUNDATION и MISSION (17, 37, 42)
ПБПНПГ	2,7% - 3,7%	2,5% - 3,6%	Данные 167 пациентов Сеульской больницы (41, 22, 43, 44)
ЖЭС/НЖЭ	10,4% - 12,3%	нет данных	(35, 46)
ФП/ТП	6,8% - 30,2%	3,1% - 19,2%	Исследования TRANSFORM. Метаанализ Vlastra et al. (2, 13, 19, 22, 37, 42, 44)
АВ блокада III ст. /ПЭКС.	9,1% - 25,9%	3,9% - 8,6%	924 пациента (256 с TAVR и 668 протезирование клапана). Данные обработки базы данных за 9 лет во Франции: 49 201 пациент с аортальным стенозом, прошедший TAVR. Метаанализ 41 исследования, включавшего 11 210 Сионтис (Siontis) и его коллеги (2, 13, 15, 22, 24, 35, 37, 41, 45)
АВ I ст	8% - 9,1%	6,8% - 23,1%	(2, 23, 41)
АВ II ст.	4,5% - 6,3%	5,7%	(41, 42)

Примечание: ПБЛНПГ- полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, ЖЭС- желудочковая экстрасистолия, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий, ТП -трепетания предсердий, АВ блокада – атриовентрикулярная блокада, ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор, () – источник литературы.

Note: CLBBB - complete left bundle branch block, CRBBB - complete right bundle branch block, VES - ventricular extrasystole, SVE - supraventricular extrasystole, AF - atrial fibrillation, AF - atrial flutter, AV block - atrioventricular block, PPM - permanent pacemaker, () - literature source.

продемонстрировали снижение частоты зависимости от кардиостимулятора через определенный промежуток времени и эти показатели составили 92%, 80%, 49,4% и 32,3% через 1, 2, 4 и 5 лет соответственно. Возникновение новых БЛНПГ и БПНПГ после хирургической замены аортального клапана имеют диагностическую ценность, поскольку приводят к снижению и потере желудочковой синхронности и ухудшают функции желудочков в дальнейшем периоде [42, 43, 44, 45, 46].

Сравнительные данные по частоте развития нарушений внутрисердечной проводимости после операции хирургическим и эндоваскулярным методом представлены в таблице.

На сегодняшний день нет четких данных о взаимосвязи формирования нарушения проводимости у пациентов после TAVR, по сравнению с хирургическим протезированием аортального клапана, и развитием первичных конечных точек (смерть от всех причин или инвалидизирующий инсульт), что чрезвычайно важно в отношении прогноза и требует проведения дальнейших исследований.

Литература / References

1. Сокольская МА, Шварц ВА, Испирян АЮ, Петросян АД, Пасхалов ИД, Абгарян АА, Александрова МЛ, Бокерия ОЛ, Бокерия ЛА. Предикторы развития

послеоперационной фибрилляции предсердий после протезирования аортального клапана у пациентов с аортальной недостаточностью. *Annaly Aritmologii.* 2020;17 (4):220-231. [Sokolskaya MA, Schwartz VA, Ispiryan AYU, Petrosyan AD, Paskhalov ID, Abgaryan AA, Aleksandrova ML, Bokeria OL, Bokeria LA. Predictors of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement in patients with aortic insufficiency. *Annaly Aritmologii.* 2020;17(4):220-231. (In Russian)] DOI: 10.15275

2. Manuel AM, Almeida J, Guerreiro C, Dias T, Barbosa A, Teixeira P, Ribeiro J, Dias A, Caeiro D, Fonseca M, Teixeira M, Oliveira M, Gonçalves H, Primo J, Rodrigues A, Gama V, Braga P, Fontes-Carvalho R. The effects of transcatheter aortic valve implantation on cardiac electrical properties. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2020;39(8):431-440. English, Portuguese. DOI: 10.1016/j.repc.2020.02.011

3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal.* 2017;38(36):2739-2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391

4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):1159-1195. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503
5. Lam KY, Timmermans N, Akca F, Tan E, Verberkmoes NJ, de Kort K, Soliman-Hamad M, van Straten AHM. Recovery of conduction disorders after sutureless aortic valve replacement. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2021;32(5):703-710. DOI: 10.1093/icvts/ivaa335
6. Nazif TM, Chen S, George I, Dizon JM, Hahn RT, Crowley A, Alu MC, Babaliaros V, Thourani VH, Herrmann HC, Smalling RW, Brown DL, Mack MJ, Kapadia S, Makkar R, Webb JG, Leon MB, Kodali SK. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *European Heart Journal*. 2019;40(27):2218-2227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz227
7. Белов ЮВ, Салагаев ГИ, Лысенко АВ, Леднев П.В. Протезирование аортального клапана. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(11):56-59. [Belov IuV, Salagaev GI, Lysenko AV, Lednev PV. How do I do it: aortic valve replacement. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(11):56-59. (In Russian)] DOI:10.17116/hirurgia20171156-59
8. Stankowski T, Mangner N, Linke A, Aboul-Hassan SS, Gąsior T, Muehle A, Herwig V, Harnath A, Salem M, Szłapka M, Grimmig O, Just S, Fritzsche D, Perek B. Cardiac conduction abnormalities in patients with degenerated bioprostheses undergoing transcatheter aortic valve-in-valve implantations and their impact on long-term outcomes. *International Journal of Cardiology*. 2021;(330):16-22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.02.029
9. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, Alfieri O, Agewall S, Ahlsson A, Barbato E, Bueno H, Collet JP, Coman IM, Czerny M, Delgado V, Fitzsimons D, Folliguet T, Gaemperli O, Habib G, Harringer W, Haude M, Hindricks G, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, McDonagh TA, Piepoli MF, Pierard LA, Ponikowski P, Rosano GMC, Ruschitzka F, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stepinska J, Tarantini G, Tchétché D, Aboyans V. Corrigendum to '2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017;52(4):616-664. DOI: 10.1093/ejcts/ezx363
10. Нуртуган МН, Мусалим ИК. Транскатетерное эндоваскулярное (внутрисосудистое) протезирование аортального клапана. *Аллея науки*. 2021;11(62):488-493. [Nurtugan MN, Musalim IK. Transcatheter endovascular (intravascular) aortic valve replacement. *Alley of Science*. 2021;11(62):488-493. (In Russian)]
11. Vicent L, Fernández-Cordón C, Nombela-Franco L, Escobar-Robledo LA, Ayesta A, Ariza Solé A, Gómez-Doblas JJ, Bernal E, Tirado-Conte G, Cobiella J, González-Saldivar H, López-Otero D, Díez-Villanueva P, Sarnago F, Armario X, Bayés-de-Luna A, Martínez-Sellés M; Baseline Interatrial Block and Transcatheter Aortic Valve Implantation (BIT) Registry Investigators. Baseline ECG and Prognosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Role of Interatrial Block. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(22):017. DOI: 10.1161/JAHA.120.017624
12. Seto AH, Kern MJ. Every TAVR deserves a cardiac implantable electronic device specialist. *Catheterization and Cardiovascular Interventions : Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2019;93(3):200-201. DOI: 10.1002/ccd.28000
13. Mahajan S, Gupta R, Malik AH, Mahajan P, Aedma SK, Aronow WS, Mehta SS, Lakkireddy DR. Predictors of permanent pacemaker insertion after TAVR: A systematic review and updated meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(5):1411-1420. DOI: 10.1111/jce.14986
14. Vlastra W, Chandrasekhar J, Muñoz-Garcia AJ, Tchétché D, de Brito FS Jr, Barbanti M, Kornowski R, Latib A, D'Onofrio A, Ribichini F, Baan J, Tijssen JGP, Trillo-Nouche R, Dumonteil N, Abizaid A, Sartori S, D'Errigo P, Tarantini G, Lunardi M, Orvin K, Pagnesi M, Del Valle R, Modine T, Dangas G, Mehran R, Piek JJ, Delewi R. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *European Heart Journal*. 2019;40(5):456-465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy805
15. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(21):2492-2516. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.595
16. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodés-Cabau J. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: Current status and future perspectives. *Circulation*. 2017;136(11):1049-1069. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028352
17. Siontis GCM, Praz F, Lanz J, Vollenbroich R, Roten L, Stortecky S, Räber L, Windecker S, Pilgrim T. New-onset arrhythmias following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. 2018;104(14):1208-1215. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312310
18. Jørgensen TH, Thyregod HG, Tarp JB, Svendsen JH, Søndergaard L. Temporal changes of new-onset atrial fibrillation in patients randomized to surgical or transcatheter aortic valve replacement. *International Journal of Cardiology*. 2017; (234):16-21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.098

19. Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, Ribeiro J, Gama V, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R. Impaired left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement independently of left atrial size. *Revista Española de Cardiología (English edition)*. 2018;71(6):466-476. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2017.10.005
20. Almeida JG, Ferreira SM, Fonseca P, Dias T, Guerreiro C, Barbosa AR, Teixeira P, Carvalho M, Ferreira W, Ferreira ND, Oliveira M, Gonçalves H, Braga P, Ribeiro J, Primo J, Ribeiro VG. Association between implantation depth assessed by computed tomography and new-onset conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017;11(5):332-337. DOI: 10.1016/j.jcct.2017.08.003
21. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
22. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB Jr, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3
23. Manoharan G, Van Mieghem NM, Windecker S, Bosmans J, Bleiziffer S, Modine T, Linke A, Scholtz W, Chevalier B, Gooley R, Zeng C, Oh JK, Grube E. 1-Year Outcomes With the Evolut R Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: From the International FORWARD Study. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2018;11(22):2326-2334. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.07.032
24. van Gils L, Tchetché D, Lhermusier T, Abawi M, Dumonteil N, Rodriguez Olivares R, Molina-Martin de Nicolas J, Stella PR, Carrié D, De Jaegere PP, Van Mieghem NM. Transcatheter Heart Valve Selection and Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Pre-Existent Right Bundle Branch Block. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):005-028. DOI: 10.1161/JAHA.116.005028
25. Martín-Demiguel I, Núñez-Gil I, Pérez-Castellanos A, Vedia O, Uribarri A, Durán-Cambra A, Martín-García A, Corbí-Pascual M, Guillén Marzo M, Martínez-Sellés M. Prevalence and Significance of Interatrial Block in Takotsubo Syndrome (from the RETAKO Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(12):2039-2043. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.03.028
26. Alexander B, Sadiq F, Azimi K, Glover B, Antiperovitch P, Hopman WM, Jaff Z, Baranchuk A. Reverse atrial electrical remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *Journal of Electrocardiology*. 2017;50(5):610-614. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.04.015
27. Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, Jabbour RJ, Regazzoli D, Ancona MB, Tanaka A, Mitomo S, Garducci S, Montalto C, Pagnesi M, Giannini F, Giglio M, Montorfano M, Chieffo A, Rodès-Cabau J, Monaco F, Paglino G, Della Bella P, Colombo A, Latib A. Predictors of advanced conduction disturbances requiring a late (≥ 48 H) permanent pacemaker following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2018;11(15):1519-1526. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.06.014
28. De-Torres-Alba F, Kaleschke G, Vormbrock J, Orwat S, Radke R, Feurle M, Diller GP, Reinecke H, Baumgartner H. Delayed pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with a new-generation balloon expandable valve: Should we monitor longer? *International Journal of Cardiology*. 2018;(273):56-62. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.131
29. Tichelbäcker T, Bergau L, Puls M, Friede T, Mütze T, Maier LS, Frey N, Hasenfuß G, Zabel M, Jacobshagen C, Sossalla S. Insights into permanent pacemaker implantation following TAVR in a real-world cohort. *PLOS ONE*. 2018;13(10):204-503. DOI: 10.1371/journal.pone.0204503
30. Mauri V, Deuschl F, Frohn T, Schofer N, Linder M, Kuhn E, Schaefer A, Rudolph V, Madershahian N, Conradi L, Rudolph TK, Schäfer U. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. *Journal of Clinical and Experimental Research in Cardiology*. 2018;107(8):688-697. DOI: 10.1007/s00392-018-1235-1
31. Kaneko H, Hoelschermann F, Seifert M, Tambor G, Okamoto M, Moeller V, Neuss M, Butter C. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using Medtronic new generation self-expanding CoreValve Evolut R. *Heart and Vessels*. 2019;34(2):360-367. DOI: 10.1007/s00380-018-1236-z
32. Pollari F, Großmann I, Vogt F, Kalisnik JM, Cuomo M, Schwab J, Fischlein T, Pfeiffer S. Risk factors for atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation: a single-centre analysis including assessment of aortic calcifications and follow-up. *Europace*. 2019;21(5):787-795. DOI: 10.1093/europace/euy316
33. Du F, Zhu Q, Jiang J, Chen H, Liu X, Wang J. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement: observation of a Chinese population. *Cardiology Journal*. 2020;145(1):27-34. DOI: 10.1159/000502792
34. Bisson A, Bodin A, Herbert J, Lacour T, Saint Etienne C, Pierre B, Clementy N, Deharo P, Babuty D, Fauchier L. Pacemaker implantation after balloon- or self-expandable transcatheter aortic valve replacement

in patients with aortic stenosis. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(9):015-86. DOI: 10.1161/JAHA.120.015896

35. Barbanti M. Early outcomes of the evolut R transcatheter aortic valve: a new technology between achieved goals and desirable improvements. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2017;10(3):283-285. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.12.029

36. Vlastra W, Chandrasekhar J, Muñoz-García AJ, Tchétché D, de Brito FS Jr, Barbanti M, Kornowski R, Latib A, D'Onofrio A, Ribichini F, Baan J, Tijssen JGP, Trillo-Nouche R, Dumonteil N, Abizaid A, Sartori S, D'Errigo P, Tarantini G, Lunardi M, Orvin K, Pagnesi M, Del Valle R, Modine T, Dangas G, Mehran R, Piek JJ, Delewi R. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *European Heart Journal*. 2019;40(5):456-465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy805

37. Muntané-Carol G, Nombela-Franco L, Serra V, Urena M, Amat-Santos I, Vilalta V, Chamandi C, Lhermusier T, Veiga-Fernandez G, Kleiman N, Canadas-Godoy V, Francisco-Pascual J, Himbert D, Castrodeza J, Fernandez-Nofrerias E, Baudinaud P, Mondoly P, Campelo-Parada F, De la Torre Hernandez JM, Pelletier-Beaumont E, Philippon F, Rodés-Cabau J. Late arrhythmias in patients with new-onset persistent left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement using a balloon-expandable valve. *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1733-1740. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.05.031

38. Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Escobar-Robledo LA, Aboal J, Alcobero L, Guerrero C, Ariza-Segovia I, Hernández de Benito A, Vilardell P, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2018;51(1):1-7. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.026

39. Bruña V, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ, Pérez-Guillem B, Vicent L, Díez-Delhoyo F, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Juárez M, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A, Baranchuk A, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Prognostic of interatrial block after an acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiology Journal*. 2019;142(2):109-115. DOI: 10.1159/000499501

40. Baturova MA, Lindgren A, Shubik YV, Carlson J, Platonov PG. Interatrial block in prediction of all-cause mortality after first-ever ischemic stroke. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):37. DOI: 10.1186/s12872-019-1015-5

41. Sohn SH, Kim KH, Kang Y, Kim JS, Choi JW. Recovery From Conduction Abnormalities After Aortic Valve Replacement Using Edwards Intuity. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021;112(4):1356-1362. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.036

42. Coti I, Schukro C, Drevinja F, Haberl T, Kaidar A, Kocher A, Laufer G, Andreas M. Conduction disturbances

following surgical aortic valve replacement with a rapid-deployment bioprosthesis *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;162(3):803-811. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.01.083

43. Mogilansky C, Balan R, Deutsch C, Czesla M, Massoudy P. New postoperative conduction abnormalities after the implantation of a rapid-deployment aortic valve prosthesis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;28(4):581-586. DOI: 10.1093/icvts/ivy307

44. Herry M, Laghnam D, Touboul O, Nguyen LS, Estagnasié P, Brusset A, Squara P. Pacemaker implantation after aortic valve replacement: rapid-deployment Intuity compared to conventional bioprostheses. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;58(2):335-342. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa068

45. Andreas M, Coti I, Rosenhek R, Shabanian S, Mahr S, Uyanik-Uenal K, Wiedemann D, Binder T, Kocher A, Laufer G. Intermediate-term outcome of 500 consecutive rapid-deployment surgical aortic valve procedures. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;55(3):527-533. DOI: 10.1093/ejcts/ezy273

46. Sohn SH, Hwang HY. Permanent pacemaker implantation is never a benign complication after aortic valve replacement. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(33):4080-4081. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.107

Сведения об авторах

Столбиков Юрий Юрьевич, врач - кардиолог, Красноярская краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 А; тел.: +7(391)2280947; e-mail: stolbikov1989@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7145-7767>

Матюшин Геннадий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярская краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 А; тел.: +7(391)2926157; e-mail: matyushin1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0150-6092>

Протопопов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, ректор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201395; e-mail: rector@krasgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5387-6944>

Самохвалов Евгений Владимирович, заведующий кардиологическим отделением №4, Красноярская краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 А; тел.: +7(391)2280947; e-mail: samokhvalov@medgorod.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1541-011X>

Author information

Yuri Y. Stolbikov, Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; Address: 3 A Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280947; e-mail: stolbikov1989@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7145-7767>

Gennady V. Matyushin, Head of the Department, Dr. Med. Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Address: 3 A, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2926157; e-mail: matyushin1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0150-6092>

Alexey V. Protopopov, Dr. Med. Sci., Professor, Rector, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Address: 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201395; e-mail: rector@krasgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5387-6944>

Eygeny V. Samokhvalov, Head of Cardiology Department № 4, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; Address: 3 A Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280947; e-mail: samokhvalov@medgorod.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1541-011X>

Дата поступления: 05.07.2022

Дата рецензирования: 19.01.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 05 July 2022

Revision Received 19 January 2023

Accepted 25 May 2023

© ВЛАСОВ А. П., САЛАХОВ Е. К., РОМАНОВ Д. А., СИТДИКОВ И. И.

УДК 616.381-002-036.8-089.85.193

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-12-18

Применение прогностических шкал в оценке степени тяжести перитонита

А. П. Власов¹, Е. К. Салахов², Д. А. Романов¹, И. И. Ситдииков¹

¹Мордовский государственный медицинский институт имени Н.П. Огарева, Саранск 430032, Российская Федерация

²Менделеевская ЦРБ, Менделеевск 423650, Российская Федерация

Резюме. Проведен обзор литературы, посвященный вопросам прогнозирования тяжести перитонита. Обзор проведен по следующим базам данных: Pub Med, Scopus за период с 2009 года по 2021 год по следующим ключевым словам: распространенный перитонит, санация брюшной полости, прогностическая шкала, лапароскопия, лапаротомия. Ранняя прогностическая оценка тяжести распространенного перитонита во многом определяет хирургическую тактику, а также позволяет предсказать течение и исход заболевания. В статье рассматриваются наиболее распространенные шкалы оценки тяжести перитонита, анализируются их преимущества и недостатки, возможности применения. Описывается собственная шкала, которая на основании показателей оксидативного стресса и маркеров воспаления позволяет оценить необходимость лапароскопической санации брюшной полости при распространенном перитоните и спрогнозировать ее эффективность. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки информативности прогностических шкал оценки тяжести перитонита при различных способах санации брюшной полости.

Ключевые слова: распространенный перитонит, санация брюшной полости, прогностическая шкала, лапароскопия, лапаротомия.

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

Для цитирования: Власов АП, Салахов ЕК, Романов ДА, Ситдииков ИИ. Применение прогностических шкал в оценке степени тяжести перитонита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):12-18. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-12-18

Evaluation of peritonitis severity using prognostic scales

A. P. Vlasov¹, E. K. Salakhov², D.A. Romanov¹, I.I. Sitdikov¹

¹Mordovia State Medical Institute named after N.P. Ogareva, Saransk 430032, Russian Federation

²Mendeleev Central District Hospital, Mendeleevsk 423650, Russian Federation

Abstract. A literature review was conducted on the issues of peritonitis severity prediction. The review was conducted using the following databases: PubMed, Scopus for the period from 2009 to 2021 using the following key words: common peritonitis, abdominal sanitation, prognostic scale, laparoscopy, laparotomy. Early prognostic assessment of the severity of advanced peritonitis largely determines the surgical tactics of treatment, and also makes it possible to predict the course and outcome of the disease. The article discusses the most common scales for assessing the severity of peritonitis, analyses their advantages and disadvantages, and the possibilities of application. It describes its own scale, which, based on indicators of oxidative stress and markers of inflammation, allows us to assess the need for laparoscopic sanitation of the abdominal cavity with advanced peritonitis and predict its efficacy. Further research is needed to assess the information content of prognostic scales for assessing the severity of peritonitis with various methods of abdominal cavity sanitation.

Key words: advanced peritonitis, sanitation of the abdominal cavity, prognostic scale, laparoscopy, laparotomy.

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

Citation: Vlasov AP, Salakhov EK, Romanov DA, Sitdikov II. Evaluation of peritonitis severity using prognostic scales. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):12-18. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-12-18

В настоящее время, несмотря на все достижения современной медицины, лечение пациентов с распространенным перитонитом по-прежнему остается актуальной клинической задачей. Известно, что эффективность лечения пациентов на 80% определяется оптимальной хирургической тактикой, в том числе своевременной и полноценной санацией брюшной полости, и только на 20% зависит от антибактериальной и интенсивной терапии [1]. Однако до сих пор выбор тактики хирургического лечения распространенного перитонита остается дискуссионным вопросом.

У большинства пациентов в послеоперационном периоде выполняется механическая санация брюшной полости посредством повторных программных релапаротомий, нуждаемость в которых устанавливается во время первой операции на основе оценки тяжести инфекционно-воспалительного процесса [2]. При неблагоприятном течении перитонита

в экстренном порядке проводится релапаротомия «по требованию». Однако, даже при активном лечении с применением санаций брюшной полости, летальность от перитонита находится на уровне 10-20% и не имеет тенденции к снижению [3,4]. К тому же, повторные санации брюшной полости стандартным открытым доступом травматичны и в ряде случаев сопровождаются развитием осложнений, в частности, формированием кишечных свищей [3].

В последние годы в качестве альтернативного метода санации брюшной полости после первичного хирургического вмешательства применяется лапароскопический метод, который является менее инвазивным, сопровождается меньшим числом осложнений, более ранней активизацией и реабилитацией больных после операции, а также обеспечивает лучший косметический эффект [5,6]. К недостаткам лапароскопии относят трудности адекватной санации при обшир-

ном поражении брюшной полости и ограниченность обзора, особенно при наличии вздутия кишечника [7]. К тому же показания и противопоказания к проведению хирургического вмешательства путем лапароскопии требуют уточнения. Поэтому пока лапароскопический способ как отдельный метод хирургического лечения распространенного перитонита не имеет широкого распространения, хотя успешно применяется при лечении местных форм перитонита [8].

Одним из направлений повышения эффективности лечения больных перитонитом служит применение прогностических шкал, позволяющих оценить тяжесть течения заболевания и выбрать наиболее оптимальную лечебную тактику. На сегодняшний день предложено большое количество различных систем оценки тяжести перитонита, основой которых является комплекс различных прогностически значимых факторов. Следует отметить, что единой стандартизированной шкалы оценки тяжести перитонита в настоящее время не существует, а большинство исследований, посвященных изучению информативности данных шкал, проведено у больных, которым выполнялось лечение традиционным лапаротомным доступом.

Наиболее распространенной в настоящее время отечественной интегральной шкалой оценки состояния органов брюшной полости является индекс брюшной полости, предложенный В.С. Савельевым с соавт. [4]. Учитываются такие показатели как распространенность перитонита (местный, диффузный, разлитой), характер экссудата, фибриновых наложений и адгезивного процесса, состояние кишечника, источник перитонита, а также состояние лапаротомной раны (нагноение, некроз, эвентрация) в случае проведения повторных операций. Перечисленные параметры включают разные клинко-морфологические характеристики патологического процесса, поэтому позволяют достаточно полно детализировать поражение органов брюшной полости. Авторы изучили информативность разработанной шкалы у больных распространенным перитонитом, из которых 209 пациентов перенесли релапаротомию «по требованию» и 95 пациентов – этапное хирургическое лечение. Оказалось, что при показателях индекса брюшной полости менее 13 баллов нуждаемость в проведении релапаротомии составляет менее 7%, а при значении выше 13 баллов – 20%, при этом показатели летальности равняются 7 и 23%, соответственно. Показатели индекса брюшной полости можно использовать при выборе тактики ведения пациента с перитонитом – релапаротомия «по требованию» или «по программе».

Как известно, тяжелые абдоминальные инфекции обуславливают высокий уровень продукции эндотоксинов и развитие системного воспаления, которое, в свою очередь, нередко осложняется полиорганной недостаточностью [3]. В.К. Гостищев и В.П. Сажин разработали доступную к применению в условиях реальной клинической практики систему оценки степени эндоинтоксикации при перитоните с учетом частоты пульса и дыхания, степени нарушения функции цен-

тральной нервной системы, цвета кожного покрова, объема суточного диуреза и характера перистальтики кишечника (вялая или отсутствует) [9].

Полиорганная недостаточность является главным фактором прогрессирования поражения органов брюшной полости и показанием к релапаротомии [10], поэтому ее выявление и мониторинг тяжести очень важны для клиницистов. П.Я. Сандаков и А.И. Старикова предложили «шкалу динамической оценки органной дисфункции» при распространенном перитоните [11]. Предполагается 4-х балльная оценка степени поражения дыхательной системы (показатели сатурации или анемии), свертывающей системы крови (оценка коагулограммы), печени (уровень билирубина), сердечно-сосудистой системы (показатель систолического артериального давления), центральной нервной системы (шкала нарушения сознания Глазго), почек (уровень креатинина и объем диуреза). Авторы предложили использовать данную шкалу для определения показаний к релапаротомии «по требованию». Для этого в течение произвольно выбранных 3-х смежных суток после хирургического вмешательства оценивали прирост количества баллов по шкале в сравнении с предыдущими сутками, а также учитывали количество палочкоядерных нейтрофилов в общем анализе крови. Необходимость релапаротомии устанавливали, когда абсолютный прирост баллов шкалы на 3-и сутки более чем на 100% превышал абсолютный прирост баллов 2-х суток, а количество палочкоядерных форм лейкоцитов в крови было 20% и более. Шкала была апробирована у 40 больных перитонитом, чувствительность составила 0,9, а специфичность – 0,8.

Одним из наиболее широко используемых инструментов оценки тяжести перитонита в отечественной и зарубежной литературе является Мангеймский индекс перитонита (Mannheim Peritonitis Index Score) (МИП), разработанный Н. Wacha и М. Linder в 1983 году при ретроспективном исследовании 1253 пациентов с перитонитом [12]. МИП предполагает балльную оценку простых клинических показателей: возраст старше 50 лет, пол, органная дисфункция, наличие злокачественного новообразования, длительность перитонита более суток, толстый кишечник в качестве источника перитонита, диффузный перитонит и характер перитонеального экссудата. Итоговая оценка колеблется от 0 до 47 баллов. При индексе до 20 баллов (I степень тяжести) летальность составляет 0%, 20-30 баллов (II степень тяжести) – 29%, более 30 баллов (III степень тяжести) – 100%. МИП был разработан для оценки тяжести перитонита и интраабдоминальных инфекций, а также выявления пациентов, нуждающихся в экстренном вмешательстве и как можно более раннем лечении.

N. Demmel et al. оценили прогностическую значимость МИП в проспективном исследовании с участием 438 пациентов с абдоминальной инфекцией, из числа которых 300 были пролечены закрытым способом с дренированием, а 138 – открытым способом путем плановой релапаротомии [13]. Было выявлено, что значения

МИП в 26 баллов значимо коррелировали с показателями летальности пациентов, при этом чувствительность метода составила 88%, а специфичность – 78%.

В 2022 году L.D.S. Gueiros et al. провели лонгитюдное обсервационное когортное ретроспективное исследование на выборке из 75 пациентов с перитонитом и установили, что наибольшая прогностическая значимость МИП в отношении риска смерти отмечается при достижении значения индекса в 27 баллов [14]. Летальность пациентов с баллом ниже 27 составила 9,1%, а с баллом более 27 – 90,9%. Чувствительность метода – 90,9%, специфичность – 78,1%.

В другом исследовании, выполненном V.C. Shakyu et al., чувствительность и специфичность МИП при пороговом значении 25 баллов составили 75,8% и 56,3%, соответственно. Риск смерти пациентов с оценкой более 25 баллов оказался в 3,62 раза выше, чем у пациентов с количеством баллов менее 25. Наиболее значимым прогностическим фактором явилась органная недостаточность [15].

Схожие данные были получены O.V. Karki et al., в работе которых летальность пациентов с перфоративным перитонитом при значении МИП до 20 баллов составила 0%, 21-29 баллов – 14%, более 30 баллов – 46%. У больных, которым была выполнена диагностическая лапаротомия через срединный вертикальный разрез, чувствительность МИП составила 92% при специфичности 78% [16, 17].

Перитонеальный индекс Altona (PIA) основан на данных клинического обследования, интраоперационных показателях и физиологических параметрах пациента, а его усовершенствованный вариант PIA II включает лабораторные показатели – количество лейкоцитов и клиренс креатинина. M. Kologlu et al. объединили МИП и PIA II, назвав полученный показатель комбинированной оценкой перитонита – combined peritonitis score (CPS) [18]. Было показано, что показатель CPS лучше коррелирует с летальностью пациентов вторичным и послеоперационным перитонитом, по сравнению с применением по отдельности шкал МИП и PIA II. Важно отметить, что в основе систем балльной оценки тяжести перитонита МИП и PIA заложены прогностически значимые и при этом простые, доступные критерии, которые можно анализировать до или непосредственно в момент операции. В то же время, шкалы МИП и PIA подразумевают однократный подсчет баллов для определения прогноза пациента во время первой операции, но не предназначены для оценки динамики течения заболевания, что является их существенным недостатком.

Шкала APACHE II, помимо определения изменений физиологических параметров, учитывает наличие у пациента сопутствующей патологии и его возраст. Однако источник перитонита, степень его распространенности, характер экссудата и состояние брюшной полости при этом не учитываются. Прогностическая значимость систем APACHE II и МИП сопоставима [13]. A.A. Malik et al. в проспективном исследовании сравнили информативность индексов МИП и APACHE II у 101 пациента с

перитонитом перед лапаротомией. При оценке по системе МИП летальность составила 0% в группе пациентов с баллом менее 15, 4% – с баллом 16-25 и 82,5% – при количестве баллов более 25. При оценке по системе APACHE II у пациентов с баллами менее 10 случаев летальности не было, а показатели летальности у пациентов с 10-20 баллами и более 20 баллов составили 35,3 и 91,7%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что, хотя обе системы оценки позволяют точно прогнозировать летальность при перитоните, шкала APACHE II обладает рядом преимуществ. Прежде всего, она может применяться не только для оценки больных распространенными формами перитонита, но и для анализа тяжести состояния любых хирургических больных. Кроме того, шкала APACHE II может использоваться в течение всего периода лечения пациента и корректироваться в зависимости от эффективности лечения, а значения этой шкалы могут служить относительным показанием к проведению этапных методов лечения перитонита [19].

В 1993 году J. Pusajo et al. предложили прогностический индекс релапаротомий [20]. Однако ряд критериев данной системы носит субъективный характер и оценивается самим пациентом (например, абдоминальная боль через 48 часов после операции), а для определения некоторых признаков необходимо до 4-х суток [21].

В 1995 году J.C. Marshall et al. представили систему оценки степени тяжести органной дисфункции MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), которая предполагает оценку показателей, характеризующих функцию центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, печени, системы гемостаза. Тяжесть органной недостаточности достоверно коррелировала с вероятностью летального исхода, при этом прогностическое значение имело увеличение количество баллов в динамике. Показано, что у больных с персистирующей абдоминальной инфекцией лучшие показатели выживаемости отмечались, когда релапаротомия по требованию выполнялась в течение 48 ч после изначально успешной ликвидации источника инфекции, при минимальных баллах по шкале MODS, то есть, до нарастания полиорганной недостаточности. Шкала MODS показала большую прогностическую ценность, чем APACHE II [22].

Схожей по своим характеристикам со шкалой MODS является система SOFA (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment), которая позволяет количественно проанализировать выраженность органной дисфункции. Хотя система SOFA имеет несомненную клиническую ценность, она требует определения ряда лабораторных показателей (индекс оксигенации, число тромбоцитов, уровни креатинина и билирубина), что занимает больше времени, чем оценка клинических показателей. В этой связи была предложена модификация системы SOFA – шкала quickSOFA (qSOFA), подразумевающая оценку более простых и доступных параметров – частоты дыхательных движений, уровня систолического артериального давления и степени нарушения сознания [23].

Исследования свидетельствуют о высокой корреляции между различными шкалами оценки тяжести перитонита. Так, в Японии Н. Sawayama et al. [24] выявили значимую корреляцию между шкалами МИП и SOFA у пациентов с перфорацией толстой кишки, связанной с колоректальным раком. При этом подчеркнули, что МИП может быть использован для определения оптимального хирургического метода лечения. Высокая степень соответствия шкал MODS и SOFA показана в работе D. Peres Bota et al., которые оценивали показатели при поступлении и каждые 48 ч до выписки из отделения интенсивной терапии у 949 пациентов. Обе шкалы являлись надежными предикторами исхода заболевания, однако шкала SOFA лучше предсказывала сердечно-сосудистую дисфункцию, чем шкала MODS, тогда как для других систем органов не было выявлено существенных различий в прогнозировании результатов [25].

Выявлены сопоставимые данные в отношении оценки тяжести интоксикации и нарушений гомеостаза по шкалам APACHE II и SAPS у больных с перитонитом и абдоминальным сепсисом, независимо от способа выполнения санационного хирургического вмешательства (лапароскопия или традиционная открытая санация) [5].

M.F. Scriba et al. определяли показания к хирургическому лечению вторичного перитонита на основании протокола оценки тяжести состояния пациента (NEWS). Больные, которым была выполнена программированная релапаротомия, имели более высокие баллы по шкале NEWS и большую площадь вовлечения брюшной полости. Программированная релапаротомия не продемонстрировала преимуществ перед экстренной операцией по исходам (продолжительности лечения, осложнениям, летальности), однако программный подход требовал более длительного этапа интенсивной терапии [26].

D.S. Nag et al. продемонстрировали аналогичную прогностическую информативность шкал P-POSSUM (Portsmouth modification of Physiological and operative severity for the enumeration of mortality and morbidity) и APACHE-II относительно послеоперационной заболеваемости и летальности у пациентов, перенесших экстренную лапаротомию. Система P-POSSUM рассчитывает риски периоперационного летального исхода, поэтому может учитываться при решении вопроса об операции. Авторы исследования обратили внимание, что шкала APACHE-II, в отличие от шкалы P-POSSUM, не нуждается в оценке интраоперационных показателей и гистопатологических данных, поэтому может быть применена до операции [27].

В 2014-2015 годах было проведено многоцентровое обсервационное исследование WISS (WSES cIAs Score Study) с включением 4533 пациентов для оценки информативности шкалы тяжести сепсиса при осложненных интраабдоминальных инфекциях. Шкала тяжести сепсиса WSES включала оценку клинического состояния пациента при поступлении (тяжелый сепсис/септический шок), источник интраабдоминальной инфекции, задержку в контроле источника

инфекции, сопутствующую патологию и такие факторы риска, как возраст и иммуносупрессия. Балльная оценка находилась в диапазоне 0-18 баллов, при этом количество баллов выше 5,5 являлось достоверным предиктором летальности с чувствительностью 89,2% и специфичностью 83,5% [28].

В другом крупномасштабном исследовании с участием 3137 пациентов из 56 стран была апробирована шкала для оценки прогноза сепсиса при перитоните PIPAS (Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis). Для разработки шкалы PIPAS были использованы такие переменные как возраст старше 80 лет, наличие злокачественных новообразований, тяжелых сердечно-сосудистых и хронических заболеваний почек, частота дыхания более 22 в минуту, систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт.ст., оценка по шкале реактивности AVPU, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) менее 90%, количество тромбоцитов менее 50 000 клеток/мм³, уровень лактата более 4 ммоль/л. Общая летальность составила 2,9% для пациентов с числом баллов 0-1, 22, 7% – с 2-3 баллами, 46,8% – с 4-5 баллами и 86,7% – с 7-8 баллами. Чувствительность шкалы равнялась 74,3%, специфичность – 82,2%. Шкала PIPAS может использоваться в практической деятельности для выявления пациентов с высоким риском неэффективности лечения и смертности [29].

Шкала SAPS (Simplified Acute Physiology Score) оценивает физиологические параметры пациента на основании просто определяемых в клинической практике показателей (возраст, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела, объем диуреза, мочевины крови, лейкоцитоз и др.), которые анализируются в первые 24 часа после поступления в стационар и достоверно коррелируют с уровнем летальности у пациентов в критическом состоянии. Модификацией шкалы SAPS является система SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score), прогнозирующая риск летального исхода на основании анализа 15 основных переменных [30].

Однако нередко результаты применения предложенных шкал интегральной оценки тяжести перитонита и прогнозирования его исхода оказываются неоднозначными. O. Van Ruler et al. в рандомизированном клиническом исследовании оценили информативность наиболее распространенных прогностических шкал (APACHE-II, SAPS-II, МИП, MODS, SOFA) при установлении показаний к экстренной релапаротомии у больных с абдоминальным сепсисом. Оказалось, что ни одна из широко используемых систем прогнозирования исхода у пациентов в критическом состоянии не имеет клинического значения для определения потребности в релапаротомии [31].

Анализ литературы свидетельствует, что вышерассмотренные шкалы в основном предназначены для оценки риска развития послеоперационных осложнений и летальности, но малоприспособлены для обоснованного интраоперационного выбора хирургического доступа (лапароскопия или лапаротомия), а также

для установления показаний к программируемым хирургическим вмешательствам. Изучению возможности применения шкал оценки тяжести перитонита при различных вариантах хирургического доступа при распространенном аппендикулярном перитоните посвящено недавнее исследование А.С. Арутюнян с соавт. Было установлено, что лапароскопическое вмешательство показано при 1-2 степени тяжести перитонита по шкале МИП и индексе брюшной полости не более 16 баллов, тогда как при 3 степени тяжести перитонита по шкале МИП, значениях индекса брюшной полости более 16 баллов и терминальной фазе заболевания следует отдать предпочтение выполнению операции из лапаротомного доступа [32].

Нами была предложена шкала для оценки нуждаемости в лапароскопической санации брюшной полости при распространенном перитоните на основании показателей оксидативного стресса (уровня тиобарбитурат-реактивных продуктов) и маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, прокальцитонин). У 32 пациентов с распространенным перитонитом были проанализированы интраоперационные показатели при первичном хирургическом вмешательстве и лабораторные параметры в 1-е сутки после операции. Были разработаны критерии, которые позволяют спрогнозировать эффективность лапароскопической санации брюшной полости и своевременно определить оптимальную тактику ведения больных распространенным перитонитом [33].

Таким образом, к настоящему времени предложено большое количество диагностических и прогностических шкал оценки тяжести состояния пациентов с распространенным перитонитом, направленных на повышение эффективности лечения данной патологии. Однако не все шкалы позволяют детализировать в достаточной мере тяжесть поражения органов брюшной полости, некоторые трудоемки и сложны к применению в реальной клинической практике. Как вариант, возможно использование комбинации различных шкал, что, однако, не всегда удобно в условиях необходимости быстрого принятия решения о лечебной тактике. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение прогностической информативности и возможностей применения шкал оценки тяжести перитонита.

Литература / References

1. Курбонов КМ, Назирбоев КР, Полвонов ШБ, Ёров СК. Радикальное удаление источника распространённого перитонита у больных с заболеваниями полых органов. *Вестник Авиценны*. 2016;(69):24-28. [Kurbonov KM, Nazirboev KR, Polvonov SHB, YOrov SK. Radical removal of a source of disseminated peritonitis in patients with diseases of hollow organs. *Avicenna Bulletin*. 2016;(69):24-28. (In Russian)]
2. Савельев ВС, Филимонов МИ, Подачин ПВ, Ступин ВА. Релапаротомия в хирургии распространённого перитонита. *Инфекции в хирургии*. 2007;(3):6-13. [Savel'ev VS, Filimonov MI, Podachin PV, Stupin VA.

Relaparotomy in surgery for diffuse peritonitis. *Infections in Surgery*. 2007;(3):6-13. (In Russian)]

3. Kiewiet, JJ, Van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;(31):671-682.

4. Савельев ВС, Гельфанд БР, Филимонов МИ, Подачин ПВ, Сергеева НА. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространённого перитонита. *Анналы хирургии*. 2013;(2):48-54. [Savel'ev VS, Gelfand BR, Filimonov MI, Podachin PV, Sergeeva NA. Criteria for the selection of effective surgical treatment of widespread peritonitis. *Russian Annals of Surgery*. 2013;(2):48-54. (In Russian)]

5. Изимбергенов НИ, Койшибаев АС, Изимбергенова ГН, Каримова БЖ, Иманбаев КС, Садуов МА, Мухамедгалиева БМ. Малоинвазивная хирургия распространённого перитонита, осложнённого абдоминальным сепсисом. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2014;(2):42-46. [Izimbergenov NI, Koyshibaev AS, Izimbergenova GN, Karimova BZh, Imanbaev KS, Saduov MA, Mukhamedgalieva BM. Low-invasive surgery of diffuse peritonitis complicated by abdominal sepsis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014;(2):42-46. (In Russian)]

6. Сыкал НА. Программированная лапароскопия в лечении перитонита. *Медицина неотложных состояний*. 2013;(8):26-28. [Sykal NA. Programmed laparoscopy in the treatment of peritonitis. *Emergency Medicine*. 2013(8):26-28. (In Russian)]

7. Салахов ЕК, Власов АП. Программированные лапароскопические санации брюшной полости у больных с распространёнными формами перитонита. *Фундаментальные исследования*. 2014;(4):158-162. [Salahov EK, Vlasov AP. Programmed laparoscopic readjustment abdominal cavity in patients with advanced forms of peritonitis. *Fundamental Research*. 2014;(4):158-162. (In Russian)]

8. Ивахов ГБ, Сажин АВ, Ермаков ИВ. Лапароскопическая хирургия распространённого аппендикулярного перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(5):20-26. [Ivachov GB, Sazhin AV, Ermakov IV. Laparoscopic surgery for advanced appendicular peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(5):20-26. (In Russian)]

9. Гостищев ВК, Сажин ПВ, Авдовенко АЛ. Перитонит. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2002; 240с. [Gostishchev VK, Sazhin PV, Avdovenko AL. Peritonitis. М.: GEOTAR-MED. 2002; 240p. (In Russian)]

10. Ruler O van, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis: A continuing problem. German version. *Der Chirurg*. 2016;(1):13-19.

11. Сандаков ПЯ, Старикова АИ. Определение показаний к релапаротомии при распространённом перитоните. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(4):16-19. [Sandakov PYA, Starikova AI. Definition of indications for relaparotomy in generalized peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(4):16-19. (In Russian)]

12. Wacha H, Linder MM, Feldman U. Mannheim peritonitis index-prediction of risk of death from peritonitis:

Construction of a statistical and validation of an empirically based index. *Theoretical Surgery*. 1987;(1.4):169-177.

13. Demmel K, Maag, G, Osterholzer N. Wertigkeit klinischer Parameter zur Prognosebeurteilung der Peritonitis-Validierung des Mannheimer Peritonitis-Index. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. 1994;(379.3):152-8.

14. Gueiros LDSC, Fonseca MDA, Duarte NMDM, Antunes OS. Mannheim's peritonitis index in the prediction of postoperative outcome of peritonitis. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2022;(49):e20222991.

15. Shakya VC, Pangen A, Karki S, Sharma LR. Evaluation of Mannheim's Peritonitis Index in Prediction of Mortality in Patients with Non-traumatic Hollow Viscus Perforation Peritonitis. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2021;(19.1):179-184.

16. Karki OB, Hazra NK, Timilsina B, Kunwar D. Effectiveness of Mannheim Peritonitis Index in Predicting the Morbidity and Mortality of Patients with Hollow Viscus Perforation. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*. 2018;(16.64):296-300.

17. Sharma R, Ranjan V, Jain S, Joshi T, Tyagi A, Chaphekar RA. A prospective study evaluating utility of Mannheim peritonitis index in predicting prognosis of perforation peritonitis. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2015;6(1):49-52.

18. Kologlu M, Elker D, Altun H, Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups of patients with secondary peritonitis. *Hepatogastroenterology*. 2001;(48.37):147-51.

19. Malik AA, Wani K.A, Dar LA, Wani MA, Parray FQ. Mannheim Peritonitis Index and APACHE II - prediction of outcome in patients with peritonitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;(16):27-32.

20. Pusajó J.F, Bumaschny FE, Doglio GR, Cherovsky MR, Lipinski AI, Hernandez MS, Ecurrola MA. Postoperative intra-abdominal sepsis requiring reoperation. *Value of a predictive index. Archives of Surgery*. 1993;(128.2):218-222.

21. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, management and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surgical Infections*. 2009;(2):119-127.

22. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World Journal of Surgery*. 2000;(24.1):32-37.

23. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 1998;26(11):1793-1800.

24. Sawayama H, Tomiyasu S, Kanemitsu K, Matsumoto T, Tanaka H, Baba H. Colonic perforation due to colorectal cancer: predicting postoperative organ failure with a preoperative scoring system and selecting the optimal surgical method based on the prognosis. *Surgery Today*. 2012;(42.11):1082-7.

25. Peres Bota D, Melot C, Ferreira FL, Ba VN, Vincent J-L. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Medicine*. 2002;(28.11):1619-24.

26. Scriba M.F, Laing G.LJ, Bruce L, Sartorius B, Clarke DL. The Role of Planned and On-Demand Relaparotomy in the Developing World. *World Journal of Surgery*. 2016;(40.7):1558-64.

27. Nag DS, Dembla A, Mahanty PR, Kant S, Chatterjee A, Samaddar DP, Chugh P. Comparative analysis of APACHE-II and P-POSSUM scoring systems in predicting postoperative mortality in patients undergoing emergency laparotomy. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;(716):2227-2237.

28. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths, E A, Di Saverio S, Coimbra R, Ordóñez C A, Leppaniemi A, Fraga GP, Coccolini F, Agresta F, Abbas A, Kader SA, Agboola J, Amhed A, Ajibade A, Akkucuk S, Alharthi B, Anyfantakis D, Augustin G, Baiocchi G, Bala M, Baraket O, Bayrak S, Bellanova G, Beltran MA, Bini R, Boal M, Borodach AV, Bouliaris K, Branger F, Brunelli D, Catani M, Jusoh AC, Chichom-Mefire A, Cocorullo G, Colak E, Costa D, Costa S, Cui Y, Curca GL, Curry T, Das K, Delibegovic S, Demetrasvili Z, Di Carlo I, Drozdova N, El Zalabany T, Enani MA, Faro M, Gachabayov M, Gimenez Maurel T, Gkiokas G, Gomes CA, Teixeira Gonsaga RA, Guercioni G, Guner A, Gupta S, Gutierrez S, Hutan M, Ioannidis O, Isik A, Izawa Y, Jain SA, Jokubauskas M, Karamarkovic A, Kauhanen S, Kaushik R, Kenig J, Khokha V, Il Kim J, Kong V, Koshy R, Krasniqi A, Kshirsagar A, Kuliesius Z, Lasithiotakis K, Leao P, Lee JG, Leon M, Lizarazu Perez A, Lohsiriwat V, Lopez-Tomassetti Fernandez E, Lostoridis E, Mn R, Major P, Marinis A, Marrelli D, Martinez-Perez A, Marwah S, McFarlane M, Melo RB, Mesina C, Michalopoulos N, Moldovanu R, Mouaqit O, Munyika A, Negoii I, Nikolopoulos I, Nita GE, Olaoye I, Omari A, Rodriguez Ossa P, Ozkan Z, Padmakumar R, Pata F, Pereira Junior GA, Pereira J, Pintar T, Pougouras K, Prabhu V, Rausei S, Rems M, Rios-Cruz D, Sakakushev B, Luisa Sanchez de Molina M, Seretis C, Shelat V, Simoes RL, Sinibaldi G, Skrovina M, Smirnov D, Spyropoulos C, Tepp J, Tezcaner T, Tolonen M, Torba M, Ulrych J, Uzunoglu MY, van Dellen D, van Ramshorst GH, Vasquez G, Venara A, Vereczkei A, Vettoretto N, Vlad N, Yadav SK, Yilmaz TU, Yuan K-C, Zachariah SK, Zida M, Zilinskas J, Ansaloni L. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;(10.1):1-8.

29. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, Kluger Y, Coccolini F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Kirkpatrick AW, Tolonen M, Trana C, Regimbeau J-M, Hardcastle T, Koshy RM, Abbas A, Aday U, Adesunkanmi ARK, Ajibade A, Akhmeteli L, Akin E, Akkapulu N, Alotaibi A, Altintoprak F, Anyfantakis D, Atanasov B, Augustin G, Azevedo C, Bala M, Balalis D, Baraket O, Baral S, Barkai O, Beltran M, Bini R, Bouliaris K, Caballero AB, Calu V, Catani M, Ceresoli M, Charalampakis V, Jusoh AC, Chiarugi M, Cillara N, Cobos Cuesta R, Cobuccio L, Cocorullo G, Colak E, Conti L, Cui Y,

De Simone B, Delibegovic S, Demetrashvili Z, Demetriades D, Dimova A, Dogjani A, Enani M, Farina F, Ferrara F, Foghetti D, Fontana T, Fraga GP, Gachabayov M, Gerard G, Ghnam W, Gimenez Maurel T, Gkiokas G, Gomes CA, Guner A, Gupta S, Hecker A, Hirano ES, Hodonou A, Hutan M, Ilaschuk I, Ioannidis O, Isik A, Ivakhov G, Jain S, Jokubauskas M, Karamarkovic A, Kaushik R, Kenig J, Khokha V, Khokha D, Kim JI, Kong V, Korkolis D, Kruger VE, Kshirsagar A, Simoes RL, Lanaia A, Lasithiotakis K, Leao P, Leon Arellano M, Listle H, Litvin A, Lizarazu Perez A, Lopez-Tomasetti Fernandez E, Lostoridis E, Luppi D, Machain GM, Major P, Manatakis D, Reitz MM, Marinis A, Marrelli D, Martinez-Perez A, Marwah S, McFarlane M, Mesic M, Mesina C, Michalopoulos N, Misiakos E, Moreira FG, Mouaqit O, Muhtaroglu A, Naidoo N, Negoi I, Nikitina Z, Nikolopoulos I, Nita G-E, Occhionorelli S, Olaoye I, Ordonez CA, Ozkan Z, Pal A, Palini GM, Papageorgiou K, Papagoras D, Pata F, Pedziwiatr M, Pereira J, Pereira Junior GA, Perrone G, Pintar T, Pisarska M, Plehutsa O, Podda M, Poillucci G, Quiodettis M, Rahim T, Rios-Cruz D, Rodrigues G, Rozov D, Sakakushev B, Sall I, Sazhin A, Semiao M, Sharda T, Shelat V, Sinibaldi G, Skicko D, Skrovina M, Stamatiou D, Stella M, Strzalka M, Sydorhuk R, Gonsaga RAT, Tochie JN, Tomadze G, Ugoletti L, Ulrych J, Umarik T, Uzunoglu MY, Vasilescu A, Vaz O, Vereczkei A, Vlad N, Waledziak M, Yahya AI, Yalkin O, Yilmaz TU, Unal AE, Yuan K-C, Zachariah SK, Zilinskas J, Zizzo M, Pattonieri V, Baiocchi GL, Catena F. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;(14.1):1-11.

30. Nassar A.P, Malbouisson LMS, Moreno R. Evaluation of Simplified Acute Physiology Score 3 performance: a systematic review of external validation studies. *Critical Care*. 2014;(18.3):117.

31. van Ruler O, Kiewiet JJS, Boer KR, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA, Reitsma JB. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surgery*. 2011;(298.11):38-45.

32. Арутюнян А.С, Благовестнов ДА, Ярцев ПА, Гуляев АА, Левисткий ВД, Самсонов ВТ, Яковлева ДМ. Лапароскопический доступ в лечении распространенного аппендикулярного перитонита-возможности метода и его безопасность. Рандомизированное клиническое

исследование. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;(28.4):21-25. [Arutyunyan A.S, Blagovestnov DA, YArcev PA, Gulyaev AA, Levistkij VD, Samsonov VT, YAKovleva DM. Laparoscopic approach in the treatment of widespread appendicular peritonitis - the possibilities of the method and its safety. Randomized clinical trial. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;(28.4):21-25. (In Russian)]

33. Салахов Е.К, Власов АП, Болотских ВА. Прогностические критерии эффективности лапароскопической программированной санации брюшной полости при перитоните. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(10):57-60. [Salahov E.K, Vlasov AP, Bolotских VA. Prognostic criteria of efficacy of programmed laparoscopic sanitation of the abdominal cavity in peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(10):57-60. (In Russian)]

Сведения об авторах

Власов Алексей Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой факультетской хирургии, Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва, адрес: Российская Федерация, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; тел.: +78324328756; e-mail: vap.61@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>

Салахов Ерикен Калымгиреевич, к. м. н., Менделеевская ЦРБ; адрес: Российская Федерация, 423650, г. Менделеевск, ул. Северная, д. 7; тел.: +79173998954; e-mail: eriken@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2119-8020>

Романов Денис Андреевич, соискатель кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва, адрес: Российская Федерация, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; тел.: +78324328756, <http://orcid.org/0000-0003-3233-9028>

Ситдииков Илнур Илгизович, аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва, адрес: Российская Федерация, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; тел.: +78324328756; e-mail: vudi.95@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1373-1537>

Author information

Alexey P. Vlasov, Head of the Department of Faculty Surgery, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Medical Institute of N. P. Ogarev Mordovian State University, Address: 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russian Federation 430005; Phone: +78324328756; e-mail: vap.61@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>

Eriken K. Salakhov, Cand. of Med. Sci., Mendelev Central District Hospital; Address: 7, Severnaya Str., Mendelevsk, Russian Federation 423650; Phone:+79173998954; e-mail: eriken@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2119-8020>

Denis A. Romanov, Candidate of the Department of Faculty Surgery of the Medical Institute of N. P. Ogarev Mordovian State University, Address: 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russian Federation 430005; Phone: +78324328756, <http://orcid.org/0000-0003-3233-9028>

Ilnur I. Sitdikov, Postgraduate student of the Department of Faculty Surgery of the Medical Institute of the N. P. Ogarev Mordovian State University, Address: 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russian Federation 430005; Phone: +78324328756; e-mail: vudi.95@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1373-1537>

Дата поступления: 02.12.2022
Дата рецензирования: 01.02.2023
Принято к публикации: 25.05.2023

Received 02 December 2022
Revision Received 01 February 2023
Accepted 25 May 2023

Современные этиопатогенетические представления об анкилозирующем спондилите

А.С. Голикова¹, В.В. Шалин², И.М. Вашуркина³, Ю.К. Дедкова³, А.В. Потапов³, П.Н. Паркин³, Е.А. Богатырев³, В.С. Малышева³

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

²Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза 440060, Российская Федерация

³Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск 430032, Российская Федерация

Резюме. Анкилозирующий спондилит (АС) или болезнь Бехтерева (ББ) — это аутоиммунное заболевание, относящееся к группе ревматических, поражающее суставы позвоночного столба, крестцово-подвздошное сочленение и прилегающие к ним мягкие ткани, в результате чего могут возникать миалгии, тендиниты и энтезопатии. При прогрессировании и неэффективности лечения заболевание может привести к фиброзу и кальцификации, что приводит к потере гибкости и сращению позвоночника, напоминающего “бамбук”. Основные клинические проявления включают боль в спине и прогрессирующее снижение подвижности суставов позвоночника, а также воспаление тазобедренных и плечевых суставов, периферических суставов и пальцев рук/ног. Кроме того, существуют внесуставные проявления, такие как острый передний увеит и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Как любое аутоиммунное заболевание, оно развивается в результате сложных взаимосвязей между генетическим фоном и факторами окружающей среды. Хотя за последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении ББ, этиология остается до конца неизвестной. На сегодняшний день исследования выявили несколько факторов, тесно связанных с возникновением АС, включая генетику, иммунные реакции, микробные инфекции и влияние эндокринной системы.

Ключевые слова: спондилоартрит, позвоночник, генетика, препараты, гистосовместимость.

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

Для цитирования: Голикова АС, Шалин ВВ, Вашуркина ИМ, Дедкова ЮК, Потапов АВ, Паркин ПН, Богатырев ЕА, Малышева ВС. Современные этиопатогенетические представления об анкилозирующем спондилите. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):19-26. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-19-26

Modern aetiopathogenetic ideas on ankylosing spondylitis

A.S. Golikova¹, V.V. Shalin², I.M. Vashurkina³, Yu.K. Dedkova³, A.V. Potapov³, P.N. Parkin³, E.A. Bogatyrev³, V.S. Malysheva³

¹National Research Medical Research Center. V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg 197341, Russian Federation

²Penza Institute for Advanced Training of Doctors - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, Penza 440060, Russian Federation

³National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk 430032, Russian Federation

Abstract. Ankylosing spondylitis (AS) or Bekhterev's disease (BD) is an autoimmune rheumatic disease affecting spinal column joints, sacroiliac joint and adjacent soft tissues, resulting in myalgia, tendinitis and enthesopathy. With progression and in case of treatment failure, the disease may lead to fibrosis and calcification, resulting in loss of flexibility and bamboo-like spinal fusion. The main clinical manifestations include back pain and progressive decrease in mobility of spinal joints as well as inflammation of the hip and shoulder joints, peripheral joints, and fingers / toes. In addition, there are extra-articular manifestations such as acute anterior uveitis and inflammatory bowel disease (IBD). Like any autoimmune disease, it develops as a result of complex relationships between the genetic background and environmental factors. Although significant progress has been made in the study of BD in recent decades, the aetiology remains completely unknown. To the date, research has identified several factors closely related to the onset of AS, including genetics, immune responses, microbial infections, and endocrine system influence.

Key words: spondyloarthritis, spine, genetics, drugs, histocompatibility.

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

Citation: Golikova AS, Shalin VV, Vashurkina IM, Dedkova YuK, Potapov AV, Parkin PN, Bogatyrev EA, Malysheva VS. Modern aetiopathogenetic ideas on ankylosing spondylitis. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):19-26. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-19-26

Введение

Анкилозирующий спондилит или болезнь Бехтерева (ББ) – хроническое прогрессирующее заболевание позвоночника, затрагивающее как тела позвонков, так и апофизарные части, образующие фасеточные суставы. Характеризуется прогрессиру-

ющим патологическим кифозом и сколиозом, наличием тендинитов, тендовагинитов и энтезитов. Прогрессирование связано с пролиферацией костной ткани, в результате чего увеличивается рост синдесмофитов. В конечном итоге это приводит к полному анкилозированию позвоночника и суставов. В последние годы

клиническая медицина достигла большого прогресса в изучении этиопатогенеза данного заболевания. Однако полностью он до сих пор не изучен.

Цель. Изучить и систематизировать известные литературные данные об этиопатогенезе анкилозирующего спондилита.

Были проанализированы научные статьи в следующих базах данных: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, eLIBRARY за период 2017-2022 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «анкилозирующий спондилит», «болезнь Бехтерева», «анкилоз позвоночника», «патогенез спондилита», «ankylosing spondylitis», «bekhterev 's disease», «ankylosis of the spine», «pathogenesis of spondylitis».

Этиопатогенез. Генетические факторы

Исходя из данных, опубликованных в источниках, главными в этиологии анкилозирующего спондилита (АС) признаны генетические факторы. Их корреляция была постоянной темой с момента выявления семейных случаев заболевания [1]. Проведенные исследования показали значительно более высокую конкордантность между монозиготными близнецами (63%), чем между дизиготными близнецами (23%).

Генетические факторы были идентифицированы как патогенные факторы, которые вносят вклад в более чем 90% популяционной дисперсии проявлений АС [2,3]. Одним из наиболее важных является аллель основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I HLA-B27, который был открыт в 1973 году [4]. В дополнение к ассоциации с этиологией ББ, у HLA-B27-позитивных пациентов манифестация заболевания пришлась на более молодой возраст, а также чаще всего диагностировался острый передний увеит, чем у HLA-B27-негативных пациентов [5].

HLA-B27 обладает высокой степенью полиморфизма. К настоящему времени было идентифицировано более 100 подтипов среди различных этнических групп, особенно среди лиц восточноазиатского и кавказского происхождения. Наиболее распространенными подтипами АС являются HLA-B2705 (кавказские популяции), HLA-B2704 (китайские популяции) и HLA-B2702 (средиземноморские популяции) [6,7]. Выяснилось, что два других подтипа, HLA-B2706 и HLA-B2709, не связаны с АС [8,9].

Иммунологические факторы

Кроме того, генетика – это не единственный фактор, влияющий на развитие АС. Заболевание относится к ряду аутоиммунных, наряду с ревматоидным артритом и псориазом, что позволяет считать возможным общую генетическую основу и некоторые иммунологические процессы, имеющие определенную роль в патогенезе ББ. В периферической крови пациентов с АС и здоровых HLA-B27-позитивных людей, уровень Т-клеток, секретирующих фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа и интерферон (ИФН) - гамма, были ниже нормы. CD8+ Т-клетки у пациентов с АС имели тенденцию секретировать больше интерлейкин-10(ИЛ-10) [11].

Другие факторы

В начале 1973 года была выдвинута гипотеза об этиологической связи между эндокринной системой и АС, поскольку наличие HLA-B27 и ББ различалось в зависимости от пола [14]. При исследовании тестисов, было выявлено снижение резерва тестостерона яичек (Т), повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), инверсия соотношения эстрадиол/тестостерон (Е2:Т) и незначительное повышение уровня эстрадиола (Е2) [15]. Результаты исследований функции яичников также показали различия в половых гормонах у менструирующих и менопаузальных пациенток по сравнению со здоровыми [16]. Уровень эстрадиола у пациенток с активным АС значительно ниже, чем у пациенток с неактивным АС в период менструации. Низкие уровни половых гормонов, особенно дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), также могут способствовать потере костной массы у пациентов с АС [17]. Исследование, с применением низких доз аденокортикотропного гормона (АКТГ) (ЛДСТ), показало, что после низких доз АКТГ прирост кортизола был значительно ниже у пациентов с АС [18]. Субклинический дефицит глюкокортикоидов указывал на нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой связи у пациентов с АС. Судя по вышеизложенным фактам, мы можем судить о вовлечении эндокринной системы в этиологию АС.

HLA комплекс

Известно, что человеческий главный комплекс гистосовместимости (ГКГ), также называемый комплексом HLA, относится к поверхностным белкам, обеспечивающим приобретенный иммунитет.

ГКГ класса I кодирует HLA-A, HLA-B и HLA-C и присутствует во всех ядрах клеток человека и тромбоцитах, представляя эпитопы к Т-клеточным рецепторам на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов [20]. Гетеродимерная подгруппа ГКГ класса I состоит из полиморфной тяжелой цепи. Цепь содержит три домена: альфа1, альфа2 и альфа3, а также бета2-микροглобулина (Б2М). Домен альфа1 нековалентно связывается с не-ГКГ молекулой Б2М, в то время как альфа3 охватывает плазматическую мембрану и взаимодействует с CD8-корцептором Т-клеток [25,26]. Стабильная молекула ГКГ должна быть должным образом упакована и затем свернута в эндоплазматическом ретикулуме клеточной органеллы под руководством белков-шаперонов (кальретикулин и тапасин) [21]. Несмотря на то, что классический ГКГ класса I содержит одну тяжелую цепь, существуют три различные структуры ГКГ-I, включающие гомодимеры HLA-B27 на клеточной поверхности и внутриклеточные и экзосомальные димеры ГКГ I [22]. Эти компоненты могут функционировать в различных патофизиологических процессах, на что мы и обращаем внимание.

HLA-B27

HLA-B27, в основном принадлежащий к поверхностному белку ГМГ-I, кодируемому геном ГКГ на шестой хромосоме, является наиболее значимым в возникновении АС у человека. Он представляет

пептидные антигены Т-клеткам защитного иммунитета человеческого организма и считается значительно связанным с АС и ассоциированными воспалительными заболеваниями. Связь между HLA-B27 и ББ еще не полностью выяснена, хотя и доказано, что необходимо рассмотреть весь внутриклеточный процесс образования HLA-B27. Существует несколько теорий относительно данного механизма, включая гипотезу артритогенного пептида, гипотезу неправильного свертывания, гипотезу молекулярной мимикрии, а также гипотезу гомодимера клеточной поверхности HLA-B27. Рассмотрим некоторые из них.

Гипотеза артритогенного пептида, основанная на роли антигенной пептидной презентации молекул HLA класса I, постулирует, что структурные пептидно-ГКГ-комплексы могут непосредственно инициировать HLA-B27-специфические аутоиммунные ответы [23]. Некоторые микробные пептиды подобны собственным пептидам организма и могут активировать ответ определенных HLA-B27-специфических CD8+ Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты реагируют с этими HLA-B27-пептидными комплексами, приводя к аутореактивности и аутоиммунным заболеваниям [24]. Согласно изученной литературе, можно предположить, что хрящ, особенно протеогликан агрекан, является основной иммунологической мишенью при спондилоартропатиях [25].

Гипотеза молекулярной мимикрии утверждает, что антигенные компоненты инфекционных бактериальных патогенов, частично или перекрестно реагируют с молекулами HLA. Они могут стимулировать CD8+ Т-лимфоциты с последующим ответом на один соответствующий HLA-B27 собственный пептид или пептиды, непосредственно продуцируемые HLA-B27 [33].

Например, *K. pneumoniae* - это выделенный микроорганизм, который может участвовать в патогенезе АС в качестве триггерного фактора [34]. Некоторые компоненты *K. pneumoniae* имеют структурное сходство со специфическими генетическими или соматическими последовательностями у человека и проявляют молекулярную мимикрию. Аналогичным образом, молекулярное моделирование показало, что додекамер, полученный из HLA-B27, естественный лиганд, ассоциированный с поражением подтипов В27, поразительно гомологичен белковым последовательностям артритогенных бактерий, в частности *Chlamydia trachomatis* [26]. Пул Д, секретлируемый пуллуланазой, может перекрестно реагировать с HLA-B27 и миозином, в то время как компоненты пула А могут перекрестно реагировать с коллагенами I, III и IV типов, доказывая обоснованность гипотезы молекулярной мимикрии [27]. Эти перекрестные реакции приводят к образованию большого количества антибактериальных антител, которые связываются с молекулами HLA на иммуноцитах, хондроцитах и фибробластах, а также запускают каскад воспалительных реакций с образованием большого количества цитокинов, белков комплемента, протеиназ и тому подобного [28]. Эти последовательные реакции приводят к возникно-

ванию артрита и внесуставных или даже системных симптомов и признаков АС.

Нам известно, что зрелый комплекс HLA-B27 представляет собой четвертичную структуру с тремя важными компонентами. Правильная сборка HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме имеет важное значение для его функционирования. После синтеза в виде свободных тяжелых цепей HLA-B27 нековалентно связывается и сворачивается с В2М и антигенным пептидом, а затем транспортируется на поверхность клетки в виде тримолекулярного комплекса [29]. Тем не менее, HLA-B27 проявляет предрасположенность к неправильному сворачиванию и созданию димеров и даже мультимеров. Эти характерные изменения могут возникнуть в его структуре, которая включает цистеин (Ц) в участках 67 (Ц67), 101 (Ц101), 164 (Ц164) и 325 (Ц325) [30]. Без правильного сворачивания HLA-B27 будет продуцироваться и передаваться на поверхность клетки просто как гомодимеры, состоящие из тяжелых цепей.

Кроме того, было обнаружено, что связанные с болезнью структуры HLA-B27, включая HLA-B2705, HLA-B2704 и HLA-B2702, демонстрируют относительно более низкую скорость сворачивания по сравнению с таковыми у HLA-B2706 и HLA-B2709, которые обычно не считаются связанными с АС [31]. Из-за остатка цистеина С67 и других причин HLA-B27 имеет тенденцию сворачиваться медленнее, чем другие аллели HLA, и без надлежащего сворачивания, эти дефектные белки HLA-B27 постоянно собираются в эндоплазматическую сеть (ЭПС) [32]. Неправильно свернутые белки HLA-B27 накапливаются в ЭПС и активируют аутофагию и интерлейкины -23/-17 [33]. Кроме того, эти неправильно свернутые молекулы могут вмешиваться в функцию ЭПС, приводя к стрессу и даже вызывая провоспалительный белковый ответ эндоплазматического ретикулума (ПБОЭПР), который дополнительно активирует путь ИЛ-23/ИЛ-17 [34]. Из этого мы делаем вывод, что нарушается функционирование HLA-B27.

Однако существуют также конфликты относительно того, происходит ли HLA-B27-активированный ПБОЭПР у пациентов с АС. Повышенная продукция ИЛ-23 без значительной индукции ПБОЭПР происходит в макрофагах при ББ [35]. Связанные с болезнью полиморфизмы локуса HLA-B27 не изменяют интенсивности стресса, что также не доказано в других исследованиях [36]. Неправильное сворачивание HLA-B27 приводит к аутофагии и запускает путь ИЛ-23/ИЛ-17 вместо ПБОЭПР.

Оказалось, что тяжелые цепи HLA-B27 имеют тенденцию образовывать гомодимеры без В2М через дисульфидные связи цистеина при Ц67 [37]. Димерные комплексы HLA-B27, в основном обнаруживаемые в кишечнике и синовиальной оболочке суставов пациентов, вносят свой вклад в генез АС и некоторых других СПА. Эти димеры HLA-B27 могут возникать на антигенпрезентирующих клетках, стимулируя таким образом рецептор ИЛ-23 + Т-лимфоциты к продуцированию ИЛ-17 [38].

Была вынесена гипотеза образования гомодимера HLA-B27 на клеточной поверхности. Она предполагает, что димеры HLA-B27 могут способствовать развитию АС. Гомодимеры HLA-B27 были связаны с рецепторами, экспрессируемыми на нормальных киллерных (NK) иммунocyтах, миеломоноцитах и лимфоцитах. Связывание осуществляется через иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (КК) и лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы (ЛИР), связанные с аутоиммунными нарушениями [39]. Домены трех иммуноглобулинов и рецептор длинного цитоплазматического хвоста 2 (РДЦХ 2), экспрессируемый некоторыми иммунными клетками, включая NK-клетки и T17-клетки, могут распознавать гомодимеры клеточной поверхности HLA-B27 лучше, чем у классических гетеротримеров HLA-B27 [40]. Поэтому было обнаружено, что связывание РДЦХ 2с гомодимерами HLA-B27 стимулирует выживаемость и дифференцировку РДЦХ 2+CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с СПА. [41]. По сравнению с РДЦХ 2-лимфоцитами эти Т-клетки значительно увеличивают выработку цитокинов, в том числе ИЛ-17 [42].

Аллели ГКГ, не относящиеся к HLA-B27

Помимо основного иммуногенетического маркера, с патогенезом АС также были связаны другие аллели ГКГ, не относящиеся к HLA-B27 и включающие другие локусы МНС-I или II. Данные гены, вместе с HLA-B40, HLA-B60, HLA-A, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1 и другими, функционируют через взаимодействие с ЛИР и РДЦХ 2, экспрессируемыми на NK-клетках и некоторых лимфоцитах, либо участвуют в презентации антигена в других воспалительных процессах.

Было доказано, что HLA-G продуцирует гомодимеры в эндосомах клеточных органелл через полностью свернутую B2M-родственную форму [43]. Гены, не относящиеся к HLA-B27, могут действовать независимо или через неустойчивые связи с HLA-B27. Кроме того, HLA-A0201 связан с ББ тем, что он не зависит от HLA-B27 для HLA-B27-позитивных или HLA-B27-негативных пациентов [44]. Механизмы, с помощью которых эти не-HLA-B27 гены ГКГ влияют на болезнь Бехтерева, остаются неизвестными.

Аминопептидазы

Перейдем к рассмотрению аминопептидаз и оценим их влияние на развитие АС. Известно, что три ранее идентифицированные аминопептидазы были признаны генетически связанными с патогенезом ББ, включая АПЭР1 (кодирующую аминопептидазу 1 эндоплазматического ретикулума), АПЭР2 и ПАП (кодирующую чувствительную к пуромицину аминопептидазу) [56,60]. Межаллельные взаимодействия между HLA-B27 и АПЭР1 и последующая аномальная презентация пептидов, вероятно, имеют отношение к прогрессированию АС. Вариации АПЭР1 и АПЭР2 могут снижать скорость образования HLA-B27, влияя на количество доступного соответствующего пептида, тем самым увеличивая стресс [46].

Как АПЭР1, так и АПЭР2 участвуют в обрезке пептидов в ЭПС до девяти аминокислот для презент-

тации антигена молекулами HLA-I [47]. В дополнение к обработке и презентации антигенов, АПЭР1 все еще может обрезать несколько цитокиновых рецепторов на поверхности клеток, таких как ИЛ-1R2, ФНО1 и ИЛ-6Ra, тем самым снижая их способность передавать сигналы клеткам. АПЭР1 связан с HLA-B27 и HLA-B40+, в то время как АПЭР2 связан с HLA-B27+ и HLA-B27- [64]. Следует отметить, что АПЭР1 также участвует в развитии ювенильного идиопатического артрита, псориаза и болезни Бехтерева, в то время как АПЭР2 связан с болезнью Крона и псориазом, а также хориоретинопатией птичьего полета [48].

Путь ИЛ-23/ИЛ-17

Мы знаем, что среди других воспалительных цитокинов дифференцировка клеток T17 у человека может быть вызвана именно ИЛ-23, ФНО-бета и ИЛ-1бета. Дифференцированные иммунocyты дополнительно генерируют ИЛ-17А, ИЛ-17Ф, ИЛ-22, ИЛ-26 и ССЛ20 [49]. Дисфункция пути ИЛ-23/ИЛ-17 была выявлена при многих заболеваниях, связанных с иммунологическими процедурами человека, включая псориаз, ревматоидный артрит и другие спондилоартропатии. Значимым фактором является то, что ИЛ-17 и ИЛ-23 действуют как основные цитокины для спондилоартропатий и псориазического артрита. Кроме того, исследования показали более высокие уровни ИЛ-23 и ИЛ-17 в сыворотке крови и наличие клеток ИЛ-17+ в фасеточных суставах у пациентов с АС.

Стоит обратить внимание, что общее самочувствие пациентов с АС может быть улучшено путем блокирования пути ИЛ-23/ИЛ-17. При АС дифференцированные Т-лимфоциты могут генерировать ИЛ-17, а затем запускать активацию остеокластов, подавляя тем самым регенерацию костной ткани. Стало ясно, что лимфоциты могут вырабатывать ИЛ-22 при воздействии ИЛ-23 для стимуляции остеопролиферации [50].

Активация и дифференцировка лимфоцитов

Перейдем к другим важным генетическим факторам, не связанным с ГКГ. Ими являются гены, модулирующие активацию и дифференцировку CD4+ или CD8+ Т-лимфоцитов. Фактор транскрипции 3 относится к семейству факторов транскрипции, имеющих решающее значение для регуляции экспрессии генов, что может стимулировать дифференцировку Т-клеток в CD8+ Т-лимфоциты в тимопоэзе. Полиморфизмы были связаны со многими человеческими иммунными заболеваниями или воспалительными процессами, включая системную красную волчанку, псориазический артрит, и болезнь Бехтерева, являющейся основной в нашей статье. Определенные аллели стимулируют экспрессию зомезодермина и выступают фактором транскрипции, связанным с дифференцировкой CD8. Получается, что полиморфизм молекул, участвующих в активации или подавлении лимфоцитов, таких как запрограммированная гибель клеток 1 (ЗГК1), кодирующая PD-1, или антиген Т-лимфоцитов 4 (АТЛ-4), кодирующий АТЛ-4, влияет непосредственно на возникновение ББ [51].

Клетки иммунной системы и цитокины

Не везде была указана роль иммунной системы и цитокинов в развитии данного заболевания. Широко известно, что болезнь Бехтерева является одним из видов серонегативного спондилита, который обычно связан с хроническим воспалением. В него включают дендритные клетки, макрофаги, NK-клетки и адаптивные иммунные клетки. Они продуцируют различные цитокины, которые играют решающую роль в патогенезе. Дендритные клетки человека, расположенные в различных органах, делятся на CD1c-положительные (обычные DC1) или CD141-положительные (обычные DC2). Другая группа дендритных клеток, называемых плазмацитоидными дендритными клетками (ПЦДК), продуцирует CD56+, HLA-DR, производный антиген дендритных клеток 2 (АДК-2), Toll-подобный рецептор 7 (TLR7), CD123 и TLR9. Она может быть отдифференцирована от других дендритных клеток человека, моноцитов и обычных NK из-за отсутствия экспрессии CD14 и CD11c.

В дополнение к их участию в формировании врожденного и приобретенного иммунитета, можно указать данные о роли клетки в В-клеточно-опосредованном гуморальном иммунитете. Исследования показали повышенную продукцию ИЛ-1В и ИЛ-6 у пациентов с болезнью Бехтерева, поскольку уменьшение количества циркулирующих CD1c+ DC увеличивает количество мононуклеарных клеток CD14-CD16+. Что опосредованно активирует экспрессию рецептора 6 хемокина СС (CCR6). Эти процессы запускают иммунный ответ Т17 и продукцию ИЛ-17, которые участвуют в аутоиммунных и воспалительных реакциях. В то же время, CD1c-позитивные дендритные клетки могут стимулировать Т1-и Т2-реакции. Однако неясно, действуют ли клетки Тх1 и Тх7 синергически во время воспалительного процесса. Некоторые ученые считают, что клетки Тх17 участвуют в острой фазе воспаления, в то время как клетки Тх1 функционируют на поздней воспалительной реакции [52].

Проведем обзор корреляции количества макрофагов от тяжести заболевания. Больше количество CD68-позитивных макрофагов или остеокластов локализуется в крестцово-подвздошном сочленении. Основную роль играют CD163+ макрофаги. Следует отметить, что количество макрофагов уменьшается после медикаментозной терапии. В клинике же экспрессия ИЛ-23 была значительно повышена в тканях синовиальной оболочки и сыворотке крови. Повышенные уровни ИЛ-8 и СДФ-1 у пациентов с АС повышают экспрессию ингибирующих рецепторы NK-клеток молекулы клеточной адгезии карциноэмбрионального антигена (МКАКЭА1), тем самым снижая активность NK-клеток. NK-клетки, в свою очередь, распознают молекулы HLA-B27 через NK-ингибирующий рецептор KIR3DL1. Таким образом, эти два типа клеток играют важную роль в экспрессии хемокинов и развитии АС [53].

Мононуклеарные клетки в периферическом кровообращении при АС и HLA-B27-позитивных нор-

мальных когортах показали повышенный уровень ИЛ4+CD8+ Т-клеток. В сравнении выступали клетки в HLA-B27-негативных контрольных когортах, сопровождающиеся увеличением доли ИЛ-4+ к ИФН-гамма+ клеткам. HLA-B27 Т-клетки могут реагировать на собственные антигены и антигены, связанные с артритом, что приводит к аутоиммунному воспалению [54]. Исследователи обнаружили, что CD8+ Т-клетки могут реагировать на пептиды LMP2 236-244 и VIP1R 400-408 для людей с HLA-B2705 и HLA-B2709 с помощью этого патогенетического механизма. CD8+ Т-клетки могут вызывать прямой лизис клеток-мишеней CTLs через секрецию перфорины/гранзима. Эти клетки также участвуют в генерации продуктов воспаления, включая ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-17, для поддержания хронических иммунных реакций [55].

Выяснено, что участие В-клеток кардинально отличается от Т-клеток. Повышенное количество плазматических клеток и плазменных бластов было обнаружено в кровеносной системе и крупных суставах. Основываясь на современных знаниях, мы можем предполагать, что В-клетки функционируют как эффекторы. Во-первых, В-лимфоциты имеют возможность дифференцироваться в плазматические клетки, которые секретируют антитела и влияют на иммунные реакции, даже активируя остеокластогенез. Во-вторых, В-лимфоциты продуцируют цитокины, такие как ИЛ-6 и активатор рецептора лиганда ядерного фактора капта-В (RANKL), которые стимулируют образование плазматических клеток и генез остеокластов отдельно. Кроме того, В-лимфоциты могут представлять антигены, которые в дальнейшем служат ко-стимуляторами при соответствующей активации Т-лимфоцитов. И последнее, но не менее важное: В-лимфоциты помогают в формировании эктопической лимфоидной ткани, подобной зародышевому центру, для генерации плазматических клеток [56,57].

Выводы

В статье были проанализированы основные этиопатогенетические факторы, влияющие на возникновение и развитие АС. Изучив современную литературу по данной теме, мы выяснили, что нельзя выделить лишь один из них. В формировании заболевания участвуют генетические, иммунологические факторы и другие. Судя по исследованию гормональной регуляции, мы выдвигаем гипотезы о вовлечении эндокринной системы в этиологию АС.

В патогенезе же большое внимание уделяется трем подгруппам в семействе генов ГКГ: классу I, II и III, а также гипотезам артритагенного пептида, неправильного свертывания, молекулярной мимикрии и гомодимера клеточной поверхности HLA-B27. Судя по последней, было обнаружено, что связывание РДЦХ 2с гомодимерами HLA-B27 стимулирует выживаемость и дифференцировку РДЦХ 2+CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с СПА. По сравнению с РДЦХ 2-лимфоцитами эти Т-клетки значительно увеличивают выработку цитокинов, в том числе ИЛ-17. Но механизмы, с помощью которых не-HLA-B27 гены ГКГ влияют

на болезнь Бехтерева, остаются неизвестными. Получается, что полиморфизм молекул, участвующих в активации или подавлении лимфоцитов, таких как запрограммированная гибель клеток 1 (ЗГК1), кодирующая PD-1, или антиген Т-лимфоцитов 4 (АТЛ-4), кодирующий АТЛ-4, влияет непосредственно на возникновение ББ.

Литература / References

1. Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dasgupta B. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open*. 2019 5:e001020. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001020
2. Zhang L, Zhang Y, Chen J, Huang X, Fang G, Yang L, Duan Y, Wang J. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018;(117):49–54. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.020
3. Faham M, Carlton V, Moorhead M, JZheng J, Klinger M, Pepin F, Asbury T, Vignali M, Emerson R, Robins H, Ireland J, Baechler-Gillespie E, Inman R. Discovery of T cell receptor beta motifs specific to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis by deep repertoire sequence analysis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;(69):774–784. DOI: 10.1002/art.40028
4. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al.. Ixekizumab, an Interleukin-17A Antagonist in the Treatment of Ankylosing Spondylitis or Radiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Previously Untreated With Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (COAST-V): 16 Week Results of a Phase 3 Randomised, Double-Blind, Active-Controlled and Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018; 392(10163):2441–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9
5. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, Xu W. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (review). *Molecular Medicine Reports*. 2017;(15):1943–1951. DOI: 10.3892/mmr.2017.6248
6. Dulic S, Vasarhelyi Z, Bajnok A, Szalay B, Toldi G, Kovacs L, Balog A. The Impact of Anti-TNF Therapy on CD4+ and CD8+ Cell Subsets in Ankylosing Spondylitis. *Pathobiology*. 2018. 85(3):201–10. DOI: 10.1159/000484250
7. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;(13):359–367. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56
8. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;(12):81–91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133
9. Ellinghaus D. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature Genetics*. 2016;(48):510–518. DOI: 10.1038/ng.3528
10. Wei JC, Chen HH, Hsieh TY, Lan HH, Tseng JC, Liu CH, Chen YC, Tsai WC, Wu H H, Chou CT. Clinical Practice Recommendations for the Use of Imaging in the Diagnosis and Management of Axial Spondyloarthritis in Taiwan. *International Journal Rheumatologic Disease*. 2020; 23(1):24–36. DOI: 10.1111/1756-185X.13679
11. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *The Journal of Rheumatology*. 2017;(27): 198–209. DOI: 10.1080/14397595.2016.1206174
12. Granja JM, Corces MR, Pierce SE, Bagdatli ST, Choudhry H, Chang HY. Author Correction: ArchR is a Scalable Software Package for Integrative Single-Cell Chromatin Accessibility Analysis. *Nat Genet*. 2021;(53):6–935. DOI: 10.1038/s41588-021-00850-x
13. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, Safarzadeh E, Rezaeiemanesh A, Salimi R, Baradaran B, Babaloo Z. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: new insights and updates. *Immunology Letters*. 2018;(196):52–62. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.014
14. Wang X, He Y, Zhang Q, Ren X, Zhang Z. Direct Comparative Analyses of 10X Genomics Chromium and Smart-Seq2. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021. (19):253–66. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.02.005
15. Rezaeiemanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghaei H, Pakdel F, Fatahi Y, Soleimanifar N, Zavvar M, Nicknam M. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018; (100):198–204. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.108
16. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial Spondyloarthritis: Concept, Construct, Classification and Implications for Therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021; (17):2–109. DOI: 10.1038/s41584-020-00552-4
17. Shi H, Chen L, Ridley A, Zaarour N, Brough I, Caucci C. GM-CSF Primes Proinflammatory Monocyte Responses in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*. 2020; (11):1520. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01520
18. Trop-Steinberg S, Azar Y. AP-1 Expression and its Clinical Relevance in Immune Disorders and Cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017; (353):5–474. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.01.019
19. Li H, Chen Y, Zhang J, Lin Y, Yang Z, Tan J, et al.. Identification of the Internal Ribosome Entry Sites in the 5'–Untranslated Region of the C-Fos Gene. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021; (47):4–1. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4889
20. Hoover AR, Liu K, Devette CI, Krawic JR, Chen WR. ScRNA-Seq Reveals Tumor Microenvironment Remodeling Induced by Local Intervention-Based Immunotherapy. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.02.323006
21. Quaden DH, de Winter LM, Somers V. Detection of novel diagnostic antibodies in ankylosing spondylitis:

- an overview. *Autoimmunity Reviews*. 2016;(15):820–832. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.06.001
22. American College of Rheumatology Releases New Ankylosing Spondylitis & Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Treatment Recommendations; 2015. Available from: <https://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/679> Accessed September 4, 2019.
 23. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. 2018. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(6):vi4-vi9. DOI: 10.1093/rheumatology/key001
 24. Han R, Xia Q, Xu S, Fan D, Pan F. Interleukin-23 receptor polymorphism (rs10889677 A/C) in ankylosing spondylitis: meta-analysis in Caucasian and Asian populations. *Clinica Chimica Acta*. 2018; (477): 53–59.
 25. Zhang L, Zhang YJ, Chen J, Huang XL, Fang GS, Yang LJ, Duan Y, Wang J. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018; (117):49–54.
 26. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018; (670):15–21.
 27. Lim Kam Sian TCC, Indumathy S, Halim H, Greule A, Cryle MJ, Bowness P, Rossjohn J, Gras S, Purcell AW, Schittenhelm RB. Allelic association with ankylosing spondylitis fails to correlate with human leukocyte antigen B27 homodimer formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2019; (294):20185–20195.
 28. Cortes A, Gladman D, Raychaudhuri S, Cui J, Wheeler L, Brown MA. Imputation-based analysis of MICA alleles in the susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; (77): 1691–1692.
 29. Tang Y, Yang P, Wang F, Xu H, Zong SY. Association of polymorphisms in ERAP1 and risk of ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Gene*. 2018; (646):8–11.
 30. Ruan WF, Xie JT, Jin Q, Wang WD, Ping AS. The diagnostic and prognostic role of interleukin 12B and interleukin 6R gene polymorphism in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018; (24):18–24.
 31. Zhai Z, Wang Z, Wang L, Chen S, Ren H, Wang D. Relationship between inducible NOS single-nucleotide polymorphisms and hypertension in Han Chinese. *Herz*. 2018; (43):461–465.
 32. Aita A, Basso D, Ramonda R, Moz S, Lorenzin M, Navaglia F, Zambon CF, Padoan A, Plebani M, Punzi L. Genetics in TNF-TNFR pathway: A complex network causing spondyloarthritis and conditioning response to anti-TNF α therapy. 2018. *PLoS One* 13.
 33. Park JS, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW. Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2010–2015 and estimated differences according to income status. *Scientific Reports*. 2018; (8):7694.
 34. Zhang H, Wan W, Liu J, Dai S, Zou Y, Qian Q, Ding Y, Xu X, Ji H, He H, Zhu Q, Yang C, Ye S, Jiang L, Tang J, Tong Q, He D, Zhao D, Li Y, Ma Y, Zhou J, Mei Z, Chen X, Yuan Z, Zhang J, Wang X, Yang Y, Jin L, Gao Y, Zhou X, Reveille JD, Zou H, Wang J. Smoking quantity determines disease activity and function in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*. 2018; (37):1605–1616.
 35. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, Qiu G, Cao X, Weng X. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*. 2019; (7):22.
 36. Reveille JD, Zhou X, Lee M, Weisman MH, Yi L, Gensler LS, Zou H, Ward MM, Ishimori ML, Learch TJ, He D, Rahbar MH, Wang J, Brown MA. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; (78):66–73.
 37. Lim Kam Sian TCC, Indumathy S, Halim H, Greule A, Cryle MJ, Bowness P, Rossjohn J, Gras S, Purcell AW, Schittenhelm RB. Allelic association with ankylosing spondylitis fails to correlate with human leukocyte antigen B27 homodimer formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2019; (294):20185–20195.
 38. Sahlberg AS, Ruuska M, Colbert RA, Granfors K, Penttinen MA. Altered PKR signalling and C/EBP β expression is associated with HLA-B27 expression in monocytic cells. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019; (75):184–192.
 39. Liu J, Pu W, Li Y, Ma Y, Zhu Q, Wan W, Yang C, Wang X, Chen X, Zhou X, Reveille JD, Jin L, Zou H, Wang J. Genetic association of non-MHC region with ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; (78):852–853.
 40. Yuan Y, Ma Y, Zhang X, Han R, Hu X, Yang J, Wang M, Guan SY, Pan G, Xu SQ, Jiang S, Pan F. Genetic polymorphisms of G protein-coupled receptor 65 gene are associated with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population: a case-control study. *Human Immunology*. 2019; (80):146–150.
 41. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L, Diamond S, Martin TM, Li Z, Marshall MS, Spector TD, Cao KA, Rosenbaum JT, Brown MA. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis and Rheumatology*. 2019; (71):1642–1650.
 42. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2019; (33):101495.
 43. Cuthbert RJ, Watad A, Evangelos M, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Loughenbury P, Almas K, Millner P, Davison A, Marzo-Ortega H, Newton D, Bridgwood C, McGonagle D. Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; (78):1559–1565.
 44. Nikiphorou E, Ramiro S, Sepriano A, Ruysse-Witrand A, Landewé RBM, van der Heijde D. Do smoking and socioeconomic factors influence Imaging Outcomes in Axial Spondyloarthritis? Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; (72):1855–1862.
 45. Sharif K, Bridgwood C, Dubash S, McGonagle D. Intestinal and enthesitis innate immunity in early axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):iv67–iv78.

46. Gracey E, Yao Y, Qiayum Z, Lim M, Tang M, Inman RD. Altered cytotoxicity profile of CD8+ T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; (72):428–434.

47. Jah N, Jobart-Malfait A, Emroza K, Noteuil A, Chiocchia G, Breban M, André C. HLA-B27 Subtypes Predisposing to Ankylosing Spondylitis Accumulate in an Endoplasmic Reticulum-Derived Compartment Apart From the Peptide-Loading Complex. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; (72):1534–1546.

48. Huang XF, Li Z, De Guzman E, Robinson P, Gensler L, Ward MM, Rahbar MH, Lee M, Weisman M, Macfarlane G, Jones G, Klinberg E, Forsblad-d'Elia H, McCluskey P, Wakefield D, Coombes J, Fiatarone Singh M, Mavros Y, Vlahovich N, Hughes D, Marzo-Ortega H, Van der Horste-Bruinsma I, Rosenbaum J, Breban M, Jin Z, Leo P, Reveille J, Wordsworth P, Brown M. Genomewide association study of acute anterior uveitis identifies new susceptibility loci. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2020; (61):3.

49. Yin J, Stemes PR, Wang M, Song J, Morrison M, Li T, Zhou L, Wu X, He F, Zhu J, Brown MA, Xu H. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially crossreactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; (79):132–140.

50. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial Spondyloarthritis: New Advances in Diagnosis and Management. *BMJ*. 2021. (4):372. DOI: 10.1136/bmj.m4447

51. Rezaeiemanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghaei H, Pakdel FD, Fatahi Y. Immune Cells Involved in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018; (100):198–204. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.108

52. Yu H, Wu H, Zheng F, Zhu C, Yin L, Dai W, Liu D, Tang D, Hong X, Dai Y. Gene-Regulatory Network Analysis of Ankylosing Spondylitis With a Single-Cell Chromatin Accessible as Say. *Scientific Reports*. 2020; (10):1–19411. DOI: 10.1038/s41598-020-76574-5

53. Watad A, Bridgewood C, McGonagle DG. Response to: ‘Correspondence to ‘Normal Human Enthesis Harbours Conventional CD4+ and CD8+ T Cells With Regulatory Features and Inducible IL-17A and TNF Expression’ by Wang and Ma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; 81 (12):e 255. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219047

54. Gracey E, Yao Y, Qiayum Z, Lim M, Tang M, Inman RD. Altered Cytotoxicity Profile of CD8+ T Cells in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatology*. 2020; (72):3–428. DOI: 10.1002/art.41129

55. Nakamura A, Borojoni SF, Haroon N. Aberrant Antigen Processing and Presentation: Key Pathogenic Factors Leading to Immune Activation in Ankylosing Spondylitis. *Seminars Immunopathology*. 2021; (43):2–245. DOI: 10.1007/s00281-020-00833-w

56. Xie Y, Yang KH, Lyu Q, Zheng Y, Huang CB, Li ZB. Practice Guideline for Patients With Ankylosing Spondylitis/Spondyloarthritis. *Chinese Journal of Internal Medicine*. 2020; (59):7–511. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200505-00448

57. Ranzoni AM, Tangherloni A, Berest I, Riva SG, Myers B, Strzelecka PM. Integrative Single-Cell RNA-Seq and ATAC-Seq Analysis of Human Developmental Hematopoiesis. *Cell Stem Cell*. 2021; (28):3–472. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.015

Сведения об авторах

Голикова Анна Сергеевна, клинический ординатор Национального исследовательского медицинского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, тел.: +79061617808; e-mail: anitka19980811@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7016-5319>

Шалин Владислав Витальевич, клинический ординатор Пензенского института усовершенствования врачей – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, тел.: +79176984935; e-mail: vladshalin190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Вашуркина Ирина Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79093286813; e-mail: impolyakova@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0434-9210>

Дедкова Юлия Константиновна, студентка 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79022347110, e-mail: jul.burm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-4830>

Потапов Артем Владимирович, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79961184247, e-mail: potapov.artiom.99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4803-4181>

Паркин Павел Николаевич, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79176907426, e-mail: parkin.p2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2654-0860>

Богатырев Евгений Александрович, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79176907426, e-mail: bogatirev1999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0860-5907>

Малышева Влада Сергеевна, студентка 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79271777315, e-mail: vmalysheva99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4143-2606>

Author information

Anna A. Golikova, clinical resident of the National Research Medical Research Center. V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; address: Russian Federation; Address: 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +79061617808, e-mail: anitka19980811@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7016-5319>

Vladislav V. Shalin, clinical resident of the Penza Institute for Postgraduate Medical Education - a branch of the state budgetary educational institution of additional professional education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of Russia; Address: 8a Stasova str., Penza, Russian Federation 440060; Phone: +79176984935, e-mail: vladshalin190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Irina M. Vashurkina, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarava; Phone: +79093286813, e-mail: impolyakova@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0434-9210>

Yulia K. Dedkova, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79022347110, e-mail: jul.burm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-4830>

Artem V. Potapov, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79961184247, e-mail: potapov.artiom.99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4803-4181>

Pavel N. Parkin, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79969605151, e-mail: parkin.p2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2654-0860>

Evgeniy A. Bogatyrev, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79176907426, e-mail: bogatirev1999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0860-5907>

Vlada S. Malysheva, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79271777315, e-mail: vmalysheva99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4143-2606>

Дата поступления: 14.02.2022

Дата рецензирования: 02.05.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 14 February 2022

Revision Received 02 May 2023

Accepted 25 May 2023

© БОБЫЛЕВА М. А., ПЛАУТИНА Е. В., АМАЛИЦКИЙ В. Ю.

УДК 616.92:616:93:578.834.1

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-27-33

Некоторые аспекты влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на течение и исходы беременности

М. А. Бобылева, Е. В. Плаутина, В. Ю. Амалицкий

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск 214019, Российская Федерация

Резюме. Несмотря на общемировую тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции, во многих странах продолжается регистрация новых эпизодов COVID-19. Одно из самых обсуждаемых в последнее время заболеваний не обошло стороной и беременных женщин. К сожалению, воздействие вируса на организм, подвергающийся известным физиологическим изменениям, связанным с беременностью, часто не проходит бесследно как для женщины, так и для плода. Влияние вакцинации на здоровье и развитие плода, несмотря на получение от многих исследователей данных о ее безопасности, все-таки остается дискуссионным вопросом, учитывая наличие системных иммунных реакций. В обзоре представлены данные литературы о влиянии коронавируса на исходы беременности и родов, результаты зарубежных исследований о последствиях вакцинации против COVID-19 для беременных и ее связи с лактацией и грудным вскармливанием.

Ключевые слова: беременность, новая коронавирусная инфекция, вакцинация, лактация.

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

Для цитирования: Бобылева МА, Плаутина ЕВ, Амалицкий ВЮ. Некоторые аспекты влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на течение и исходы беременности. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):27-33. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-27-33

Some aspects of the impact of preventive vaccination against COVID-19 on the course and outcome of pregnancy

M. A. Bobyleva, E. V. Plautina, V. Y. Amalitskii

Smolensk State Medical University, Smolensk 214019, Russian Federation

Abstract. Despite the global trend towards a decrease in morbidity and mortality rates of the new coronavirus infection, new episodes of COVID-19 are still registered in many countries. One of the most discussed diseases in recent years has not spared pregnant women either. Unfortunately, the effects of the virus on the body undergoing known physiological changes associated with pregnancy often do not pass without consequences for both the female and the foetus. The impact of vaccination on foetal health and development despite receiving data from many researchers on its safety remains a debatable issue given the presence of systemic immune responses. The review presents literature data on the impact of coronavirus on pregnancy and birth outcomes, the results of foreign studies on the consequences of COVID-19 vaccination for pregnant women and its relationship with lactation and breastfeeding.

Key words: pregnancy, new coronavirus infection, vaccination, lactation.

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

Citation: Bobyleva MA, Plautina EV, Amalitskii VY. Some aspects of the impact of preventive vaccination against COVID-19 on the course and outcome of pregnancy. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):27-33. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-27-33

Введение

Новая коронавирусная инфекция, появившаяся в декабре 2019 года, из-за характера своего распространения ВОЗ была классифицирована как пандемия. Быстрое распространение вируса и стремительное увеличение числа случаев заболевания диктовало необходимость срочной разработки точных методов диагностики, эффективных методов лечения и вакцинации. Разработчики вакцин приняли быстрые ответные меры. Одной из проблем, стоящих перед создателями вакцин против SARS-CoV-2, была необходимость адекватного обеспечения их безопасности, т.к. каждая из них имела свои преимущества и недостатки, а это особенно значимо для пациентов из группы риска, к которым относятся беременные и родильницы. А поскольку в настоящее время не существует эффективного лечения от COVID-19, то наилучшим действием является проведение вакцинации для предотвращения этой инфекции.

Особого внимания заслуживает популяция беременных, перенесшая инфекцию и/или подвергшаяся вакцинации против COVID-19. Физиологические изменения в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах при беременности позволяют сделать предположение о том, что беременные женщины особенно уязвимы к воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции. Среди возможных рисков развития осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 в отечественной и зарубежной литературе отмечены самопроизвольные выкидыши в первом и втором триместрах беременности (частота их ниже, чем при сезонном гриппе), преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, задержка развития плода в связи со снижением маточно-плацентарного кровотока при инфекции COVID-19 [1,2,7].

С целью обобщения имеющихся литературных данных о влиянии новой коронавирусной инфекции на исходы беременности и родов, а также на состояние плода и новорожденного, мы использовали отечественные и зарубежные источники, содержащиеся в Scopus, Web of Science, PubMed и других международных базах научного цитирования.

Во многих исследованиях сообщается, что беременные женщины, инфицированные COVID-19, наиболее подвержены тяжелому течению заболевания, а также возникновению осложнений в каждый период внутриутробного развития плода [1].

Так, в первом триместре беременности начинается формирование основных систем организма: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной. Также образуются органы желудочно-кишечного тракта, внутренние, а затем наружные половые органы, кости, мышцы, кожа, эндокринные железы. Именно в этот период эмбрион наиболее чувствителен к различным повреждающим факторам, поэтому воздействие вируса может привести к нарушению процессов роста плода.

Со второго триместра беременности начинается период интенсивного роста плода и плаценты. Организм плода становится более устойчивым к воздействиям факторов внешней среды. Но, к сожалению, перенесенная матерью вирусная инфекция, сможет привести к задержке роста и развития плода.

Третий триместр характеризуется тем, что плод достигает своей зрелости и готовится к появлению на свет. Воздействие вируса в этот период может стать причиной преждевременных родов со всеми сопутствующими осложнениями и даже недоношенностью [2].

Известно, что у небеременных женщин воспаление, вызванное проникновением вируса, привлекает Т-клетки преимущественно популяции Th1, которые могут очистить инфицированные клетки и предотвратить дальнейшее распространение и репликацию вируса. Затем чужеродный антиген блокируется нейтрализующими антителами, а макрофаги очищают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки путем фагоцитоза. Во время беременности происходит сдвиг популяции Т-клеток с преобладанием Th2, что может привести к изменению клиренса инфицированных клеток при иммунном ответе на вирусные инфекции [3].

Также во время беременности происходят изменения в иммунной системе, в том числе они касаются Toll-подобных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Играют ключевую роль в формировании врожденного иммунитета. Инфекция COVID-19 вызывает пироптоз клеток-хозяев и высвобождение ряда эндогенных лигандов DAMPs, обеспечивая быструю реакцию клетки, еще более усиливая воспалительный ответ [4].

Не стоит забывать, что беременность – это состояние гиперкоагуляции с повышенным образованием тромбина и усилением внутрисосудистого воспаления. Кроме этого происходит увеличение объема ма-

теринской крови, частоты сердечных сокращений, ударного объема и, как следствие, увеличение сердечного выброса, снижение сосудистого сопротивления; в дыхательной системе — снижение функциональной остаточной емкости и снижение экскурсии грудной клетки. Все указанные факторы позволяют предположить большую уязвимость беременных по отношению к инфекции COVID-19, чем в общей популяции [5].

Согласно данным, полученным в Национальном университете Сингапура, важную роль в развитии осложнений у плода играет лихорадка со средней температурой 38,1-39,0° С, которая является преобладающим симптомом при COVID-19 у матери [6]. Повышение температуры тела влияет на развитие и формирование нервной трубки плода, что приводит в дальнейшем к таким внутриутробным осложнениям, как выкидыш (2%), задержка внутриутробного развития (10%) и преждевременные роды (39%) [7,8].

Специалисты, работающие в неонатологическом отделении педиатрической больницы при Университете Фудань (Шанхай) выяснили, что перинатальная инфекция COVID-19 может оказывать неблагоприятное воздействие на новорожденных, вызывая такие проблемы, как дистресс плода, преждевременные роды, респираторная недостаточность, тромбоцитопения, сопровождающаяся нарушением функции печени, и даже смерть [9]. В исследовании участвовали 275 беременных женщин, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, у которых родились 210 доношенных и 65 недоношенных детей. Пятеро новорожденных находились в критическом состоянии. У одного из них развилось желудочное кровотечение, что привело к развитию шока и закончилось летальным исходом. Второй ребенок умер от полиорганной дисфункции. Третий – страдал пневмонией и нуждался в интубации при рождении. У двоих новорожденных оценка по шкале Апгар составила 3, 4 и 4 на первой, пятой и десятой минутах после родов, и им потребовалась реанимация, позже у них развился ДВС-синдром [10,11].

Преждевременные роды являются одним из факторов риска развития бронхолегочной дисплазии [12]. Она возникает в результате морфологической незрелости паренхимы легкого, системы сурфактанта и антиоксидантной системы у недоношенных. Это приведет в дальнейшем к развитию правожелудочковой недостаточности и формированию «легочного сердца», ограниченным или долевым ателектазам легких, рецидивирующим бронхитам, бронхолитам и воспалению легких, хронической дыхательной недостаточности, атопической бронхиальной астме, артериальной гипертензии, анемии и задержке психофизического развития [13].

Согласно данным, полученным в Шотландии, беременные женщины, инфицированные SARS-CoV-2, с большей вероятностью попадают в отделение интенсивной терапии, где им проводятся мероприятия искусственной вентиляции легких [14].

COVID-19 во время беременности обуславливает повышенный риск развития специфических ослож-

нений беременности - преэклампсии, преждевременных родов и мертворождения [15].

Исследования, проведенные в Соединенных Штатах и Европе, показывают аналогичные результаты. Анализ, проведенный в 4 европейских больницах, сравнил беременных и небеременных женщин, сопоставленных по шкале склонности к возрасту, индексу массы тела и сопутствующим заболеваниям, и выявил повышенный риск госпитализации, необходимость кислородной терапии и эндотрахеальной интубации у инфицированных беременных женщин [16,17].

Научная работа, проведенная в штате Вашингтон, выявила, что высокий риск госпитализации во время беременности может быть обусловлен уменьшением объема легких по мере роста плода, иммунологическими изменениями в организме женщины, тромбоэмболическими заболеваниями [18].

Данные, полученные системой акушерского надзора Соединенного Королевства, показали, что чернокожая раса, пожилой возраст (≥ 35 лет) и избыточный вес или ожирение были факторами риска госпитализации среди беременных. Кроме этого, к наиболее тяжелому течению COVID-19 во время беременности предрасполагают такие сопутствующие заболевания, как ожирение, хроническая патология легких, гипертония и прегестационный сахарный диабет [19,20]. Не стоит забывать, что вышеперечисленные факторы риска приводят к тяжелому течению новой коронавирусной инфекции не только у беременных, но и у небеременных женщин.

Привычка планировать свою жизнь на месяцы вперед, выбирать способы взаимодействия с социальным окружением, для многих в один момент оказались невозможны. Таким образом, можно констатировать, что пандемия приносит много неопределенности, что затрудняет удовлетворение даже базовых потребностей людей [21]. Так, было выявлено, что, по меньшей мере у 35% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, появляются симптомы тревоги и депрессии. Многие клиницисты отмечают появление у пациентов когнитивных нарушений, которые часто связаны с тяжестью заболевания. Китайские исследователи провели МРТ-сканирование головного мозга больных инфекцией COVID-19 и выявили, что у них наблюдалось увеличение объема серого вещества в гиппокампе и средняя диффузия белого вещества. Именно это, по их мнению, и привело к проблемам, связанным с расстройством памяти [22]. Таким образом, неблагоприятный психоэмоциональный фон, который формируется вокруг будущих матерей, способствует возникновению осложнений во время течения беременности. При этом женщине не обязательно быть зараженной новой коронавирусной инфекцией.

Суммируя все неблагоприятные факторы, описанные выше, эксперты считают, что беременных женщин следует рассматривать как группу высокого риска серьезной инфекции COVID-19. Поэтому наиболее правильным выходом из этой ситуации явля-

ется проведение вакцинации среди населения. Разработанные в настоящее время вакцины против новой коронавирусной инфекции представлены инактивированными, живыми аттенуированными, векторными, субъединичными вакцинами на основе вирусоподобных частиц, ДНК- и мРНК-вакцины. Целью большинства вакцин является индукция выработки нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 [23].

Именно поэтому врачи-акушеры-гинекологи во всем мире призывают на этапе планирования беременности или до проведения вспомогательных репродуктивных технологий (за 3 предшествующих месяца) задуматься о вакцинации, особенно женщинам групп высокого риска. Другого способа противостоять этой сложной, тяжелой инфекции на данный момент не существует, а, учитывая быстрые мутации вируса, крайне важно формирование коллективного иммунитета. Стоит отметить, что для вакцин против COVID-19 существуют противопоказания, как и в случае с любым медицинским препаратом. Однако коронавирус способен нанести больший вред, чем последствия проведенной вакцинации. Поэтому принятие решения о вакцинации должно основываться на оценке соотношения пользы и риска в каждой конкретной ситуации. Особенно такая тщательная оценка должна проводиться перед решением о проведении прививки для беременных женщин.

Первыми странами, в которых стали вакцинировать популяцию беременных, являются Соединенные Штаты Америки и Израиль. Доктора медицинских наук использовали мРНК-вакцины, такие как Pfizer и Moderna. Данные вакцины являются наиболее безопасными для беременных, т.к. IgM не обнаруживается в пуповинной крови системы мать-плод [24]. Это подтверждает то, что вакцина не вызвала иммунного ответа у плода, поскольку она не проникла через плацентарный барьер [25]. Но не стоит забывать про системные иммунные реакции, которые возникают после проведения вакцинации. Именно они могут оказать свое негативное влияние на плод и привести к неблагоприятному исходу беременности.

FDA, изучая вопросы, связанные с токсичностью вакцины Moderna, пришел к выводу, что она не оказывает какого-либо неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию женщины, формирование эмбриона и послеродовое развитие. Исключение составляют изменения скелета, которые, к счастью, разрешаются самостоятельно и не требуют хирургических вмешательств [26].

В настоящее время беременных женщин традиционно исключают из клинических испытаний новых лекарств и вакцин из-за опасений воздействия на плод. Поэтому, изучая вопросы рисков и преимуществ вакцинации против COVID-19, лечащий врач должен проанализировать данные, полученные во время клинических исследований на животных, а также опираться на опыт коллег, которым уже приходилось вести беременность женщин, подвергшихся вакцинации против новой коронавирусной инфекции [27,28].

Необходимо сопоставить возможные риски от вакцинации с рисками, которые могут возникнуть после перенесенного заболевания. Кроме этого, акушерам крайне важно быть в курсе последней информации от федеральных агентств (например, CDC и FDA) и профессиональных организаций (например, SMFM и ACOG), которая обновляется регулярно [29,30,31,32].

В каком же триместре беременности вакцинация против новой коронавирусной инфекции считается наиболее безопасной для матери и плода? На этот вопрос попытались ответить сотрудники Индийского института медицинских наук. В исследовании участвовали 84 беременные женщины, из них 11 женщин (13%) были вакцинированы в первом триместре, 39 (46%) – во втором и 34 (40%) – в третьем триместре [33,34]. Женщины отмечали схожие побочные эффекты, такие как болезненность и/или сыпь в месте инъекции, головная и мышечные боли, усталость, лихорадка или озноб, а также аллергические реакции. Что касается беременных, вакцинированных в третьем триместре, у них в дополнение к перечисленным реакциям добавились и неблагоприятные исходы беременности, а именно: преждевременные роды, поступление ребенка в отделение интенсивной терапии, транзиторное тахипноэ у новорожденного [35]. Однако в другом исследовании авторы заявляют, что вакцинация матери от COVID-19 в течение третьего триместра приводит к трансплацентарной передаче антител к коронавирусу SARS-CoV-2, тем самым обеспечивая определенный уровень защиты новорожденного.

В Российской Федерации официальная позиция к проблеме вакцинации беременных против COVID-19 близка к позиции ВОЗ, согласно которой иммунизация может быть проведена только в тех случаях, когда ее польза превышает потенциальные риски [1]. При этом особо следует отметить, что в России иммунизация беременных женщин может быть осуществлена только вакциной Гам-КОВИД-Вак, так как у всех остальных вакцин, зарегистрированных в нашей стране, беременность является противопоказанием к применению. Следует отметить, что в ходе изучения репродуктивной токсичности отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на животных не было выявлено отрицательного влияния на течение беременности, эмбриофетальное развитие (на самках) и пренатальное развитие потомства. В то же время в инструкции по применению вакцины Гам-КОВИД-Вак и во временных методических рекомендациях Минздрава России «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» подчеркивается, что опыт клинического применения препарата Гам-КОВИД-Вак при беременности недостаточен. Особо следует обратить внимание на то, что применять вакцину Гам-КОВИД-Вак при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При этом подчеркивается, что вакцинацию во время беременности целесообразно проводить в группе риска тяжелого течения COVID-19 с 22-й недели гестации.

Несмотря на то, что беременные женщины являются первыми в очереди на вакцинацию, они часто отказываются от нее из-за отсутствия соответствующих знаний, связанных с возможными неблагоприятными последствиями в будущем, негативного отношения к вакцинам, отсутствия опыта вакцинации против коронавируса, присутствия недоверия к медицинским работникам. Поэтому преимущества и риски вакцинации против COVID-19 во время беременности или грудного вскармливания следует обсуждать в индивидуальном порядке. Решение данной проблемы крайне важно для защиты здоровья женщин и младенцев в условиях продолжающейся пандемии.

Еще одной важнейшей проблемой среди беременных женщин является влияние вакцинации против новой коронавирусной инфекции на процесс лактации. Нужно обязательно помнить о том, что грудное вскармливание обеспечивает формирование надежной защиты малыша от воздействия разнообразных неблагоприятных факторов внешней среды, снижает риски заболеваемости детей, обеспечивает оптимальный источник питательных веществ, а также строит психологические связи между матерью и ребенком. Основываясь на имеющихся в настоящее время фактических данных, ВОЗ рекомендовала матерям с подтвержденным или подозреваемым COVID-19 продолжать кормить грудью, поскольку преимущества грудного вскармливания для новорожденных в период пандемии значимо и перевешивают риск передачи COVID-19 новорожденным, находящимся на искусственном вскармливании [36,37,38].

Сотрудники отделения детских инфекционных заболеваний, г. Израиль провели исследование, в котором изучалась возможность передачи антител против инфекции COVID-19 от подвергшейся иммунизации кормящей матери. Было выявлено, что специфические антитела IgA и IgG против SARS-CoV-2 начали появляться в грудном молоке в течение 6 недель после вакцинации. Секреция IgA была обнаружена уже через 2 недели после вакцинации с последующим всплеском уровня IgG через 4 недели (через неделю после второй вакцинации). Полученные данные могут только предполагать о надежности защитного эффекта этих антител против COVID-19 [39].

Что касается совместимости грудного вскармливания и вакцинации против COVID-19, итальянское научное общество пришло к следующим выводам: кормящим грудью женщинам не следует предлагать прекращать грудное вскармливание для того, чтобы пройти вакцинацию против COVID-19; беременные и кормящие женщины должны быть включены в будущие испытания вакцинации, потому что именно они предоставляют возможную защиту ребенка в первые месяцы жизни после трансплацентарного переноса антител против SARS-CoV-2 IgG. В заключение, вакцинация против COVID-19 в настоящее время считается совместимой с грудным вскармливанием [40].

Заключение

В заключение, хочется отметить, что вакцинация является важным инструментом в борьбе с новой коронавирусной инфекцией, поэтому будущие родители должны осознанно подходить к планированию беременности, дабы снизить риски заражения, возникновения осложнений во время вынашивания плода, а также нежелательных последствий в дальнейшем развитии ребенка. В свою очередь, медицинские работники должны предоставлять им полную и актуальную информацию о возможных последствиях перенесенной инфекции COVID – 19. Ведь только совместными усилиями мы сможем снизить заболеваемость не только в настоящее время, но и повлиять на будущее поколение в целом.

Литература / References

1. Белокриницкая ТЕ, Артымук НВ, Филиппов ОС, Фролова НИ. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):48-54. [Belokrinickaja TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (covid-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(2):48-54. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54
2. Петрова УЛ, Шмаков РГ. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем? *Акушерство и гинекология*. 2022; (2): 4-11. [Petrova UL, Shmakov RG. The 2019 novel coronavirus infection and pregnancy; what do we know? *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(2): 4-11. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2022.2.4-11
3. Морозов АМ, Сороковикова ТВ, Жуков СВ, Морозова АД, Рыжова ТС, Муравлянцева ММ, Пичугова АН, Минакова ЮЕ. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3. [Morozov AM, Sorokovikova TV, Zhukov SV, Morozova AD, Ryzhova TS, Muravlyantseva MM, Pichugova AN, Minakova YE. Current markers of inflammation in clinical practice. *Modern problems of science and education*. 2022;3. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.31653
4. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;(11):575197. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197
5. Groth SW, Fernandez ID, Block RC, Thurston SW, Wong E, Brunner J, Mayo N, Kapula N, Yu Y, Meng Y, Yeh KL, Kinkade CW, Thornburg LL, O'Connor TG, Barrett ES. Biological changes in the pregnancy-postpartum period and subsequent cardiometabolic risk-UPSIDE MOMS: A research protocol. *Research in nursing and health*. 2021;44(4):608-619. DOI: 10.1002/nur.22141
6. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier J W , Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen A-M. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *British Medical Journal Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):413. DOI: 10.1186/s12884-017-1585-0
7. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, Ng PC, Lam PWY, Ho LC, To WK, Lai ST, Yan WW, Tan PYH. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(1):292-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.11.019.
8. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, Liu Y. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Frontiers in Pediatrics*. 2020;(8):104. DOI: 10.3389/fped.2020.00104
9. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: friend or foe. *Life Science Journal*. 2020;(256):117900. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117900
10. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*. 2020;9(1):51-60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06
11. Chen S, Liao E, Cao D, Gao Y, Sun G, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1556-1561. DOI: 10.1002/jmv.25789
12. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Clavé Llavall A, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SI, Qiu X, Yuan M, Coomar D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, Wely M, Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2020;(370):m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
13. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, Roggero P, Prefumo F, Vale MS, Cardona-Perez JA, Maiz N, Cetin I, Savasi V, Deruelle P, Easter SR, Sichert J, Conti CS, Ernowati E, Mhatre M, Teji JS, Liu B, Capelli C, Oberto M, Salazar L, Gravett MG, Cavoretto PI, Nachinab VB, Galadanci H, Oros D, Ayede AI, Sentilhes L, Bako B, Savorani M, Cena H, García-May PK, Etuk S, Casale R, Abd-Elsalam S, Ikenoue S, Aminu MB, Vecciarelli C, Duro EA, Usman MA, John-Akinola Y, Nieto R, Ferrazi E, Bhutta ZA, Langer A, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*. 2021;175(8):817-826. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
14. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2021; 193(16):E540-E548. DOI: 10.1503/cmaj.202604
15. Papageorghiou AT, Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, Usman MA, Abd-Elsalam S, Etuk S, Simmons LE, Napolitano R,

- Deantoni S, Liu B, Prefumo F, Savasi V, Vale MS, Baafi E, Zainab G, Nieto R, Maiz N, Aminu MB, Cardona-Perez JA, Craik R, Winsey A, Tavchioska G, Bako B, Oros D, Rego A, Benski AN, Hassan-Hanga F, Savorani M, Giuliani F, Sentilhes L, Risso M, Takahashi K, Vecchiarelli C, Ikenoue S, Thiruvengadam R, Soto Conti CP 18, Ferrazzi E, Cetin I, Nachinab VB, Ernawati E, Duro EA, Kholin A, Firlit ML, Easter SR, Sichitiu J, Bowale A, Casale R, Cerbo RM, Cavoretto PI, Eskenazi B, Thornton JG, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;225(3):289. e1-289.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.014
16. Vintzileos WS., Muscat J, Hoffmann E, John NS, Vertichio R, Vintzileos AM, Vo D. Screening all pregnant women admitted to labor and delivery for the virus responsible for coronavirus disease 2019. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(2):284-286. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.024
17. Ellington S, Strid P, Tong V, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, Nahabedian J, Anderson K, Gilboa SM. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(25):769-775. DOI: 10.15585/mmwr.mm6925a1
18. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, Chambers BD, Krakow D, Berghella V, Shamshirsaz, Boatin AA, Aldrovandi G, Greiner A, Riley L, Boscardin WJ, Jamieson DJ, Jacoby VL; Pregnancy CoRonavirus Outcomes RegIsTrY (PRIORITY) Study. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 136(6):1117-1125. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004178
19. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *British Medical Journal*. 2020. 8;369: m2107. DOI: 10.1136/bmj.m2107.
20. Salvatore CM, Han JY, Acker K, Tiwari P, Jin J, Brandler M, Cangemi C, Gordon L, Parow A, DiPace J, DeLaMora P. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health Home Page*. 2020; 4(10):721-727. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30235-2.
21. Логинова ИО, Вишнякова НН., Наркевич АН. Психологические реакции людей с различной устойчивостью жизненного мира в период пандемии COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(6):101-107. [Loginova I.O., Vishnyakova N.N., Narkevich A.N. Psychological reactions of people with different stability of the life world during the COVID-19 pandemic. *Siberian Medical Review*. 2020;(6):101-107. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2020-6-101-107
22. Saleki K, Banazadeh M, Saghadzadeh A, Rezaei N. The involvement of the central nervous system in patients with COVID-19. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020;31(4):453–456. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0026
23. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Calanit K, Kohane IS, Hernán MA, Lipsitch M, Hernandez-Diaz S, Reis BY, Balicer RD. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature Medicine*. 2021;27(10):1693-1695. DOI: 10.1038/s41591-021-01490-8
24. Atyeo C, DeRiso EA, Davis C, Bordt EA, Guzman RMD, Shook LL, Yonker LM, Fasano A, Akinwunmi B, Lauffenburger DA, Elovitz MA, Gray KJ, Edlow AG, Alter COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women. *Science Translational Medicine*. 2021;13(617):eabi8631. DOI: 10.1126/scitranslmed.abi8631
25. Rottenstreich A, Zarbiv G, OiknineDjian E, Vorontsov O, Zigron R, Kleinstern G, Wolf DG, Shay Porat Timing of SARS-CoV-2 vaccination during the third trimester of pregnancy and transplacental antibody transfer: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021, 28(3):419-425. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.10.003
26. Oliver ES, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung N, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021; 69(50):1922-1924. DOI: 10.15585/mmwr.mm6950e2.
27. Munoz FM, Sheffield JS, Beigi RH, Read JS, Swamy GK, Jevaji I, Rasmussen SA, Edwards KM, Fortner KB, Patel SM, Spong CY, Ault K, Heine RP, Nesin Research on vaccines during pregnancy: protocol design and assessment of safety. *Vaccine*. 2013; 31 (40):4274-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.042.
28. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women. Report to Secretary, Health and Human Services and Congress. *Seminars in Perinatology*. 2020; 44(3):151226. DOI: 10.1016/j.semperi.2020.151226.
29. S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization. Accessed December 13, 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
30. Research Committee; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Boelig RS, Aagaard KM, Debbink MP, Shamshirsaz AA; Society for Maternal-Fetal Medicine. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) statement: SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 225(6):B19-B31. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.039.
31. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. Accessed December 13, 2020. <https://>

www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html

32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19: practice advisory—December 2020. Accessed December 13, 2020. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>

33. Abu-Raya B. Vaccination of pregnant women against coronavirus disease 2019 during the pandemic. *2021;22(9):e570-e573*. DOI: 10.1542/neo.22-9-e570

34. Sebghati M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*. 2021; 76:53-65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007

35. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(5):484–495. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.01.022

36. Israel Society of Obstetrics and Gynecology. Guidelines for COVID-19 vaccination in pregnant and nursing women. Guidelines in Hebrew. Accessed February 24, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>

37. Information about COVID-19 Vaccines for People who are pregnant or breastfeeding. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed February 24, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

38. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, Gogel AC, Nguyen-Contant P, Kanagaiah P, Fitzgerald T, Ferri R, Young B, Rosen-Carole C, Diaz N, Meehan CL, Caffé B, Sangster MY, Topham D, McGuire MA, Seppo A, Michelle K McGuire. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies,

and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. *American Society for Microbiology*. 2021;12(1):1-11. DOI: 10.1128/mBio.03192-20

39. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & perinatal societies. *Maternal and Child Nutrition*. 2020;16(3):e13010. DOI: 10.1111/mcn.13010

40. Davanzo R. Controversies in Breastfeeding *Frontiers in Pediatrics*. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:278. DOI: 10.3389/fped.2018.00278

Сведения об авторах

Бобылева Мария Александровна, студент, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28; тел.: +7 (915) 6583946; e-mail: mariaboba@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9854-3817>

Плаутина Елена Владимировна, студент, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28; тел.: +7 (952) 5352824; e-mail: pev1999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5213-5551>

Амалитский Виталий Юрьевич, заместитель заведующего молодежным научно-исследовательским центром по инновационной деятельности, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28; тел.: +7 (915) 6507529; e-mail: vit001@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4412-0568>

Author information

Maria A. Bobyleva, student, Smolensk State Medical University; Address: 28, Krupskoy Str., Smolensk, Russian Federation 214019; Phone: +7 (915) 6583946; e-mail: mariaboba@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9854-3817>

Elena V. Plautina, student, Smolensk State Medical University; Address: 28, Krupskoy Str., Smolensk, Russian Federation 214019; Phone: +7 (952) 5352824; e-mail: pev1999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5213-5551>

Vitalii Y. Amalitskii, Deputy Head for innovation activities of the youth research center, Smolensk State Medical University; Address: 28, Krupskoy Str., Smolensk, Russian Federation 214019; Phone: +7 (915) 6507529; e-mail: vit001@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4412-0568>

Дата поступления: 06.03.2023

Дата рецензирования: 27.03.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 06 March 2023

Revision Received 27 March 2023

Accepted 25 May 2023

Оригинальные исследования / Original research



© БОЖКОВА С.А., КОНЕВ В.А., ГОРДИНА Е.М., НЕТЫЛЬКО Г.И., АНИСИМОВА Л.О., АХМЕДОВ Б.Г., ЛЕГОНЬКОВА О.А., ОГАННИСЯН А.С.

УДК: 616.71-018.46-002:616-092.4

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-34-42

Оригинальные полимерные гели как средство предупреждения имплантат-ассоциированного остеомиелита в эксперименте

С.А. Божкова¹, В.А. Конев¹, Е.М. Гордина¹, Г.И. Нетылько¹, Л.О. Анисимова¹, Б.Г. Ахмедов², О.А. Легонькова², А.С. Оганнисян²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург 195427, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва 117997, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить *in vitro* антимикробную активность трех вариантов экспериментальных гелей, а также изучить их эффективность в отношении предупреждения развития имплантат-ассоциированного остеомиелита в эксперименте на крысах.

Материал и методы. В работе исследовали образцы трех вариантов антибактериальных гелей на основе среднемолекулярного поливинилпирролидона (ПВП), содержащие антибактериальные препараты. Эксперимент *in vitro*. На первом этапе была изучена чувствительность типового штамма *S.aureus* ATCC 29213 к действующему веществу образцов геля. Эксперимент *in vivo*. Исследование проводили в условиях вивария ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» на 23 половозрелых самках белых беспородных крыс. Всем животным имплантировали спицы в проксимальный отдел бедренной кости в различных группах. Животным контрольной группы (n=5) инфицированную спицу гелем не обрабатывали. В опытных группах 1, 2 и 3 (в каждой n=9) спицу обрабатывали исследуемым антимикробным гелем. Эвтаназию животных выполняли на 21-е сутки после операции, в этот срок выполняли микробиологическое и дальнейшее морфологическое исследование.

Результаты. Наличие антибактериальной активности в отношении типового штамма *S.aureus* ATCC 29213 регистрировали у всех трех образцов геля. Применение гелей 1 и 3 позволило достичь эрадикации стафилококков в двух случаях из трех. Наиболее выраженный антибактериальный эффект установлен при использовании геля 2. Морфологические исследования продемонстрировали гистологическую картину острого остеомиелита у животных контрольной группы (секвестры и сегментоядерные нейтрофилы в скоплениях фибрина 17,9±9,4 в п/3), Среднее количество нейтрофилов в группах 1, 2 и 3 было сопоставимо между ними, однако, значительно меньше (p<0,001), чем в контрольной: соответственно 3,4±2,7, 3,7±4,3 и 3,0±1,6 клеток в поле зрения.

Заключение. Применение всех трех вариантов экспериментальных гелей, не выявило существенных различий в их антибактериальной активности. Локальная антибактериальная терапия была эффективной и позволила предупредить развитие острого остеомиелита при имплантации инфицированной металлоконструкции у всех экспериментальных животных, однако, в единичных наблюдениях были визуализированы зоны с нейтрофильной инфильтрацией тканей, окружающих костномозговой канал. Проведенное исследование показало, что разработка полимерных антибактериальных гелей является перспективным направлением исследований для разработки средств профилактики и лечения имплантат-ассоциированной инфекции в ортопедии и травматологии.

Ключевые слова: остеомиелит, поливинилпирролидон, эксперимент, антимикробная активность, инфекция, травматология.

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

Для цитирования: Божкова СА, Конев ВА, Гордина ЕМ, Нетылько ГИ, Анисимова ЛО, Ахмедов БГ, Легонькова ОА, Оганнисян АС. Оригинальные полимерные гели как средство предупреждения имплантат-ассоциированного остеомиелита в эксперименте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):34-42. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-34-42

Original polymer gels as a means of preventing implant-associated osteomyelitis in an experiment

S.A. Bozhkova¹, V.A. Konev¹, E.M. Gordina¹, G.I. Netyl'ko¹, L.O. Anisimova¹, A.B. Ahmedov², O.A. Legon'kova², A.S. Ogannisyan²

¹Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg 195427, Russian Federation

²National Medical Research Center of Surgery named A.V. Vishnevsky, Moscow 117997 Russian Federation

The aim of the research. To evaluate antimicrobial activity of three variants of gels *in vitro*, as well as to study their efficacy in relation to prevention of implant-associated osteomyelitis in an experiment on rats.

Material and methods. The work involved studying three variants of antibacterial gels based on medium molecular weight polyvinylpyrrolidone (PVP) containing antibacterial products. The experiment was carried out *in vitro*. At the first stage, the sensitivity of type strain *S.aureus* ATCC 29213 to the active substance of gel specimens was investigated. The research was performed in the vivarium of FSBI «R.R. Vreden NMRC» on 23 sexually mature female white

outbred rats. All animals were implanted with wires into the proximal part of the femur in different groups. For the control animals (n=5), the infected wire was not treated with gel. In experimental groups I, II and III (n=9 for each), the wire was treated with the studied antimicrobial gel. Euthanasia of the animals was performed on day 21 after the procedure; the microbiological and further morphological study was performed within this period of time.

Results. The presence of antibacterial activity in relation of the type strain *S.aureus* ATCC 29213 was registered in all three specimens of the gel. Application of gels 1 and 3 made it possible to achieve eradication of *Staphylococcus* in two thirds of the cases. The most pronounced antibacterial effect was found while using gel 2. Morphological studies demonstrated a histological picture of acute osteomyelitis in control animals (sequesters and segmented neutrophils in fibrin accumulations 17.9±9.4 per field). Average quantity of neutrophils in groups I, II and III was comparable but significantly lower (p<0.001) than in the control group: 3.4±2.7, 3.7±4.3 and 3.0±1.6 cells per field.

Conclusion. The use of all the three variants of experimental gels did not reveal substantial differences in their antibacterial activity. Local antibacterial therapy was effective and made it possible to prevent development of acute osteomyelitis after implantation of an infected metal construction in all experimental animals. However, in occasional observations, areas with neutrophilic infiltration in tissue around the bone marrow cavity were visualised. The study has shown that development of polymeric antibacterial gels is a promising field for research in development of preventive means and for treatment of implant-associated infection in orthopaedics and traumatology.

Key words: osteomyelitis, polyvinylpyrrolidone, experiment, antimicrobial activity, infection, traumatology.

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

Citation: Bozhkova SA, Konev VA, Gordina EM, Netyl'ko GI, Anisimova LO, Ahmedov AB, Legonkova OA, Ogannisyan AS. Original polymer gels as a means of preventing implant-associated osteomyelitis in an experiment. *Siberian Medical Review*. 2023; (3):34-42. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-34-42

Введение

Высокая социально-экономическая значимость лечения инфекции, ассоциированной с ортопедическими имплантатами, определяется высокой инвалидизацией профильных пациентов, в том числе и трудоспособного возраста, и большими финансовыми затратами на их лечение. Согласно данным за 40-летний период, заболеваемость остеомиелитом увеличилась с 11,4 до 24,4 (из них посттравматический – до 9,7) случаев на 100 тыс. населения. У детей и лиц среднего возраста показатели оставались стабильными, а у лиц старше 60 лет выявлен рост в более чем 3 раза, коррелирующий с увеличением диабет-ассоциированного остеомиелита. При этом доля лиц трудоспособного возраста среди мужчин, подверженных заболеванию, составляет 60% [1]. И если после плановых ортопедических операций инфекционные осложнения отмечаются в 0,5-2 % случаев, то частота развития посттравматического остеомиелита после открытого перелома составляет от 2% до 25% случаев в зависимости от тяжести перелома [2,3]. По данным отечественных авторов, хронический остеомиелит составляет 7-12% в структуре заболеваний, относящихся к гнойно-хирургической инфекции, и до 6% среди патологии опорно-двигательного аппарата [4]. Отсрочка выполнения остеосинтеза при закрытых переломах приводит к увеличению частоты развития инфицированных гематом, некрозов, поверхностных и глубоких нагноений до 8 % [5,6]. Современная концепция антимикробной терапии ортопедической инфекции и предупреждения её рецидивов подразумевает создание локальных депо антибактериальных препаратов. В то же время, высокая актуальность разработки средств для локальной антимикробной терапии в травматологии и ортопедии продиктована недостаточной концентрацией антибиотиков в очаге остеомиелита и перипротезной инфекции при системном введении препаратов и, как следствие, низкой эффективностью лечения данных осложнений [7]. Разработка средств и спо-

собов, повышающих эффективность лечения инфекционных осложнений и профилактики их рецидивов, включает следующие направления [8]:

- 1) пассивная обработка/модификация поверхности имплантата без использования какого-либо фармакологически активного вещества;
- 2) активная обработка/модификация поверхности фармакологически активными бактерицидными агентами (например, покрытия, содержащие серебро или йод);
- 3) использование локальных средств во время операции непосредственно перед установкой имплантата.

Локальными носителями лекарственных препаратов могут являться биodeградируемые полимерные матрицы в любом исполнении – гели, губки, пленки. Несмотря на достаточно широкий выбор полимерных материалов и форм их применения, с точки зрения лечения и профилактики рецидивов ортопедической инфекции, предпочтительным является использование гелей, которыми можно покрывать поверхности ортопедических имплантатов любой формы.

Цель исследования

Оценить *in vitro* антимикробную активность трех вариантов экспериментальных гелей, а также изучить их эффективность в отношении предупреждения развития имплантат-ассоциированного остеомиелита в эксперименте на крысах.

Материал и методы

В исследовании изучили образцы трех вариантов антибактериальных гелей на основе среднемолекулярного поливинилпирролидона (ПВП), содержащих антибактериальные препараты (1,2 масс.% гентамицина и 5 масс.% фосфомицина). Экспериментальные образцы получали по разным технологиям: образец 1 – термической обработкой ПВП с последующим введением антибиотиков и обработкой ионизирующим излучением 15 кГр; образцы 2 и 3 – путем обработки ионизирующим излучением (30 кГр) водного раствора ПВП и лекарственных средств. Образец 2 содержал 30% ПВП, образец 3 – 15% ПВП.

Эксперимент *in vitro*. На первом этапе была изучена чувствительность типового штамма *S.aureus* ATCC 29213 к действующему веществу образцов геля диффузионным методом ("колодцев"). В агаре Мюллера-Хинтона на чашках Петри формировали лунки с помощью стерильных полых металлических цилиндров высотой 10 мм и диаметром 5 мм. Затем ватным тампоном засеивали *S.aureus* и в соответствующую лунку вносили 300 мкл тестируемого геля (на 1 чашку - 3 образца). Чашки инкубировали при температуре 37°C в течение 18 часов и проводили визуальную оценку антибактериального действия образцов гелей по наличию зоны задержки роста вокруг лунок. По результатам было определено, что штамм, используемый для инфицирования спиц, чувствителен к антибиотикам в составе всех трех образцов гелей.

Эксперимент *in vivo*. Исследование проводили в условиях вивария ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» на 23 половозрелых самках белых беспородных крыс, весом 180-220 гр, полученных из сертифицированного питомника АН "Рапполово". Работа с животными проводилась в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей, и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» [9]. Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены Институтским этическим комитетом по использованию животных на предмет соответствия этическим принципам. Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве The Guide for Care and Use of Laboratory Animals [10]. Животные были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, находились в идентичных условиях кормления и содержания. Крыс содержали в клетках габаритами 30 x 40 x 20 см по 3 особи в условиях искусственного освещения (по 12 часов темного и светлого времени), принудительной 12-кратной в час вентиляции, при температуре 18-26°C и относительной влажности 30-70%.

Для инфицирования стерильных стальных спиц (длина 15 мм, диаметр 1 мм) готовили бактериальную суспензию *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 в физиологическом растворе с оптической плотностью 0,5 по шкале McF (соответствует $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл). Полученную взвесь разводили в 1000 раз, так, чтобы итоговая микробная концентрация составила $1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл. Спицы погружали в 3 мл готовой суспензии и оставляли на 18 часов при 37°C.

Всем экспериментальным животным в условиях операционной было выполнено хирургическое вмешательство. Под общим наркозом (кетамин) в положении животного на животе на операционном столе, с фиксацией конечностей, после трехкратной обработки кожи раствором антисептиков (йод, спирт), линейным разрезом кожи выполнен доступ к зоне проксимального отдела бедренной кости. Остро и тупо произведен доступ к большому вертелу правой бедренной кости. При помощи стоматологического бора формировали канал,

сообщающийся с костно-мозговым каналом. Животным контрольной группы ($n=5$) инфицированную спицу обрабатывали физиологическим раствором и имплантировали в сформированный канал. В опытных группах 1, 2 и 3 (в каждой $n=9$) спицу обрабатывали исследуемым антимикробным гелем, соответственно образцами 1, 2 и 3, после чего также имплантировали в костный канал лабораторному животному. Рану промывали раствором хлоргексидина, после чего ушивали, затем повторно обрабатывали растворами антисептиков (йод, спирт). Системную антибактериальную терапию проводили всем лабораторным животным в первые 3-е суток путем внутримышечного введения раствора цефтриаксона 0,03 г. Эвтаназию животных выполняли на 21-е сутки после операции, забирали блоки тканей с установленными имплантатами по 3 блока из каждой группы для микробиологического исследования спиц, по 6 блоков из каждой опытной группы и 2 блока из контрольной группы для морфологических исследований.

Микробиологические исследования. Спицы хирургическим путем извлекали из блока тканей и вносили в пробирки с универсальной питательной средой (LB-бульон), среда без спиц служила отрицательным контролем. Пробирки помещали в термостат на 18 часов при 37°C. При отсутствии признаков роста в отрицательном контроле визуально оценивали наличие признаков роста бактерий в остальных пробирках. Из пробирок с признаками роста выполняли посев на универсальные и селективные питательные среды для ориентировочного определения родовой или видовой принадлежности: Байрд-Паркер агар, агар UriSelect, Среда Эндо, Колумбийский агар. На плотные питательные среды наносили по 10 мкл проросшего бульона и петлей штрихами распределяли по поверхности агара. Чашки инкубировали при 37°C. Через 24-48 часов оценивали наличие роста бактерий и культуральные свойства выросших колоний. В случае сохранения *S. aureus* на спицах через 48 часов инкубации регистрировали рост на агаре Байрд-Паркера в виде крупных, блестящих, выпуклых колоний, окруженных опалесцирующим кольцом. Данный признак свидетельствовал о выживании *S. aureus* на спицах в течение 21 суток. Последующую видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score $\geq 2,0$.

Морфологические исследования. Для гистологического исследования экспериментальный материал фиксировали в 10% формалине (рН 7,4), декальцинировали в 25% растворе соли органической кислоты «Трилон Б», обезживали в спиртах возрастающей концентрации с использованием установки проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную станцию Leica (Германия). Срезы толщиной 5-7 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Германия). Окраску проводили гематоксилином и эозином согласно

протоколам производителей (Био-Витрум, Россия) с использованием автоматического линейного стейнера Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия). Микроскопическое исследование и фотодокументирование проводили с помощью светового-цифрового микроскопа «EVOS XL® CORE» с увеличением $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$ и $\times 40$, что соответствует стандартному увеличению $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. При описании микропрепаратов оценивали наличие активного воспаления путем количественного подсчета сегментоядерных нейтрофилов. Визуализацию, получение оптического изображения и гистоморфометрический анализ микрообъектов проводили в ручном режиме. В каждом срезе измерения производили в 8 полях зрения при увеличении $\times 400$.

Статистический анализ выполняли в программе «Prism Graphpad», рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение количества лейкоцитов в микропрепаратах исследуемых групп. Полученные значения оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00123-21-00 от 23.12.2020 года.

Результаты и обсуждение

Наличие антибактериальной активности в отношении типового штамма *S. aureus* ATCC 29213 регистрировали у всех трех образцов геля, вне зависимости от технологии изготовления и состава. В чашках Петри полностью отсутствовали признаки роста стафилококков (рис. 1); различий в активности образцов тестируемых гелей не было установлено.

Микробиологическое исследование удаленных спиц показало (табл.), что в контрольной группе все исследованные спицы были, помимо *S. aureus*, инфицированы представителями энтеробактерий (*Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*). Применение гелей 1 и 3 позволило достичь эрадикации стафилококков в двух случаях из трех. При этом в одном наблюдении из группы 1 был получен рост *S. aureus* и *E. coli*, в то время как в наблюдении из группы 3 со спицы был выделен только *S. aureus*. Наиболее выраженный антибактериальный эффект установлен при использовании геля 2.

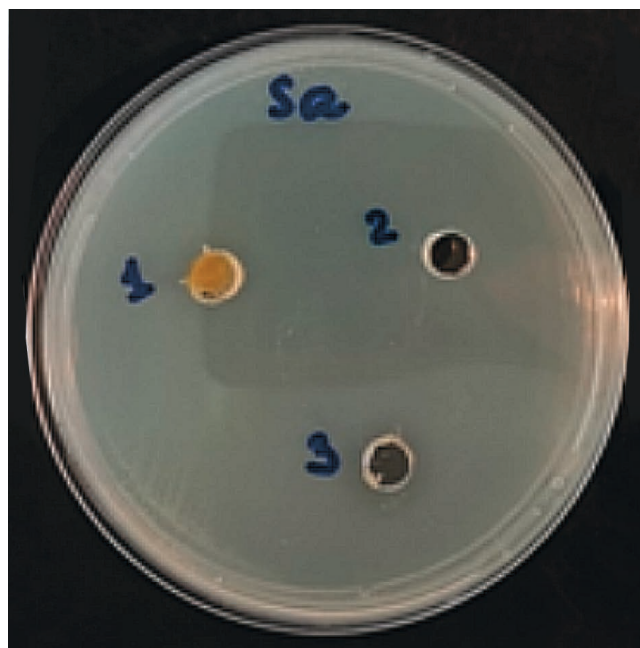


Рисунок 1. Фотографии чашки Петри, засеянных *Staphylococcus aureus*, через 20 часов после внесения в лунки образцов экспериментального геля (1, 2, 3).

*Примечание: Sa – *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

Figure 1. Photos of Petri dishes seeded with *Staphylococcus aureus*, 20 hours after the introduction of experimental gel samples into the wells (1, 2, 3).

*Note: Sa - *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

Гистологически у животных контрольной группы определяли морфологическую картину острого остеомиелита: костные секвестры и сегментоядерные нейтрофилы в скоплениях фибрина ($17,9 \pm 9,4$ в п/3) (рис. 2 А,В). Среднее количество нейтрофилов в группах 1, 2 и 3 было сопоставимо, однако, значительно меньше ($p < 0,001$), чем в контрольной: соответственно $3,4 \pm 2,7$, $3,7 \pm 4,3$ и $3,0 \pm 1,6$ клеток в поле зрения, что свидетельствует о выраженном снижении инфекционно-воспалительных проявлений при обработке имплантируемой инфицированной спицы экспериментальными гелями.

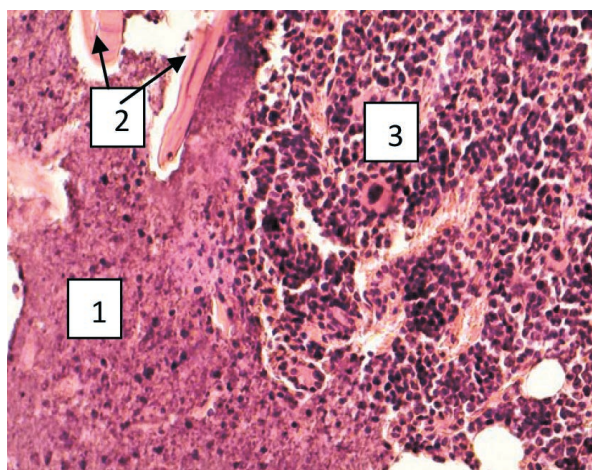
Таблица

Результаты бактериологического исследования инфицированных спиц на 21 сутки после имплантации

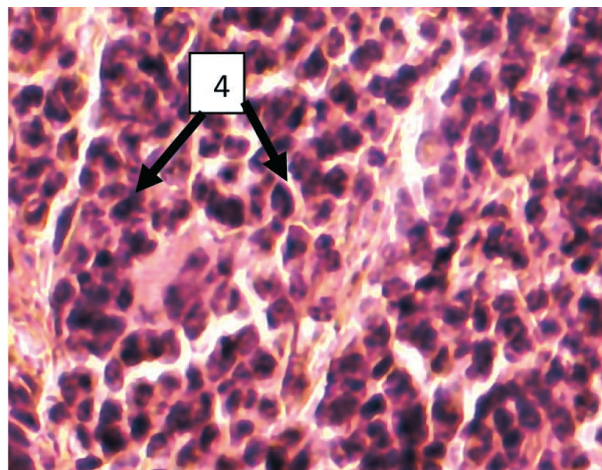
Table

Results of bacteriological examination of infected wires on 21 days after implantation

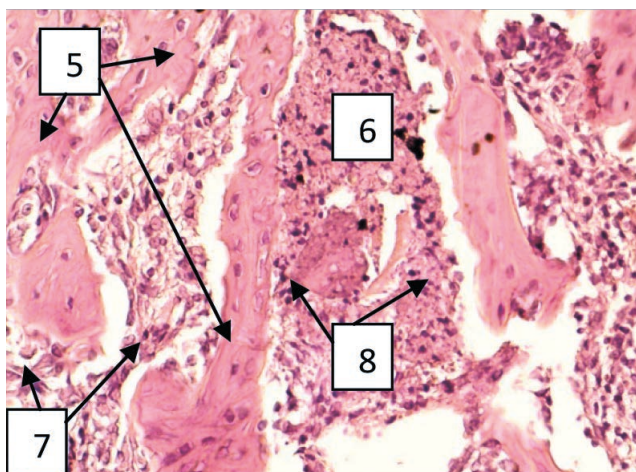
Спицы	Гель 1	Гель 2	Гель 3	Контроль (физ.раствор)
1	Нет роста	Нет роста	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>
2	Нет роста	Нет роста	Нет роста	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>
3	<i>S. aureus</i>	Нет роста	Нет роста	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>



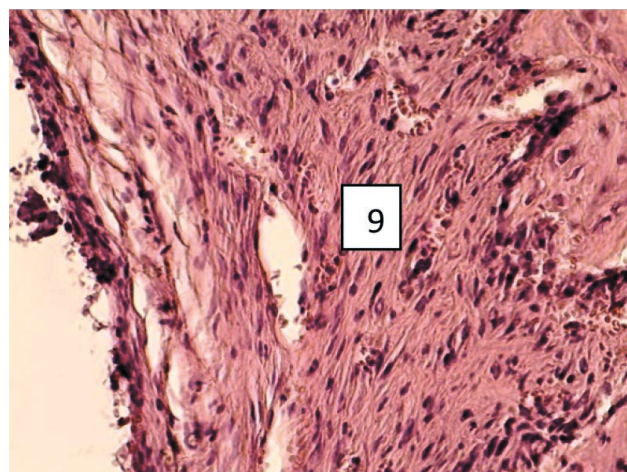
A



B



E



F

Рисунок 2. микропрепараты зоны установки инфицированной спицы в различных группах. Окр. гематоксилин и эозин. Ув. x 200 - А, G, F, G; Ув. x 400 - В, С, Е, Н.

Контрольная группа: А - признаки острого остеомиелита (1, 2, 3); В - выраженная нейтрофильная инфильтрация (4); Группа 1: С - Признаки остеогенеза (5, 6, 7); D - область восстановления дефекта (3, 5); Группа 2: Е - клеточно-волоконистая ткань с молодыми костными балочками (5, 6, 7, 8); F - стенка дефекта (9); Группа 3: G - центральная зона дефекта (5, 8, 10); H - явления активного остеогенеза в толще стенки (3, 5, 11);

- 1- фибрин с лейкоцитарной инфильтрацией
- 2 - костный секвестр
- 3 - красный костный мозг
- 4- скопления нейтрофилов
- 5- молодая костная балка
- 6- волокнистая ткань
- 7- мононуклеарная инфильтрация
- 8- лейкоциты
- 9- пролиферация фибробластов
- 10- богато васкуляризованная соединительная ткань
- 11- остеобласты

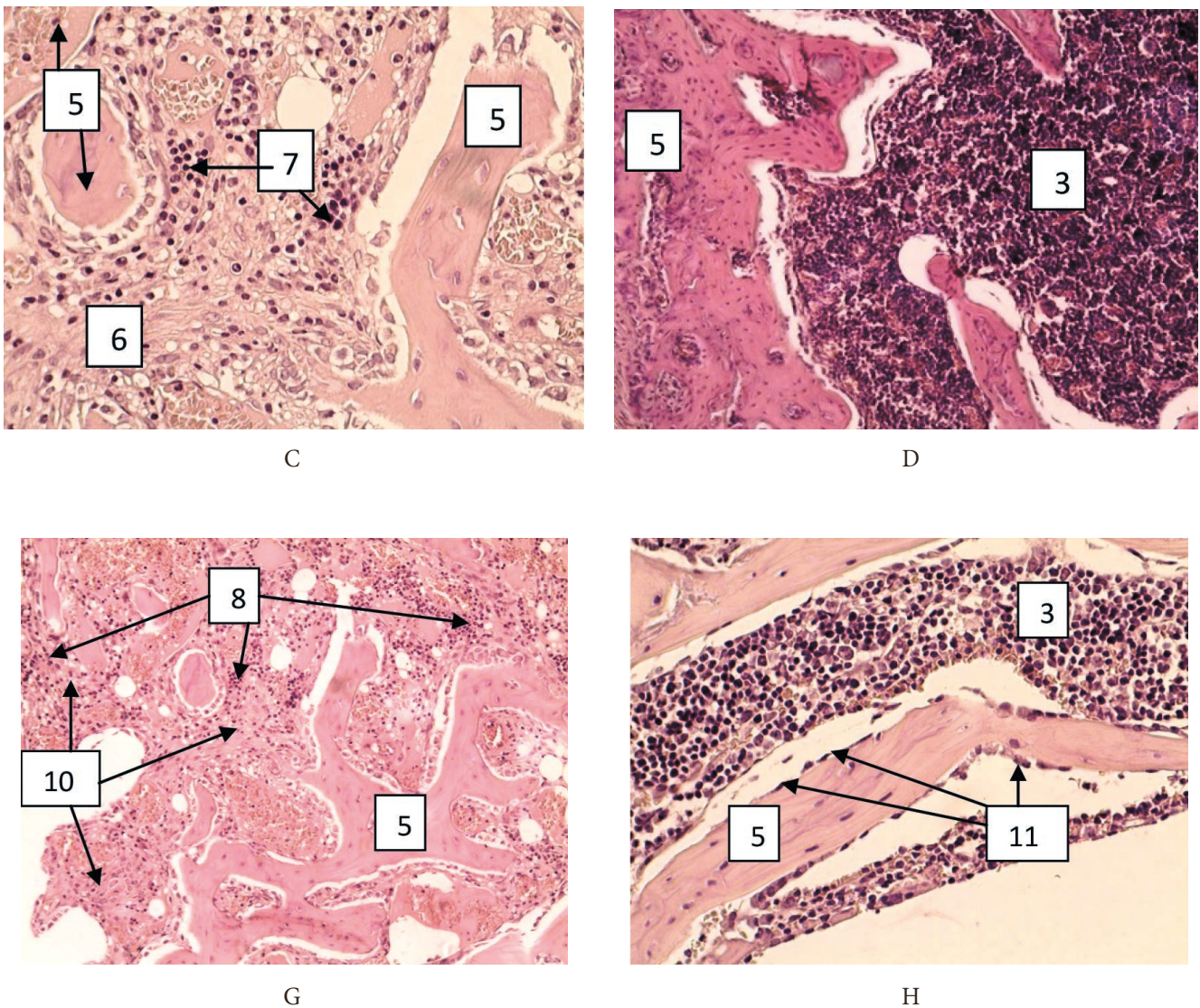


Figure 2. Micro-preparations of the infected wire installation zone in various groups. Coloring hematoxylin and eosin. Mag. x 200 - A, G, F, G; mag. x 400 - B, C, E, H.

Control group: A - signs of acute osteomyelitis (1, 2, 3); B - pronounced neutrophil infiltration (4); Group 1: C - Signs of osteogenesis (5, 6, 7); D - area of defect repair (3, 5); Group 2: E - cellular fibrous tissue with young bone beams (5, 6, 7, 8); F - the defect wall (9); Group 3: G - the central zone of the defect (5, 8, 10); H - the phenomena of active osteogenesis in the wall thickness (3, 5, 11);

- 1- fibrin with leukocyte infiltration
- 2- bone sequester
- 3- red bone marrow
- 4- clusters of neutrophils
- 5- young bone beam
- 6- fibrous fabric
- 7- mononuclear infiltration
- 8- leukocytes
- 9- fibroblast proliferation
- 10- richly vascularised connective tissue
- 11- osteoblasts

У животных группы 1 в те же сроки в месте оперативного вмешательства среди клеточно-волоконистой ткани располагались незрелые костные балочки с явлениями продолжающегося остеогенеза. Между ними в волокнистой ткани отмечалось небольшое количество мононуклеаров с единичными нейтрофилами ($3,6 \pm 0,5$ в поле зрения) (рис. 2В), что на этом сроке соответствовало динамике реактивного воспалительного процесса. Периферия дефекта была представлена молодой костной тканью, с кроветворным костным мозгом без воспалительной инфильтрации (рис. 2Д). После удаления спицы у всех животных оставался дефект. Стенка его была образована плотной волокнистой соединительной тканью, местами с островками костной и остаточной мононуклеарной инфильтрацией, в одном случае – с наличием единичных нейтрофилов и новообразованными костными балочками (рис. 3).

У животных группы 2 стенка дефекта во всех наблюдениях была представлена волокнистой и молодой костной тканью. Выражены явления остеогенеза: незрелые костные балочки с крупными сочными остеобластами, на их поверхности располагаются остеобласты, между ними – мелкие очажки мононуклеарной инфильтрации, в одном случае – с единичными лейкоцитами ($8,75 \pm 4,03$ в поле зрения). У некоторых животных стенка дефекта была частично образована плотной волокнистой тканью с пролиферацией фибробластов и явлениями фиброобразования. Воспалительной инфильтрации не было выявлено (рис. 2 Е, F).

После использования геля 3 зона дефекта была представлена балочками молодой костной ткани, между которыми визуализировались обширные поля волокнистой, богато васкуляризированной ткани с признаками умеренной воспалительной инфильтрации и активного остеогенеза (рис. 2 G). В зоне имплантации спицы имелась тонкая соединительнотканная стенка с единичными костными балками и скоплениями единичных нейтрофилов ($5,3 \pm 1,5$) (рис. 2, H).

Применение в области хирургического вмешательства водных растворов лекарственных веществ, в том числе антибактериальных, не является рациональным в связи с их быстрым попаданием в кровоток. Среднемолекулярный поливинилпирролидон (ПВП), как полимерное соединение, может служить носителем лекарственных веществ. Так, зарегистрированное для промывания гнойных ран лекарственное средство «По-виаргол» (Технолог, Россия) представляет собой высокодисперсные наночастицы серебра, стабилизированные ПВП (№ рег. удостовер.: ЛСР- 008192/08 от 16.10.2008г.). Кроме того, комплекс повидон-йод широко используется в практическом здравоохранении, являясь эффективным антисептическим средством, которое используют самостоятельно и в составе различных лекарственных форм (№ рег. удостовер.: П N015048/04 от 27.12.2010). При использовании ПВП как адьюванта существенно повышается биодоступность лекарственных средств, кроме того, за счет способности ПВП к комплексообразованию достигается пролонгация эффекта действующего вещества. Лучевая и/или термическая обработка

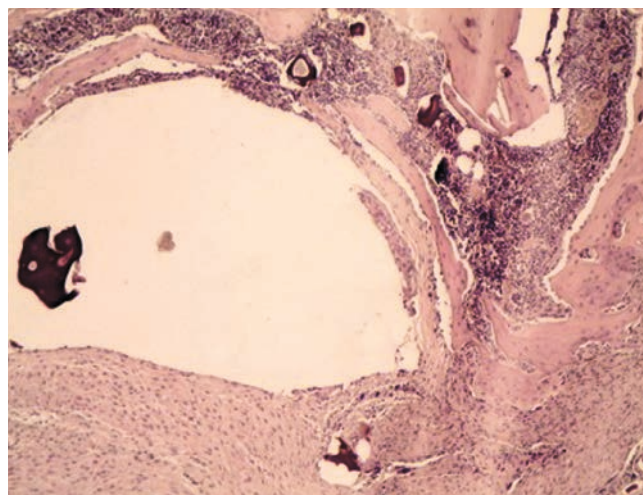


Рисунок 3. Группа 1. Зона дефекта после удаления спицы. Стенка образована плотной волокнистой тканью (внизу дефекта), тонкая костная пластинка (справа и вверху), вверху – область воспалительная инфильтрация стенки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 40.

Figure 3. Group 1. Defect zone after removal of the wire. The wall is formed by dense fibrous tissue (at the bottom of the defect), thin bone plate (on the right and above), at the top is the area of inflammatory infiltration of the wall. Col. with haematoxylin and eosin, mag. x 40.

комбинации гентамицина и фосфомицина приводит к сшивке молекул лекарственных препаратов с ПВП, и, тем самым, снижает скорость выведения активных веществ [11]. Применение композиций лекарственных препаратов, в нашем случае антибиотиков, с ПВП может рассматриваться как метод продленной локальной профилактики рецидивов в составе комплексного лечения пациентов с ортопедической инфекцией.

Локальное применение различных средств с антибактериальной активностью обусловлено современными представлениями о патогенезе имплантат-ассоциированной инфекции. На поверхности каждого имплантированного биоматериала происходит так называемая «гонка за поверхностью», в которой участвуют белки внеклеточного матрикса (ВКМ), клетки-хозяева (фибробласты, остеобласты, эндотелиальные клетки) и бактерии [12]. Состав и структурная организация ВКМ влияют на адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку не только клеток-хозяев, но и колонизирующих бактерий. Таким образом, если клетки-хозяева, такие как фибробласты, достигают поверхности биоматериала и устанавливают надежные связи, бактерии сталкиваются с живой, интегрированной клеточной поверхностью. Такие интегрированные жизнеспособные клеточные слои с функциональными защитными механизмами хозяина могут противостоять прикреплению бактерий и колонизации. При этом бактериальные связи *S. aureus* с рецептором хозяина формируются опосредованно через рекрутирование белков внеклеточной матрицы [13]. В свою очередь, вовлечение бактериями эукариотических рецепторов, таких как интегрины, часто запускает процесс интер-

нализации, который ведет к формированию внутриклеточного депо бактериальных клеток, делая их недоступными для иммунной системы и антибиотиков [14]. Таким образом, предупреждение прикрепления к поверхности имплантата бактериальных клеток до момента адгезии на них эукариотических клеток будет препятствовать развитию инфекционного процесса. Данный тезис с успехом реализован группой исследователей, которые разработали гель на основе гиалуроновой кислоты, создающий антиадгезионный антимикробный барьер на поверхности имплантата [15].

Ранее нами было показано, что, несмотря на некоторые различия в физико-химических свойствах тестируемых гелей на основе полимера поливинилпирролидона (ПВП), изготовленных по различным технологиям, не установлено каких-либо критических местных и системных патологических реакций. Это позволило сделать заключение об интактности тестируемых соединений к окружающим тканям и отсутствии системной токсичности [16]. Отсутствие каких-либо патологических реакций тканей, окружающих имплантированные и обработанные тестируемыми гелями спицы, было подтверждено и в данном эксперименте. Заранее было определено, что антибактериальный компонент всех трех образцов гелей высокоактивен в отношении типового штамма золотистого стафилококка. В эксперименте на животных тестируемые гели использовали однократно, нанося их на поверхность уже инфицированной спицы для предупреждения развития имплантат-ассоциированного остеомиелита. Полученные результаты свидетельствуют, что в контрольной группе, несмотря на 3-х дневное системное введение антибиотика, активного в отношении инфекта, у всех животных на 21-е сутки эксперимента была яркая картина острого остеомиелита с выраженной нейтрофильной инфильтрацией без каких-либо признаков остеообразования. При этом во всех опытных группах не было выявлено признаков остеомиелита и в большинстве наблюдений гистологическая картина свидетельствовала об активном остеогенезе при отсутствии воспалительной инфильтрации. Последняя была выявлена в нескольких полях зрения в группе 3 в составе волокнистой, богато васкуляризированной ткани. Также отдельные очаги нейтрофильной инфильтрации выявлены в одном из 5-ти наблюдений в группе 1 и в одном из 5-и – в группе 2. Кроме того, в группе 2 с использованием геля с концентрацией ПВП 30% и дозой ионизирующего излучения 30 кГр, не было получено роста *S.aureus* с удаленных спиц, что может свидетельствовать о его большей эффективности, однако, это требует дальнейших исследований на большем количестве наблюдений. Однако среднее количество нейтрофилов в 8-ми полях зрения при большом увеличении во всех опытных группах было менее 4, что по критериям диагностики перипротезной инфекции EBJIS свидетельствует об отсутствии инфекционного процесса [17].

Заключение

Таким образом, применение всех трех вариантов экспериментальных гелей, полученных разными способами, не выявило существенных различий в их

антибактериальной активности и реакциях тканей, окружающих область хирургического вмешательства. Локальная антибактериальная терапия была эффективной и позволила предупредить развитие острого остеомиелита при имплантации инфицированной металлоконструкции у всех экспериментальных животных, однако в единичных наблюдениях были визуализированы зоны с нейтрофильной инфильтрацией тканей, окружающих костномозговой канал. Проведенное исследование показало, что разработка полимерных антибактериальных гелей является перспективным направлением исследований для разработки средств профилактики и лечения имплантат-ассоциированной инфекции в ортопедии и травматологии.

Литература / References

1. Masters EA, Ricciardi BF, Bentley K, Moriarty TF, Schwarz EM, Muthukrishnan G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nature Reviews. Microbiology*. 2022; 20(7):385-400. DOI: 10.1038/s41579-022-00686-0
2. Arias C, Tamayo Betancur MC, Pinzón MA, Cardona Arango D, Capataz Taffur CA, Correa Prada E. Differences in the Clinical Outcome of Osteomyelitis by Treating Specialty. *Orthopedics or Infectology*. 2015;10(12):e0144736. DOI: 1371/journal.pone.0144736
3. Simpfendorfer CS. Radiologic Approach to Musculoskeletal Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2017;31(2):299-324. DOI: 10.1016/j.idc.2017.01.004
4. Римашевский ДВ, Ахтямов ИФ, Федулчев ПН, Устатов К.А., Васильев А., Молдакулов ЖМ, Зиновьев МП, Микулич ЕВ. Патогенетические особенности лечения хронического остеомиелита (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2021;27(5): 628-635. [Rimashevskiy DV, Akhtyamov IF, Fedulichev PN, Zaalán Wessam, Ustazov KA, Basith Abdul, Moldakulov JM, Zinoviev MP. Pathogenetic features of chronic osteomyelitis treatment (literature review). *Genij Ortopedii*. 2021;27(5):628-635. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635. (In Russian)]
5. Alcantara JE J, Aguiar RA, Sampaio JGL NETO, Azi ML, Sadigursky D, Alencar DE. Factors associated with the development of early infection after surgical treatment of fractures. *Acta Ortopedica Brasileira*. 2018;26(1):22-26. DOI: 1590/1413-785220182601173883
6. Сакович НВ, Андреев АА, Микулич ЕВ, Остроушко АП, Звягин ВГ. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018;11(1):70-79. [Sakovich NV, Andreev AA, Mikulich EV, Ostroushko AP, Zvyagin VG. Modern aspects of the etiology, diagnosis and treatment of osteomyelitis. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2018;11(1):70-79. (In Russian)]
7. Божкова СА, Новокшонова АА, Конев ВА. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; (3):92-107. [Bozhkova SA, Novokshonova AA, Konev VA. Modern possibilities of local antibiotic therapy for periprosthetic infection and osteomyelitis (literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015; (3):92-107. (In Russian)]
8. Гордина ЕМ, Божкова СА. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *Российский Медицинский Журнал*.

2021;(8):29-32. [Gordina EM., Bozhkova SA. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. *Russian Medical Journal*. 2021;(8):29-32. (In Russian)]

9. Патент РФ на изобретение № 2746709/19.04.2021. Бюль.№11. Легоноква ОА, Божкова СА, Терехова РП, Ахмедов БА, Оганнисян АС, Гордина ЕМ, Винокурова ТИ, Чилилов АМ. Способ получения антимикробного геля. Ссылка активна на 23.09.2022. [Patent RU № 2746709/April 19, 2021. № 11. Legonkova OA, Bozhkova SA, Terekhova RP, Akhmedov BA, Oganisyan AS, Gordina EM, Vinokurova TI, Chililov AM. A method for obtaining an antimicrobial gel. Accessed September 23, 2022. (In Russian)]. <http://www.findpatent.ru/patent/274/2746709>

10. Легоноква ОА, Васильев ВГ, Божкова СА, Терехова РП, Оганнисян АС, Григорьев ММ, Винокурова ТИ, Чилилов АМ, Ахмедов БГ. Свойства поливинилпирролидоновых гелей после стерилизующих воздействий. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;11(1): 19-24. [Legonkova OA, Vasiliev VG, Bozhkova SA, Terekhova RP, Oganisyan AS, Grigoriev MM, Vinokurova TI, Chililov AM, Akhmedov BG. Properties of polyvinylpyrrolidone gels after sterilizing effects. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019;11(1): 19-24. (In Russian)]

11. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Accessed September 23, 2022. <https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j9vvik7m1c3gyxp/vitgbgh631ys>.

12. Washington DC. National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: The National Academies Press; 1996. P.246.

13. Duygu Sütekin S, Güven O. Application of radiation for the synthesis of poly(n-vinyl pyrrolidone) nanogels with controlled sizes from aqueous solutions. *Applied Radiation and Isotopes*. 2019; 145:161-169. DOI: 10.1016/j.apradiso.2018.12.028

14. Rodríguez-Merchán EC, Davidson DJ, Liddle AD. Recent Strategies to Combat Infections from Biofilm-Forming Bacteria on Orthopaedic Implants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10243. DOI: 10.3390/ijms221910243

15. Shivaee A, Sadeghi Kalani B, Talebi M, Darban-Sarokhalil D. Does biofilm formation have different pathways in *Staphylococcus aureus*? *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019;22(10):1147-1152. DOI: 10.22038/ijbms.2019.34888.8281

16. Lamret F, Colin M, Mongaret C, Gangloff SC, Reffuveille F. Antibiotic Tolerance of *Staphylococcus aureus* Biofilm in Periprosthetic Joint Infections and Antibiofilm Strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(9):547. DOI:10.3390/antibiotics9090547.

17. Romanò CL, De Vecchi E, Bortolin M, Morelli I, Drago L. Hyaluronic Acid and Its Composites as a Local Antimicrobial/Anti-adhesive Barrier. *Journal Bone Joint* 2017;2(1):63-72. DOI:10.7150/jbji.17705

18. Оганнисян АС, Стаффорд ВВ, Легоноква ОА, Ахмедов БГ, Божкова СА. Гистологические исследования ответной реакции организма животных на применение антимикробного геля локального воздействия. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2021;24 (10):36-41. [Oganisyan AS, Stafford VV, Legonkova OA, Ahmedov BG, Bozhkova SA.. Histological studies of the response of the animal organism to the use of

local antimicrobial gel. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(10):36-41. (In Russian)]. DOI: 10.29296/25877313-2021-10-00

19. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, Clauss M, Higuera CA, Trebše R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint Journal*. 2021;103-B(1):18-25. DOI:1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1

Сведения об авторах

Божкова Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +79219198714; e-mail: clinpharm-rnito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Конеv Владимир Александрович, к.м.н., научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции; врач травматолог - ортопед отделения №1 НМИЦТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8.; тел.: +78126709518; e-mail: vladimirkonev24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-6491>

Гордина Екатерина Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rnito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

Нетьялко Георгий Иванович, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8.; тел.: +78126709518; e-mail: doctornetylko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5074-6204>

Анисимова Лариса Осиповна, к.м.н., научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +78126709518; e-mail: anisanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0119-1155>.

Ахмедов Багавдин Гаджиевич, д.м.н., отделением ортопедии и артрологии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишнеvского; адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская ул., 27, тел.: +74992369080; e-mail: Drbagavdin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9539>

Легоноква Ольга Александровна, д.т.н., заведующая отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишнеvского; адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская ул., 27; тел.: +74992366035; e-mail: oalegonkovarb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0236-740X>

Оганнисян Арпине Сиракановна, научный сотрудник отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишнеvского; адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская ул., 27; тел.: +74992365561; e-mail: arpi.arpine@mail.com

Author information

Svetlana A. Bozhkova, Dr.Med.Sci, Head of the Scientific Department of Wound Infection Treatment and Prevention and the Department of Clinical Pharmacology, Professor of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation 195427; Phone: +79219198714; e-mail: clinpharm-rnito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Vladimir A. Konev, Cand. Med. Sci., researcher of the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection; traumatologist-orthopedist of the Department No. 1 of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation 195427; Phone: +78126709518; e-mail: vladimirkonev24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-6491>

Ekatерина M. Gordina, Cand.Med.Sci., senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation 195427; Phone: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rnito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

Georgij I. Netylko, Dr.Med.Sci, leading researcher of the Scientific Department of Prevention and Treatment of Wound Infection of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation 195427; Phone: +78126709518; e-mail: doctornetylko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5074-6204>

Larisa O. Anisimova, Cand.Med.Sci., researcher at the Scientific Department of Prevention and Treatment of Wound Infection of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation 195427; Phone: +78126709518; e-mail: anisanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0119-1155>.

Bagavdin A. Ahmedov, Dr.Med.Sci, Head of the Department of Orthopedics and Arthrology A.V. Vishnevsky National Medical Surgery Research Center; Address: 27, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, Russian Federation 117997, Phone:+74992369080; e-mail: Drbagavdin@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9041-9539>

O'l'ga A. Legonkova, Dr. Tech.Sci, Head of the Department of Dressings, Sutures and Polymer Materials in Surgery of Dressings, sutures and polymeric Materials in surgery A.V. Vishnevsky National Medical Surgery Research Center; Address: 27, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, Russian Federation 117997, Phone: +74992366035; e-mail: oalegonkovarb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0236-740X>

Arpine S. Oganisyan, researcher of the Department of Dressings, sutures and polymeric Materials in surgery A.V. Vishnevsky National Medical Surgery Research Center; Address: 27, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, Russian Federation 117997, Phone: +74992365561, e-mail: arpi.arpine@mail.com

Дата поступления: 18.04.2022
Дата рецензирования: 27.04.2023
Принято к публикации: 25.05.2023

Received 18 April 2022
Revision Received 27 April 2023
Accepted 25 May 2023

© ФИЛИПЕНКО Д. Е., КАПУСТИНА Е. В., ВАСИЛЬЕВА А. О., КОВАЛЕВА Ж. В., ЯМСКИХ А. А., ЦИХ В. С., ВИННИК Ю. Ю., ШЕСТЕРНЯ П. А.

УДК 616.72-002.158-071(571.51)

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-43-50

Скрининг псориазического артрита: результаты пилотного проекта в Красноярском крае

Д. Е. Филипенко¹, Е. В. Капустина¹, А. О. Васильева¹, Ж. В. Ковалева², А. А. Ямских², В. С. Цих², Ю. Ю. Винник^{1,2}, П. А. Шестерня¹

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

²Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1, Красноярск 660049, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить результаты скрининга поражений костно-мышечной системы при псориазе и клиническую характеристику больных псориазическим артритом в Красноярском крае.

Материал и методы. В исследование за период с 12.03.2022 по 01.12.2022 включено 336 больных ПсО (42,0 [32,0/56,0] лет), в том числе 178 (53%) мужчин (40,5 [31,0/54,0] лет) и 158 (47%) женщин (43,5 [34,0/59,0] лет, $p=0.039$). Большая часть пациентов находилась на стационарном лечении: 140 (42,4%) в дневном и 96 (29,1%) в круглосуточном стационаре, остальные 94 пациента (28,5%) наблюдались амбулаторно. Подавляющее большинство больных - 307 (91,4%) имели бляшечную форму ПсО. Всем больным проводилась оценка тяжести поражения кожи (Psoriasis Area and Severity Index - PASI), качества жизни (The Dermatology Life Quality Index - DLQI); скрининг поражений костно-мышечной системы включал опросники mPEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool) I, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и воспалительной боли в спине (A.Calin et al., M.Rudwaleit et al., ASAS). Исследование проводилось с соблюдением требований надлежащей клинической практики, все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты. Нами не было выявлено статистически значимых гендерных различий по тяжести поражения кожи и оценке качества жизни больных ПсО. Так, 168 пациентов (50,0%) имели тяжелое поражение кожи (PASI ≥ 20 баллов), $p=0.537$, 91 пациент (27,1%) - среднюю степень тяжести (PASI 10-19 баллов), $p=0.513$, 77 (22,9%) - легкое поражение кожи (PASI ≤ 10 баллов), $p=0.203$. Более половины всех пациентов - 145 (52,2%) имели 11-20 баллов (очень сильное влияние на качество жизни) и 21-30 баллов (чрезвычайно сильное влияние) по DLQI ($p=0.083$). При этом выявлено значительное превалирование коморбидного фона у женщин, страдающих ПсО. Всего сопутствующую патологию имели 183 больных (54,5%), у женщин - 99 (62,7%), у мужчин - 84 (42,7%), $p=0.004$. Женщины в сравнении с мужчинами чаще страдали нарушениями сердечного ритма (7,0% и 0,0%, $p<0.001$), заболеваниями печени и поджелудочной железы (13,9% и 4,5%, $p=0.002$), сахарным диабетом (8,2% и 2,2%, $p=0.013$). Два и более сопутствующих заболевания имела каждая третья женщина - 61 (38,6%) и каждый четвертый мужчина - 44 (24,7%), $p=0.006$. Вероятный ПсА (mPEST ≥ 3 баллов) диагностирован у трети больных - 117 (34,8%). Выявлена ассоциация mPEST ≥ 3 с возрастом (46,0 [37,0;57,0] против 40,0 [30,0;56,0] лет, $p=0.012$), более длительным стажем заболевания (18,0 [7,0;30,0] против 12,0 [5,0;23,0] лет, $p=0.048$), с более выраженным влиянием на качество жизни (DLQI 13,5 [9,0;19,0] против 10,0 [6,0;15,0] баллов, $p=0.001$), тяжестью поражения кожи (PASI 30,7 [26,7; 37,3] против 25,6 [22,0; 31,0] баллов, $p=0.00$) почти у каждого второго пациента (49,6%). Всего жалобу на боль в позвоночнике различного характера отметили 143 (42,6%) пациента. При этом у больных с mPEST ≥ 3 этот симптом был у 85 из 117 пациентов (72,6%), тогда как среди больных с mPEST менее 3 баллов лишь у 58 из 219 (26,5%), $p<0.001$. Однако воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS соответствовали лишь 33 из 143 (23,1%) пациента, тогда как ВБС, как минимум, по одним из использовавшихся четырех критериев соответствовали более половины пациентов - 73 из 143 (51,0%).

Заключение. Своевременная диагностика ПсА является актуальной и нерешенной задачей здравоохранения. Междисциплинарное взаимодействие дерматолога и ревматолога и проведение углубленного обследования на основании результатов скрининга mPEST необходимо фактически каждому третьему пациенту (34,8%), а уточнение характера аксиального поражения - каждому пятому пациенту (21,7%).

Ключевые слова: псориаз, псориазический артрит, воспалительная боль в спине, скрининг.

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

Для цитирования: Филипенко ДЕ, Капустина ЕВ, Васильева АО, Ковалева ЖВ, Ямских АА, Цих ВС, Винник ЮЮ, Шестерня ПА. Скрининг псориазического артрита: результаты пилотного проекта в Красноярском крае. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):43-50. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-43-50

Screening for psoriatic arthritis: results of a pilot project in Krasnoyarsk region

D. E. Filipenko¹, E. V. Kapustina¹, A. O. Vasilieva¹, Zh. V. Kovaleva², A. A. Yamskikh², V. S. Tsikh², Yu. Yu. Vinnik^{1,2}, P. A. Shesternya¹

¹Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Dermatovenereological Dispensary №1, Krasnoyarsk 660049, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate the results of musculoskeletal lesions screening in psoriasis and clinical characteristics of patients with psoriatic arthritis in Krasnoyarsk region.

Material and methods. The study for the period from 12.03.2022 to 01.12.2022 included 336 patients with PsO (42.0 [32.0/56.0] years), including 178 (53%) men (40.5 [31.0/54.0] years) and 158 (47%) women (43.5 [34.0/59.0] years, $p=0.039$). Most of the subjects were undergoing inpatient treatment: 140 (42.4%) in day care and 96 (29.1%) in round-the-clock hospital, the remaining 94 patients (28.5%) were observed on an outpatient basis. The vast majority of patients - 303 (91.8%) had a plaque form of psoriasis. All patients were assessed for the severity of skin lesions (Psoriasis Area and Severity Index - PASI), quality of life (The Dermatology Life Quality Index - DLQI); screening of musculoskeletal system lesions included questionnaires mPEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool) I, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and inflammatory pain in back (A.Calin et al., M.Rudwaleit et al., ASAS). The study was conducted in compliance with the requirements of good clinical practice; all patients signed an informed consent.

Results. We have not revealed statistically significant gender differences in the severity of skin lesions and assessment of the quality of life of patients with PsO.

Thus, 168 patients (50.0%) had severe skin lesions (PASI \geq 20 points), $p=0.537$, 91 patients (27.1%) had moderate severity (PASI 10-19 points), $p=0.513$, 77 (22.9%) had mild skin lesions (PASI 10 points), $p=0.203$. More than half of all patients – 145 (52.2%) – had 11-20 points (very strong influence on quality of life) and 21-30 points (extremely strong influence) on DLQI ($p=0.083$). At the same time, a significant prevalence of comorbid background was revealed in women suffering from PsO. A total of 183 patients (54.5%) had concomitant pathology, 99 (62.7%) in women, 84 (42.7%) in men, $p=0.004$. Women, as compared with men, more often suffered from heart rhythm disorders (7.0% and 0.0%, $p<0.001$), liver and pancreatic diseases (13.9% and 4.5%, $p=0.002$), diabetes mellitus (8.2% and 2.2%, $p=0.013$). Every third woman had two or more concomitant diseases – 61 (38.6%) and every fourth man – 44 (24.7%), $p=0.006$. Probable PsA (mPEST \geq 3 points) was diagnosed in one third of patients – 117 (34.8%). The association of mPEST \geq 3 with age (46.0 [37.0;57.0] vs. 40.0 [30.0;56.0] years, $p=0.012$), longer disease experience (18.0 [7.0;30.0] vs. 12.0 [5.0;23.0] years, $p=0.048$), with a more pronounced effect on quality of life was revealed (DLQI 13.5 [9.0;19.0] vs. 10.0 [6.0;15.0] points, $p=0.001$), severity of skin lesions (PASI 30.7 [26.7; 37.3] vs. 25.6 [22.0; 31.0] points, $p=0.00$) in almost every other patient (49.6%). A total of 143 (42.6%) patients reported various types of spinal pain. At the same time, 85 out of 117 patients (72.6%) had this symptom in patients with mPEST \geq 3, whereas only 58 out of 219 (26.5%) had this symptom in patients with mPEST less than 3, $p<0.001$. However, only 33 out of 143 met ASAS criteria for inflammatory back pain (23.1%) of the patient, while more than half of the patients – 73 out of 143 (51.0%) – met at least one of the four criteria used.

Conclusion. Timely diagnosis of PsA is an urgent and unsolved healthcare task. Interdisciplinary interaction between a dermatologist and a rheumatologist and conducting an in-depth examination based on the results of mPEST screening is necessary for virtually every third patient (34.8%), and clarifying the nature of the axial lesion is necessary for every fifth patient (21.7%).

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, inflammatory back pain, screening.

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

Citation: Filipenko DE, Kapustina EV, Vasilieva AO, Kovaleva ZhV, Yamskikh AA, Tsikh VS, Vinnik YuYu, Shesternya PA. Screening for psoriatic arthritis: results of a pilot project in Krasnoyarsk region. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):43-50. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-43-50

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, ассоциированное с псориазом и протекающее с поражением различных структур опорно-двигательного аппарата (суставы, позвоночник, энтезисы). Согласно действующим клиническим рекомендациям, обобщающий термин «псориатический артрит» включает нозологии – M07.0-M07.3 (псориатический артрит) и L40.5 (псориаз артропатический), что призвано объединить усилия врачей дерматовенерологов и ревматологов [1]. Появление современных высокоэффективных возможностей в лечении ПсА, основывающихся на воздействии на ключевые звенья патогенеза, определяют особое значение диагностики заболевания на ранней стадии. Однако многообразие клинических вариантов ПсА создает определенные сложности в достижении этой цели [2].

Несмотря на то, что ПсА относится к группе спондилоартритов (СпА) поражение аксиального скелета при ПсА является наименее изученным в отличие от периферических форм (поражение дистальных межфаланговых суставов, мутилирующий артрит, асимметричный моно-олигоартрит, ревматоидоподобный полиартрит). Существующий подход в диагностике и оценке активности спондилита при ПсА заимствован из рекомендаций по анкилозирующему спондилиту. В ревматологическом сообществе отсутствует общепринятая дефиниция аксиального ПсА и консенсус в отношении использования визуализирующих диагностических методов [3, 4]. Отсутствием единого подхода к диагностике аксиального поражения при ПсА обусловлен чрезвычайно широкий разброс по частоте псориатического спондилита, составляющий по данным разных авторов от 25 до 70% у больных с «развернутой» стадией и 5–28% на ранних стадиях ПсА [3, 5]. Вместе с тем гиподиагностика поражения позвоночника имеет принципиальное значение в выборе лечебной тактики ведения больного ПсА.

До настоящего времени сохраняются существен-

ные различия в обследовании пациентов с псориазом (ПсО) между врачами обеих специальностей. Так, параллельное обследование ревматологом и дерматовенерологом одной группы больных ПсО выявило значимые расхождения в оценке большинства поражений клинических проявлений ПсА, наиболее показательными из которых были мягкотканые поражения – энтезит, тендинит, как правило, остающиеся за рамками дерматологического осмотра [6].

Данные российского регистра, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» свидетельствуют о высоком медико-социальном бремени ПсА – более 80% больных находятся в трудоспособном возрасте [7]. Для больных ПсА характерен коморбидный фон с превалированием сердечно-сосудистых заболеваний, высокая частота расстройств тревожно-депрессивного спектра, значительное снижение качества жизни [7, 8, 9, 10]. Таким образом, оптимизация междисциплинарного менеджмента больных ПсА является чрезвычайно актуальной и нерешенной проблемой здравоохранения.

Целью нашего исследования является оценка результатов скрининга поражений костно-мышечной системы при псориазе и клинической характеристики больных псориатическим артритом в Красноярском крае.

Материал и методы

В исследование включались больные ПсО старше 18 лет, обратившиеся за медицинской помощью в КГБУЗ «Красноярский кожно-венерологический диспансер №1» (ККВД) и подписавшие добровольное информированное согласие. Научное исследование соответствовало требованиям надлежащей клинической практики и было одобрено локальными этическими комитетами ККВД (протокол №1 от 17.02.2022) и Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №114/2022 от 05.10.2022).

Всего в исследование за период с 12.03.2022 по 01.12.2022 года было включено 336 больных ПсО –

178 мужчин (53%) и 158 женщин (47%). Диагноз ПсА выставлялся на основании критериев CASPAR. Две трети пациентов являлись рабочими и служащими (59.5%) либо учащимися (6.5%). Большая часть пациентов находилась на стационарном лечении: 140 (41.7%) в дневном и 96 (28.6%) в круглосуточном стационаре, остальные консультированы амбулаторно.

Индивидуальная регистрационная карта включала самостоятельное заполнение пациентом различных вопросников: DLQI (The Dermatology Life Quality Index); mPEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Врач дерматолог производил оценку тяжести поражения кожи (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), с размахом значений от 0 до 72 баллов [11]. Оценка воспалительной боли в спине (ВБС) производилась по критериям A.Caline et al. (1977), M.Rudwaleit et al. (2006), ASAS (2009), в таблице 1 приведены все вопросы и критерии оценки ВБС. Очевидно, что вопросники имеют много общего в интерпретации клинической симптоматики, в то же время имеют существенные различия, влияющие на их чувствительность и специфичность [12, 13].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы IBM SPSS Statistics, версии 22.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных, при нормальном распределении признака, – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-крите-

рия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Поскольку в исследовании принимали участие пациенты, активно обратившиеся за медицинской помощью, из которых 236 (70.2%) получали лечение в стационаре, очевидно, что анализ проводился в наиболее тяжелой когорте больных ПсО. Половина наших пациентов 168 (50.0%) имели тяжелое поражение кожи (PASI \geq 20 баллов), 91 пациент (27.1%) – среднюю степень тяжести (PASI 10-19 баллов), 77 (22.9%) – легкое поражение кожи (PASI $>$ 10 баллов). Клинико-демографическая характеристика больных исследуемой группы и гендерные различия представлены в таблице 2. Медиана возраста пациентов составила 42.0 [32.0;56.0] года, мужчин – 40.5 [31.0;54.0], женщин – 43.5 [34.0;59.0], $p=0.039$. По остальным параметрам, включая длительность заболевания, отягощенную наследственность по ПсО у родственников первой линии родства, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, форма и тяжесть псориаза, уровень качества жизни статистически значимых различий между пациентами обоих полов выявлено не было.

Более чем у половины пациентов – 183 (54.5%) имелась коморбидная патология, среди женщин – 99 (62.7%), среди мужчин – 84 (42.7%), $p=0.004$. Женщины в сравнении с мужчинами чаще страдали нарушениями сердечного ритма (7.0% и 0.0%, $p < 0.001$), заболеваниями печени и поджелудочной железы (13.9% и 4.5%, $p=0.002$), сахарным диабетом (8.2% и 2.2%, $p=0.013$). Два и более сопутствующих заболевания имела каждая третья женщина – 61 (38.6%) и каждый четвертый мужчина – 44 (24.7%), $p=0.006$. В таблице 3 представлен весь спектр данных о наличии той или иной патологии.

В нашем исследовании подтверждены многочисленные данные о высокой коморбидности больных ПсО и ПсА, общая частота сопутствующих заболеваний близка к данным общероссийского регистра ПсА – 48.4% [7]. Превалирующими по частоте заболеваниями были гипертоническая болезнь и ожирение, имевшиеся у каждого четвертого пациента. Однако распространенность

Таблица 1

Критерии воспалительной боли в спине

Table 1

Criteria for inflammatory back pain

A.Calin с соавт. (1977)	M.Rudwaleit et al. (2006) четыре критерия	M.Rudwaleit et al. (2006) три критерия	ASAS (2009)
1. Возраст начала заболевания < 40 лет. 2. Боль в спине > 3 месяцев. 3. Бессимптомное начало заболевания. 4. Боль, связанная с утренней скованностью 5. Боль уменьшается после выполнения упражнений.	1. Утренняя скованность > 30 минут. 2. Боль уменьшается после физических упражнений, но нарастает в покое. 3. Пробуждение ночью, связанное с болью (ночная боль). 4. Боль иррадирует в ягодицы	1. Утренняя скованность > 30 минут. 2. Боль уменьшается после физических упражнений, но нарастает в покое. 3. Возраст начала заболевания < 30 лет.	1. Возраст начала заболевания < 40 лет. 2. Постепенное начало заболевания. 3. Боль уменьшается после выполнения упражнений. 4. Отсутствие улучшения после отдыха. 5. Ночная боль с улучшением после пробуждения.
Необходимо 4 из 5 пунктов.	Необходимо 2 из 4 пунктов.	Необходимо 2 из 3 пунктов.	Необходимо 4 из 5 пунктов.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика больных псoriasisом

Table 2

Clinical and demographic characteristics of psoriasis patients

Признаки	Всего, n=336	Мужчины, n=178 (53%)	Женщины, n=158 (47%)	p	
Возраст, Me[Q25;Q75]	42.0 [32.0;56.0]	40.5 [31.0;54.0]	42.0 [32.0;56.0]	0.039	
Длительность заболевания, Me[Q25;Q75]	13.0 [5.0;25.0]	13,5 [6.0;25,5]	13.0 [5.0;23.0]	0.817	
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	85 (25.3%)	40 (22.5%)	45 (28.5%)	0.108	
Форма псориаза, абс. (%)	вульгарный	307 (91.4%)	163 (91.5%)	144 (91.1%)	0.986
	экссудативный	16 (4.7%)	9 (5.1%)	7 (4.5%)	
	себорейный	7 (2.1%)	3 (1.7%)	4 (2.5%)	
	пустулезный	6 (1.8%)	3 (1.7%)	3 (1.9%)	
Тяжесть поражения кожи (PASI), абс. (%)	<10	77 (22.9%)	40 (22.5%)	37 (23.4%)	0.537
	10-19	91 (27.1%)	39 (21.9%)	52 (32.9%)	0.513
	20-72	168 (50.0%)	99 (55.6%)	69 (43.7%)	0.203
Качество жизни DLQI, n=278	Влияние отсутствует DLQI=0-1	18 (6.5%)	13 (8.9%)	5 (3.9%)	0.083
	Слабое влияние DLQI=2-5	35 (12.6%)	24 (16.3%)	11(8.4%)	
	Умеренное влияние DLQI=6-10	80 (28.8%)	40 (27.2%)	40 (30.5%)	
	Очень сильное влияние DLQI=11-20	115(41.4%)	56 (38.1%)	59 (45.0%)	
	Чрезвычайно сильное влияние DLQI=21-30	30 (10.8%)	14 (9.5%)	16 (12.2%)	
Индекс массы тела, абс. (%)	<18.5	10 (3.0%)	4 (2.2%)	6 (3.8%)	0.488
	18.5-24.9	126 (37.5%)	64 (36.0%)	62 (39.2%)	
	25.0-29.9	118 (35.1%)	73 (41.0%)	45 (28.5%)	
	≥ 30	82 (24.4%)	37 (20.8%)	45 (28.5%)	
Статус курения, абс. (%)	Нет	208 (61.9%)	108 (60.7%)	100 (63.3%)	0.420
	Да	37 (11.0%)	23 (12.9%)	14 (8.8%)	
	В прошлом	6 (1.8%)	4 (2.2%)	2 (1.3%)	
	Неизвестно	85 (25.3%)	43 (24.2%)	42 (26.6%)	

Таблица 3

Коморбидность больных псoriasisом

Table 3

Comorbidity in psoriasis patients

Заболевание	Всего, абс. (%) (n=336)	Мужчины, абс. (%) (n=178)	Женщины, абс. (%) (n=158)	p
Гипертоническая болезнь	83 (24.7%)	37 (20.8%)	46 (29.1%)	0.077
ИБС	15 (4.5%)	7 (3.9%)	8 (5.6%)	0.792
Сахарный диабет	17 (5.1%)	4 (2.2%)	13 (8.2%)	0.013
Нарушение ритма сердца	11 (3.3%)	0 (0.0%)	11 (7.0%)	<0.001
Заболевания щитовидной железы	29 (8.7%)	13 (7.3%)	16 (9.1%)	0.434
Заболевания желудка и ДПК	49 (14.6%)	21 (11.8%)	28 (17.7%)	0.125
Заболевания печени и поджелудочной железы	30 (8.9%)	8 (4.5%)	22(13.9%)	0.002
Заболевания почек и мочевыводящих путей	13 (3.9%)	6 (3.4%)	7 (4.4%)	0.615
Заболевания кишечника	4 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.3%)	0.905
Заболевания ЛОР-органов	13 (3.9%)	4 (2.2%)	9(5.7%)	0.102
Заболевания вен	10 (3.0%)	3 (1.7%)	7 (4.4%)	0.235
Онкологические заболевания	5 (1.5%)	2 (1.1%)	3(1.9%)	0.558
Заболевания бронхолегочной системы	13 (3.9%)	4(2.2%)	9 (5.7%)	0.102
Заболевания глаз	13 (3.9%)	4 (2.2%)	9 (5.7%)	0.102
Ожирение (ИМТ ≥30)	82 (24.4%)	37 (20.8%)	45 (28.5%)	0.737
Всего пациентов с сопутствующей патологией	183 (54.5%)	84 (42.7%)	99 (62.7%)	0.004
в т.ч. одновременно с двумя и более заболеваниями	105 (31.3%)	44 (24.7%)	61 (38.6%)	0.006

сердечно-сосудистых заболеваний была существенно ниже, нежели в когортах больных ПсА [10, 14]. Обращает внимание высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы, имевшиеся у 23.5% больных, что также согласуется с данными НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой [14]. При этом 105 из 183 (58.0%) пациентов имели два и более заболевания помимо ПсО и ПсА.

Все пациенты заполняли модифицированный скрининговый вопросник для выявления mPEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool), состоящий из 6 вопросов о состоянии опорно-двигательного аппарата с фотографиями, наглядно демонстрирующими различные воспалительные изменения суставов, псориазического поражения ногтей. Согласно действующим клиническим рекомендациям при трех и более положительных ответах (mPEST ≥ 3) пациент с подозрением на ПсА должен быть направлен к ревматологу для дальнейшего углубленного обследования. Положительный ответ на любой вопрос равен одному баллу. На рисунке 1 представлены ответы на каждый из шести вопросов mPEST как в общей исследуемой группе, так и среди пациентов с положительным результатом скрининга.

В нашем исследовании 117 (34.8%) пациентов имели mPEST ≥ 3 баллов. Обращает внимание практически полное совпадение с результатами скрининга ПсА, проведенного в Якутске – 36.9% [15], Хабаровске – 35.4% [9]. По локализации поражений чаще всего пациенты отмечали болезненность в суставах кистей (26.8%), коленных (28.6%) и голеностопных суставах (27.1%). Пациенты, имевшие mPEST ≥ 3 баллов, были

старше (46.0 [37.0;57.0] и 40.0 [30.0; 56.0], $p=0.012$) и имели более длительный стаж болезни (18.0 [7.0; 30.0] и 12.0 [5.0; 23.0] лет, $p=0.048$) в сравнении с пациентами, имевшими менее трех баллов (табл. 4).

Подтвержден тезис об ассоциации суставного синдрома с тяжестью кожного процесса. У пациентов, имевших mPEST ≥ 3 баллов, тяжелое поражение кожи (PASI ≥ 20 баллов) было практически у половины (49.6%) со значением PASI 30.7 [26.7; 37.3], $p<0.001$. Как следствие, гораздо большее негативное влияние на качество жизни – медиана DLQI в группе пациентов с mPEST ≥ 3 баллов составила 13.5 [9.0; 19.0], тогда как у пациентов с mPEST <3 баллов 10.0 [6.0; 15.0], $p=0.001$. Несколько более высокие значения на наш взгляд объясняются более тяжелой категорией больных, но в целом соответствуют предшествующим данным [16].

Боль в спине оказалась также более частым признаком у больных с mPEST ≥ 3 баллов: 85 пациентов из 117 (72.6%) имели данную жалобу, тогда как среди пациентов с mPEST <3 баллов – 58 из 219 (26.5%) человек, $p<0,001$.

В целом наличие боли в позвоночнике любого характера в анамнезе отметили 143 из 336 (42.6%) больных. У всех 143 пациентов была произведена оценка симптоматики на соответствие ВБС по всем четырем критериям: А. Caline et al., M.Rudwaleit et al. в комбинации из трех и четырех критериев (Берлинские критерии) и критерии ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society). Клиническая картина, соответствовавшая всем четырем критериям ВБС, выявлена у 17 пациентов (11.9%). Критериям А. Calin et al. (1977) соответствовали 29 (20.3%) пациентов, M.Rudwaleit

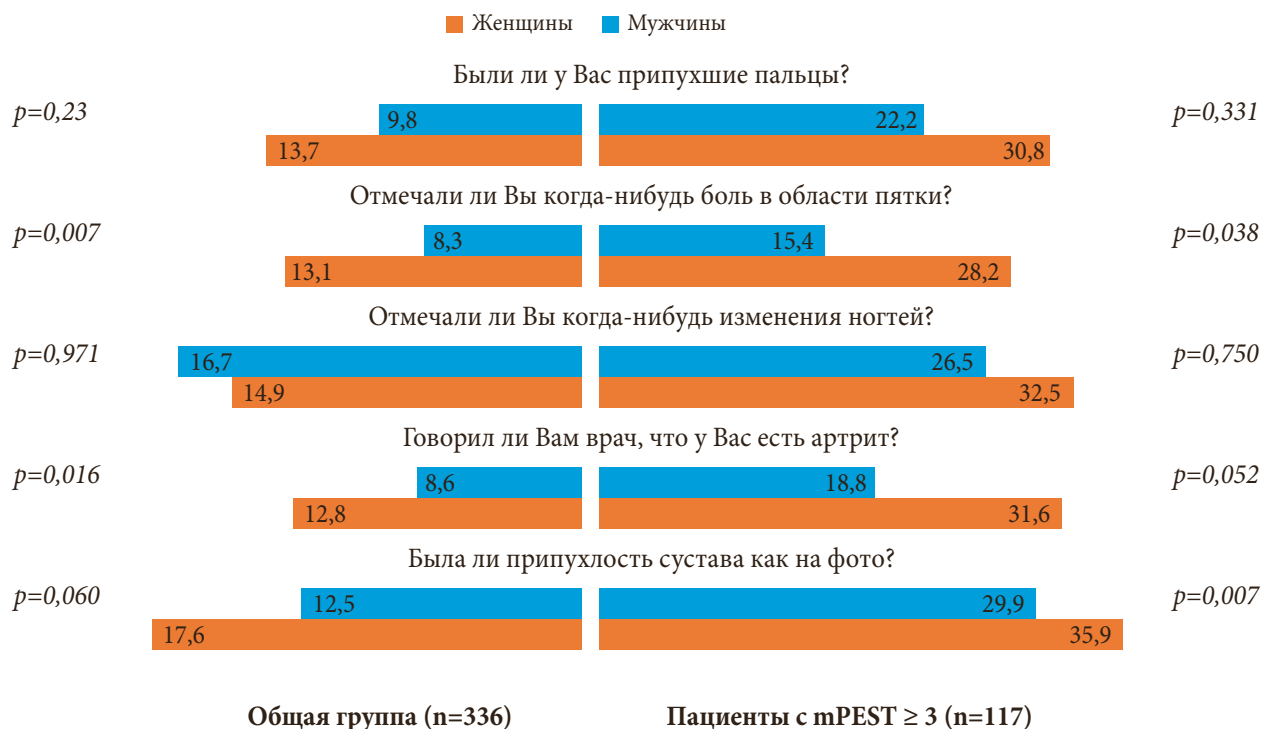


Рисунок 1. Частота положительных ответов вопросника mPEST.
Figure 1. The frequency of positive responses of the mPEST questionnaire.

et al. (четыре вопроса) – 56 (39.2%), M.Rudwaleit et al. (три вопроса) – 51 (35.7%) и критериям ASAS – 33 из 143 (23.1%). В целом среди пациентов, отмечавших когда-либо в анамнезе боль в спине, как минимум, по одним из использовавшихся критериев ВБС соответствовали чуть более половины пациентов – 73 из 143 (51.0%), при этом частота ВБС в общей группе больных составила 21.7%. Графически результаты представлены на рисунке 2.

Вне всяких сомнений часть пациентов могли иметь малосимптомное течение и не акцентировать внимание врача на эпизодическое присутствие неинтенсивной боли в спине. Тщательное вдумчивое определение характера болевого синдрома необходимо у больных Пс, использование рекомендованных вопросников ASAS и BASDAI не позволяет рассчитывать на полноценный целевой охват этой когорты больных [6, 9].

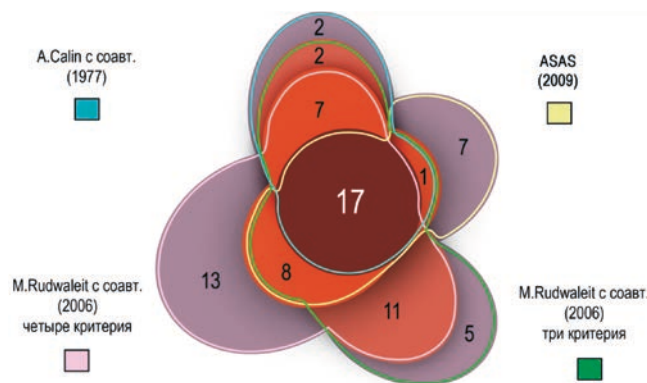


Рисунок 2. Пациенты, соответствовавшие критериям воспалительной боли в спине.
Figure 2. Patients who met the criteria for inflammatory back pain.

Table 4
Таблица 4

Признаки		Всего n=336	mPEST ≥3 n=117 (34.8%)	mPEST<3 n=219 (65.2%)	p
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Возраст, Me[Q25;Q75]		42.0 [32.0;56.0]	46.0 [37.0;57.0]	40.0 [30.0; 56.0]	0.012
ИМТ, абс. (%)	ИМТ ≥30	82 (24.4%)	40 (34.1%)	42 (19.2%)	0.205
	ИМТ 25.0-29.9	118 (35.1%)	33 (28.2%)	83 (37.9)	
Курение, абс. (%) n=251		37 (14.7%)	17 (21.3%)	20 (11.7%)	0.110
Форма псориаза, абс. (%)	Вульгарный	307 (91.4%)	110 (94.0%)	197 (90.0%)	0.516
	Экссудативный	16(4.7%)	4(3.4%)	12 (5.4%)	
	Себорейный	7 (2.1%)	2 (1.7%)	5 (2.3%)	
	пустулезный	6 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (2.3%)	
Тяжесть поражения кожи (PASI)	<10	4.8 [2.7; 7.0] 77 (22.9%)	5.2 [3.6; 7.0] 35 (29.9%)	3.8 [2.0; 6.3] 42 (19.2%)	0.121
	10-19	14.0 [11.0; 17.0] 91 (27.1%)	11.8 [10.4; 15.0] 24 (20.5%)	14.6 [11.3; 17.4] 67 (30.6%)	0.041
	20-72	27.0 [23.2; 34.0] 168 (50.0%)	30.7 [26.7; 37.3] 58 (49.6%)	25.6 [22.0; 31.0] 110 (50.2%)	<0.001
	Всего	19.9 [10.0; 27.0]	18,6 [7,2; 30,4]	20.9 [11.0; 25.7]	0.604
	Качество жизни (DLQI)	Влияние отсутствует DLQI=0-1	18 (6.4%)	2 (1.7%)	16 (7.3%)
	Слабое влияние DLQI=2-5	35 (12.6%)	9 (7.7%)	26 (11.9%)	0.897
	Умеренное влияние DLQI=6-10	80 (28.8%)	22 (18.8%)	58 (26.5%)	0.574
	Очень сильное влияние DLQI=11-20	115(41.4%)	48 (41.0%)	67 (30.6%)	0.400
	Чрезвычайно сильное влияние DLQI=21-30	30 (10.8%)	16 (13.7%)	14 (6.4%)	0.667
	Всего	11.0 [7.0; 17.0]	13.5 [9.0; 19.0]	10.0 [6.0; 15.0]	0.001
Стаж болезни, Me[Q25;Q75]		13.0 [5.0; 25.0]	18.0 [7.0; 30.0]	12.0 [5.0; 23.0]	0.048
Боль в спине абс. (%)		143 (42.6%)	85 (72.6%)	58 (26.5%)	<0.001
BASDAI	>4	5.7 [4.7; 6.6] 44 (13.1%)	5.8 [4.8; 6.6] 33 (28.2%)	4.8 [4.7; 6.6] 11 (5.0%)	0.810
		0.4 [0.0; 1.6] 292 (86.9%)	1.4 [0.3; 2.8] 84 (71.8%)	0.2 [0.0; 1.0] 208 (95.0%)	
	<4				

Заключение

Впервые проведена оценка результатов скрининга поражений костно-мышечной системы при псориазе и клиническая характеристика больных псориазическим артритом в Красноярском крае.

Нами не найдено публикаций, в которых проводилось бы сравнение критериев ВБС у больных ПсО и вероятным поражением позвоночника. Критерии ASAS, использование которых экстраполируется из подходов в отношении анкилозирующего спондилита, демонстрируют наименьший охват пациентов, подлежащих углубленному обследованию, в сравнении с более ранними критериями. Очевидна необходимость дальнейших исследований в этой области. Внедрение скрининга ПсА в рутинную практику отечественного здравоохранения является значимым шагом в выявлении ранних форм ПсА и своевременном начале лечения. При этом наиболее острые дискуссии и фокус научного поиска посвящены поражениям аксиального скелета.

Литература / References

1. Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориазический артрит. [Clinical recommendations. Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. 2021 (In Russian)]. URL: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2) (Accessed: 05 Feb 2023)
2. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Philip J Mease, Dafna D Gladman. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Seminars Arthritis Rheumatology*. 2021; 51(4): 880-887. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006
3. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ. Поражение позвоночника при псориазическом артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(6): 546–56. [Gubar EE, Korotaeva TV. Axial involvement in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60(6): 546–560. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-546-560
4. Proft F, Lüders S, Hunter T, Luna G, Rodriguez VR, Protopopov M, Meier K, Kokolakis G, Ghoreschi K, Poddubnyy D. Early identification of axial psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a prospective multicenter study. *Annals of the Rheumatic Diseases*: 2022; (81): 1534-1540. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-222562
5. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориазическом артрите. *Современная ревматология*. 2020; 14(3): 34–38. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Glukhova SI, Korotaeva TV. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):34–38. (In Russian)] DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-34-38
6. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориазического артрита у больных псориазом в дерматологической практике. *Современная ревматология*. 2019;13(4):48–54. [Chamurlieva MN, Loginova

EYu, Korotaeva TV. Detectability of the peripheral and axial manifestations of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in dermatological practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):48–54. (In Russian)] DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-48-54

7. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Василенко ЕА, Кушнир ИН, Патрикеева ИМ, Кудишина СС, Шестерня ПА, Петров АВ, Кузнецова НА., Насонов ЕЛ. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориазическим артритом. *Современная ревматология*. 2020;14(3):19–26. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Korsakova YuL, Gubar EE, Tremaskina PO, Vasilenko EA, Kushnir IN, Patkikeeva IM, Kudishina SS, Shesternya PA, Petrov AV, Kuznetsova NA, Nasonov EL. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):19–26. (In Russian)] DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-19-26

8. Armstrong A, Bohannon B, Mburu S, Alarcon I, Kasperek T, Toumi J, Frade S, Fernandez Barrio S, Augustin M. Impact of Psoriatic Disease on Quality of Life: Interim Results of a Global Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; (12): 1055–1064. DOI: 10.1007/s13555-022-00695-0

9. Бабкова МИ, Оттева ЭН. Субклинический псориазический артрит в популяции больных псориазом. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2022; (3): 15-22. [Babkova MI, Otteva EN. Subclinical psoriatic arthritis in a population of patients with psoriasis. *Public Health of the Far East*. 2022; (3): 15-22. (In Russian)] DOI: 10.33454/1728-1261-2022-3-15-22

10. Виноградова ЕВ, Майорова АВ, Бази́на ИБ, Козырев ОА, Павлова МВ, Кречикова ДГ. Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения у больных псориазическим артритом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022; 21(2): 79-83. [Vinogradova EV, Mayorova AV, Bazina IB, Kozhyrev OA, Pavlova MV, Krechikova DG. Cardiovascular diseases and their complications in patients with psoriatic arthritis. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022; 21(2): 79-83. (In Russian)] DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.11

11. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.

12. Sieper J, Van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, Van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Rudwaleit M. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6): 784-788. DOI: 10.1136/ard.2008.101501

13. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as

classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(2): 569–578. DOI: 10.1002/art.21619

14. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, Кузнецова НА, Патрикеева ИМ, Насонов ЕЛ. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):275–281. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, Kuznetsova NA, Patrikeeva IM, Nasonov EL. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):275–281 (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-275-281

15. Федорова ВИ, Саввина НА, Суханова НИ. Применение скринингового опросника mPEST в ранней диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом в клинической практике врача-дерматолога. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки».* 2021; 24 (3): 39–48. [Fedorova VI, Savvina NA, Sukhanova NI. The application of the screening mPEST questionnaire in early diagnostics of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in the dermatological clinical practice. *Vestnik of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.* 2021; 24 (3): 39–48. (In Russian)] DOI: 10.25587/SVFU.2021.24.3.006

16. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(6):636–642. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (psoriasis epidemiology screening tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):636–642. (In Russian)] DOI: 10.14412/1995-4484-2014-636-642

Сведения об авторах

Филипенко Дарья Евгеньевна, ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(923)3162230; e-mail: darya.filipenko.96@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3097-1073>

Капустина Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022,

г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.:+7(906)9127455; e-mail: as-pirinka5@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9528-2781>

Васильева Александра Олеговна, врач-ревматолог, Профессорская клиника, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, пр. Мира, д.5; тел.: +7(913)1806923; e-mail: vasilieva_ao22@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7017-2268>

Ковалева Жанна Валерьевна, врач дерматовенеролог, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением, Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; адрес: Российская Федерация, 660099, г. Красноярск, ул. Брянская, д.79; тел.:+7 (391) 211 31 28; e-mail:kovaleva@kkvd.ru, <http://orcid.org/0009-0006-6695-1564>

Ямских Анна Андреевна, врач дерматовенеролог, заведующий отделением стационара круглосуточного пребывания, Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; адрес: Российская Федерация, 660099, г. Красноярск, ул. Брянская, д.79; тел.:+7 (391) 211 31 28; e-mail: 92_nut@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0009-8678-0100>

Цих Виктория Сереевна, врач дерматовенеролог, «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1, Российская Федерация, 660099, г. Красноярск, ул. Брянская, д.79; тел.:+7 (391) 211 31 28; e-mail: vika.smorodina@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0004-7810-0797>

Винник Юрий Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии имени профессора В.И.Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, главный врач Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; адрес: Российская Федерация, 660099, г. Красноярск, ул. Брянская, д.79; тел.:+7 (391) 211 06 42; e-mail:vinnik33@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8135-0445>

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, проректор по научной работе Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(391)2200628; e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Author information

Darya Eu. Filipenko, resident of the department of propaedeutics of internal diseases and therapy; Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(923)3162230; e-mail: darya.filipenko.96@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3097-1073>

Ekaterina V. Kapustina, Cand. of Med. Sci., associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases and therapy; Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(906)9127455; e-mail: as-pirinka5@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9528-2781>

Alexandra O. Vasilieva, rheumatologist, Professorial clinic, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 5, Prospect Mira, Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(913)1806923; e-mail: vasilieva_ao22@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7017-2268>

Zhanna V. Kovaleva, dermatovenerologist, head of outpatient department; Krasnoyarsk Regional Dermatovenerological Dispensary №1; Address: 79, Bryanskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7 (391) 211 31 28; e-mail: kovaleva@kkvd.ru, <http://orcid.org/0009-0006-6695-1564>

Anna A. Yamskikh, dermatovenerologist, head of the round-the-clock hospital; Krasnoyarsk Regional Dermatovenerological Dispensary №1; Address: 79, Bryanskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7 (391) 211 31 28; e-mail: 92_nut@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0009-8678-0100>

Viktoria S. Tsikh, dermatovenerologist of the Krasnoyarsk Regional Dermatovenerological Dispensary №1; Address: 79, Bryanskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7 (391) 211 31 28; e-mail: vika.smorodina@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0004-7810-0797>

Yu.Yu. Vinnik, Dr.Med.Sci., Professor of the Department of Dermatovenerology named after Professor V.I.Prokhorenkov with a course of cosmetology; chief physician of the Krasnoyarsk Regional Dermatovenerological Dispensary №1; Address: 79, Bryanskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7 (391) 211 06 42; e-mail:vinnik33@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8135-0445>

Pavel A. Shesternya, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Vice-rector for scientific work of the Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2200628; e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Дата поступления: 13.03.2023

Дата рецензирования: 07.04.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 13 March 2023

Revision Received 07 April 2023

Accepted 25 May 2023

© ГРИШКЕВИЧ Н.Ю., ЭВЕРТ Л.С., БАХШИЕВА С.А., КОСТЮЧЕНКО Ю.Р.

УДК 616.831-009.7-036.87-06-053.6(571.513-22)

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-51-59

Коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии

Н.Ю. Гришкевич¹, Л.С. Эверт^{2,3}, С.А. Бахшиева¹, Ю.Р. Костюченко²¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация²Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение, Красноярск 660022, Российская Федерация³Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова, Медико-психолого-социальный институт, Абакан 655017, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии.

Материал и методы. Объект исследования – случайные выборки подростков 12-18 лет 6-ти школ 3-х сельских районов Хакасии в количестве 612 человек, 254 (41,5%) мальчиков и 358 (58,5%) девочек, медиана (Ме) возраста обследованных 15,0 [14,0; 16,0] лет. Рецидивирующие цефалгии (РЦ), боли в животе, спине (дорсалгии) и астенический синдром (АС) верифицированы по скрининговой анкете. Онлайн-поведение оценено по шкале Чена (CIAS), уровень тревожности – по тесту Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина. Сравнили показатели в группах по полу и возрасту (12-14 и 15-18 лет). Данные обработаны в программе «Statistica 12».

Результаты. Редкие цефалгии регистрируются у 32,3% общей выборки, частые – у 5,7%. Суммарная встречаемость цефалгий (редких и частых) выше среди девочек (49,2% и 22,4%, $p < 0,0001$), и выше у старших подростков (46,8% и 23,1%, $p < 0,0001$). Возрастно-половая структура включает большую распространенность цефалгий (и редких, и частых) у девочек, и у старших подростков. АПИ чаще ассоциировано с отсутствием цефалгий, НПИ и ППИ – с редкими, а ППИ – с частыми цефалгиями. Наиболее значимы ассоциации частых цефалгий с АС (ОШ=14,37, ДИ 5,90-35,09), частыми болями в животе (ОШ=10,58, ДИ 4,53-24,74), в спине (ОШ=7,43, ДИ 3,38-16,37), ППИ (ОШ=4,26, ДИ 1,57-11,58), НПИ (ОШ=2,21, ДИ 1,06-4,63), ДПИ (ОШ=4,17, ДИ 1,82-9,58), с высокой личностной тревожностью (ОШ=4,41, ДИ 2,16-9,01). Редкие цефалгии значимо чаще ассоциированы с АС (ОШ=4,92, ДИ 2,50-9,68), частыми болями в спине (ОШ=4,83, ДИ 2,96-7,90), высокой реактивной тревожностью (ОШ=2,59, ДИ 1,73-3,89), игровой интернет-зависимостью (ОШ=11,24, ДИ 1,34-94,59) и сочетанными болями в спине (ОШ=11,27, ДИ 1,31-97,58).

Заключение. На примере обследованной выборки установлена распространенность и структура рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии, их возрастно-половые различия и значимые ассоциации с рядом показателей.

Ключевые слова: подростки, рецидивирующие цефалгии, астенический синдром, дорсалгии, рецидивирующие боли в животе, онлайн-поведение, тревожность.

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

Для цитирования: Гришкевич НЮ, Эверт ЛС, Бахшиева СА, Костюченко ЮР. Коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):51-59. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-51-59

Comorbid associations of recurrent cephalgias in rural adolescents of Khakassia

N.Yu. Grishkevich¹, L.S. Evert^{2,3}, S.A. Bakhshieva¹, Yu.R. Kostyuchenko²¹Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation²Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Research Institute of Medical Problems of the North - a separate subdivision, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation³N.F. Katanov Khakass State University, Medical-Psychological-Social Institute, Abakan 655017, Russian Federation

The aim of the research. To study comorbid associations of recurrent cephalgia in adolescents from the rural population of Khakassia.

Material and methods. The object of the study is random samples of adolescents aged 12-18 years from 6 schools in 3 rural districts of Khakassia amounting to 612 subjects, 254 (41.5%) male and 358 (58.5%) females, median (Me) of the age of the examined totalled 15.0 [14.0; 16.0] years. Recurrent cephalgia (RC), abdominal and back pain (dorsalgia), and asthenic syndrome (AS) were verified using a screening questionnaire. Online behaviour was assessed according to the Chen scale (CIAS) and the level of anxiety was assessed using the test by C.D. Spielberger and Yu.L. Khanin. Compared indicators in groups by sex and age (12-14 and 15-18 years). The data were processed using the Statistica 12 program.

Results. Rare cephalgia was registered in 32.3% of the total sample, frequent – in 5.7%. The overall incidence of cephalgia (rare and frequent) is higher among females (49.2% and 22.4%, $p < 0.0001$) and in older adolescents (46.8% and 23.1%, $p < 0.0001$). The age-sex structure included a high prevalence of cephalgia (both rare and frequent) in girls and in older adolescents. AIU was more often associated with the absence of cephalgia, NIU and PIU were associated with rare cephalgia, and PIU was associated with frequent cephalgia. The most significant associations of frequent cephalgia were with AS (OR=14.37, CI 5.90-35.09), frequent abdominal pain (OR=10.58, CI 4.53-24.74), back pain (OR= 7.43, CI 3.38-16.37), PIU (OR=4.26, CI 1.57-11.58), NIU (OR=2.21, CI 1.06-4.63), DIU (OR=4.17, CI 1.82-9.58) and high personal anxiety (OR=4.41, CI 2.16-9.01). Rare cephalgia was significantly more often associated with AS (OR=4.92, CI 2.50-9.68), frequent back pain (OR=4.83, CI 2.96-7.90), high reactive anxiety (OR =2.59, CI 1.73-3.89), Internet game addiction (OR=11.24, CI 1.34-94.59) and associated back pain (OR=11.27, CI 1.31-97.58).

Conclusion. Exemplified by the surveyed sample, the prevalence and structure of recurrent cephalgia in adolescents of the rural population of Khakassia, their age and sex differences and significant associations with a number of indicators have been established.

Key words: adolescents, recurrent cephalgia, asthenic syndrome, dorsalgia, recurrent abdominal pain, online behaviour, anxiety.

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

Citation: Grishkevich NYu, Evert LS, Bakhshieva SA, Kostyuchenko YuR. Comorbid associations of recurrent cephalgias in rural adolescents of Khakassia. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):51-59. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-51-59

Введение

Функциональные нарушения (ФН) у школьников становятся в последние годы все более актуальной проблемой педиатрической медицинской науки и практики. Физические симптомы без каких-либо структурных или биохимических изменений при детальном клиническом осмотре и исследованиях часто встречаются у детей. Некоторые дети могут испытывать постоянный физический дискомфорт, который может привести к снижению качества жизни и трудностям психологического и социального характера, и, как правило, они обращаются за повторными медицинскими консультациями, подвергаются ненужным инвазивным диагностическим процедурам.

По данным зарубежных исследователей, необъяснимые с медицинской точки зрения симптомы, возникнув в детстве, без своевременной их коррекции могут принять стойкий характер и привести к хронизации и инвалидизации [1,2,3,4,5].

Многие школьники предъявляют соматические жалобы, такие как головные боли, боли в животе, боли в спине, бессонницу, перенапряжение и утомляемость: показатели распространенности рецидивирующих или хронических жалоб по данным разных авторов, колеблются от 10 до 30 % [6,7,8,9,10,11,12].

В связи с растущей во всем мире обеспокоенностью по поводу ухудшения здоровья детей и подростков, актуальным является изучение распространенности и структуры функциональных нарушений у детей разного возраста, пола, этнической принадлежности и места проживания, и сравнения между разными странами. Так, например, С. Nagquist et al. (2019) в своем исследовании отмечают, что Финляндия, как и Швеция, имеет самый резкий рост функциональных расстройств среди подростков старшего возраста, особенно среди девочек [13]. Китайские исследователи также выявили большую распространенность соматических симптомов у девочек. Кроме того, они обнаружили, что по сравнению с подростками в городской местности у подростков в сельской местности был значительно более высоким уровень соматических симптомов [14].

В целом можно отметить, что на сегодняшний день акцент в изучении ФН в большинстве исследований делается на возрастном-половых аспектах данных видов патологии, при этом малоизученной остается эпидемиология функциональных расстройств, их структура, клинические проявления и коморбидные ассоциации с учетом этно-географических различий и места проживания (город/село).

В связи с чем, важнейшим направлением исследований является современная эпидемиология функ-

циональных соматических расстройств в различных этно-географических выборках подростков с обязательным учетом места их проживания (городская/сельская местность). Важным аспектом является анализ коморбидных ассоциаций рецидивирующих цефалгий с другими ФН, с особенностями сетевого (онлайн) поведения, потребляемым интернет-контентом и изменениями психо-эмоционального состояния.

Такой подход, на наш взгляд, откроет новые перспективы при более глубоком изучении этой проблемы и может способствовать организации высококачественной и экономически эффективной медицинской помощи детям с различными функциональными кластерами соматических симптомов и, наиболее частыми из них, – рецидивирующими головными болями, в том числе – с учетом возрастного-половых, этно-географических различий и места проживания. *Цель исследования* – изучить коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии.

Материал и методы

Проведенное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. Этическая экспертиза осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки, предусмотренной для исследований по данному направлению.

Объектом исследования были случайные выборки подростков 12-18 лет – учащихся 6-ти общеобразовательных учебных заведений в 3-х сельских районах Хакасии (Таштыпский, Аскизский, Бейский) в количестве 612 человек, из них 254 (41,5%) мальчиков и 358 (58,5%) девочек, медиана (Me) возраста обследованных 15,0 [14,0; 16,0] лет. Сбор информации осуществлялся методом анкетирования по авторской скрининговой анкете, разработанной профессором С.Ю. Терещенко. Обследованные подростки представлены как коренным (хакасы), так и не коренным детским населением. Результаты проведенного обследования могут быть экстраполированы на всю подростковую популяцию сельских школьников Хакасии и дать представление о частоте встречаемости и структуре рассматриваемой патологии в данной популяции, в том числе – в возрастном-половом аспекте. Исследование проводилось в октябре 2020 г., октябре 2021 г. и продолжено в мае-июне 2022 г.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Он зависел от числа подростков, удовлетворяющих критериям включения в исследование. *Критерии включения:* возраст 12-18 лет; проживающие в сельской местности Республики Хакасия; подписанное

подростком или его родителем добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. *Критерии не включения:* возраст моложе 12 лет и старше 18 лет; проживающие не в сельской местности Хакасии; имеющие хронические заболевания в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании. *Критерии исключения:* отказ родителей подростков 14 лет и моложе или самих подростков 15 лет и старше от участия в исследовании на любом этапе исследования; переезд семьи в другой регион России или за границу. *Ограничения исследования:* Учитывая наличие в стране с начала 2020 года неблагоприятной эпидемиологической обстановки – пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, периодически возникала необходимость прерывать исследование в силу перевода школьников на обучение в дистанционном формате и невозможности очного общения с учащимися включенных в исследование школ. После отмены дистанционного обучения исследование продолжалось с соблюдением всех санитарных противоэпидемиологических требований как со стороны исследователей, так и учащихся.

Критерии включения и не включения устанавливали на основании клинико-анамнестических данных и данных формы 026у (медицинская карта для образовательного учреждения). Необходимым условием проведения исследования было получение письменного информированного согласия на участие в исследовании родителей подростков младше 15 лет или самих подростков в возрасте 15 лет и старше.

Приглашение принять участие в опросе получили 40% подростков 12-18 лет (мальчиков и девочек), обучающихся в каждой из 6-ти выбранных школ, всем родителям школьников младше 15 лет и подросткам в возрасте 15 лет и старше были предварительно розданы письменные информированные согласия, отклик составил 92% от числа приглашений. Причинами не включения в исследование был отказ родителей или самих подростков участвовать в исследовании, а также соответствие другим критериям не включения. Всего приняли участие в исследовании 634 подростка. Для статистического анализа отобрано 612 анкет подростков, корректно заполнивших скрининговую анкету и давших все ответы на включенные в нее вопросы. Из числа включенных в исследование было 254 (41,5%) мальчиков и 358 (58,5%) девочек, медиана (Me) возраста обследованных 15,0[14,0; 16,0] лет. Сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов рецидивирующих цефалгий проведен в группах, сформированных по полу: 1 гр. – мальчики (n=254), 2 гр. – девочки (n=358) и возрасту: 1 гр. – 12-14 лет (n=225), 2 гр. – 15-18 лет (n=387).

Сбор информации осуществлялся методом анкетирования по авторской скрининговой анкете, разработанной профессором С.Ю. Терещенко, по шкале ИЗ Чена (CIAS) [15] и тестовому опроснику Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина [16]. Анкетирование проводилось в школе, в первой половине дня (на вто-

ром-третьем уроке), в условиях классной комнаты, в присутствии учителя и исследователя. У анкетированных подростков была возможность задавать вопросы исследователю (в случае недостаточного понимания ими формулировок вопросов, включенных в анкету).

Вариант течения головных болей верифицировали с учетом критериев частоты эпизодов цефалгии, изложенных в международной классификации головной боли (МКГБ-3b, 2013) [17]. Критериями вида цефалгии являлись наличие и частота головных болей за последние 3 месяца: при частоте головной боли не чаще 1 раза в месяц (или в течение этого времени голова не болела вообще) – делали вывод об отсутствии рецидивирующих цефалгий, при частоте головной боли от 1 до 15 дней в месяц – цефалгии считали редкими, при частоте головной боли более 15 дней в месяц – цефалгии расценивали как частые.

Программа исследования предусматривала анализ наличия ассоциаций рецидивирующих цефалгий (частых и редких) с другими функциональными соматическими расстройствами (рецидивирующими абдоминальными болями, дорсалгиями, астеническим синдромом), с видом онлайн-поведения (адаптивным, неадаптивным, патологическим или интернет-зависимым), видом и выраженностью тревожности (реактивной и личностной).

Кроме сведений о цефалгиях, скрининговая анкета включала вопросы о наличии и частоте болей в животе и болей в спине (дорсалгий) с детализацией локализации болей в различных отделах позвоночника и их сочетаний. Боли в спине считали частыми, если они отмечались чаще 2-х раз в месяц, редкими – 1-2 раза в месяц, констатировали отсутствие болей – если болей не бывает вообще или они отмечаются реже 1 раза в месяц. Один из разделов скрининговой анкеты содержал вопросы, позволявшие оценить наличие или отсутствие астенического синдрома (АС). На каждый из вопросов данного раздела были предусмотрены определенные варианты ответов и их оценка в баллах. По итогам заполнения данного раздела подсчитывалась сумма набранных тестируемым подростком баллов и их оценка по разработанному автором анкеты критериям: сумма баллов ≥ 10 баллов позволяла верифицировать наличие АС, при величине суммы баллов менее 10 – делали вывод об отсутствии АС.

В своем исследовании мы применяли терминологию, используемую при проведении международных медико-социальных исследований особенностей онлайн-поведения в подростковых и молодежных популяциях [18]. Для определения вида онлайн-поведения применялась международная шкала интернет-зависимости (ИЗ) Чена (CIAS) [15], адаптированная В.Л. Малыгиными К.А. Феклисовым [19]. Общий балл CIAS от 27 до 42 расценивался как адаптивное пользование Интернетом (АПИ); 43-64 балла – неадаптивное пользование Интернетом (НПИ); 65 баллов и выше – патологическое или интернет-зависимое пользование интернетом (ППИ).

Уровень тревожности оценивался с использованием теста Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина [16]. Верифицировали два вида тревожности – личностной и реактивной (ситуативной) с определением степени их выраженности (низкой, умеренной, высокой). Подсчитывали сумму баллов соответствующих шкал опросника. Степень выраженности тревожности оценивали по следующим критериям: ≤ 30 баллов – низкий уровень тревожности, 31-45 баллов – умеренно выраженный уровень и ≥ 46 баллов – высокий уровень тревожности.

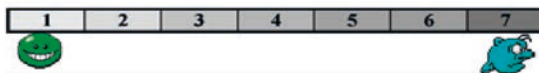
При статистической обработке полученных данных использована общепринятая оценка значимости различий в сравниваемых когортах подростков. Экспертный анализ полученных данных проведен методами непараметрической статистики в программе Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Формой представления бинарных признаков была % доля и границы

доверительного интервала для частот (ДИ, %). Доверительный интервал для процентной доли определялся по методу Уилсона (Wilson) и рассчитывался с использованием онлайн-калькулятора. Оценка значимости различий бинарных признаков проведена с использованием критерия χ^2 Пирсона. В описание статистических показателей включалось значение «р» – статистическая значимость различий. Ассоциации астенического синдрома, дорсалгий, абдоминальных болей, онлайн-поведения и уровня тревожности (реактивной и личностной) с видом цефалгии оценивались посредством расчета отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалом (ДИ). Отношение шансов считали статистически значимым, если в границы его 95% ДИ не попадала 1 (единица). Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался равным 0,05 и менее.

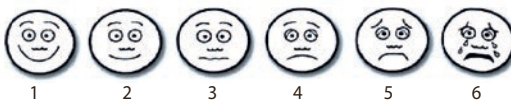
Ниже представляем протокол нашего исследования.

Ф.И.О. _____ Возраст (лет) ____ Пол (муж., жен.) ____ Дата рожд. _____
Нац-ть мамы _____ Нац-ть папы _____ Школа ____ Класс _____ Конт.тел. _____
Место постоянного проживания: город – 1, сельская местность – 2.

1. Головные боли за последние 3 месяца (дней в месяц): не чаще 1 раз/мес. (или голова не болела вообще) – 0, от 1 до 15 дней/мес. – 1, более 15 дней/мес. – 2.
2. Насколько сильно беспокоила головная боль за последние 3 месяца по 7-бальной шкале (интенсивность боли): _____ баллов



3. Обычные внутренние ощущения во время головной боли: _____ баллов.



4. Боль или дискомфорт в животе: нет – 0, редко (1-2 р/мес.) – 1, часто (чаще 2 р/мес.) – 2.
5. Насколько сильно беспокоила боль в животе за последние 3 месяца по 7-бальной шкале (интенсивность боли): _____ баллов.
6. Обычные внутренние ощущения, когда беспокоила боль или дискомфорт в животе за последние 3 месяца: _____ баллов.
7. Боли в области шеи, спины, поясницы: нет – 0, редко (1-2 р/мес.) – 1, часто (> 2 р/мес.) – 2.
8. Локализация боли: в области шеи – 1, в грудном отделе позвоночника – 2, в поясничном отделе – 3, нигде – 0.
9. Насколько сильно беспокоили боли в области шеи, спины, поясницы за последние 3 месяца по 7-бальной шкале (интенсивность боли): _____ баллов.
10. Обычные внутренние ощущения, когда беспокоили боли в области шеи, спины, поясницы за последние 3 месяца: _____ баллов.

Состояние и самочувствие за последние 3 месяца (наличие/отсутствие АС):

11. Наличие за последние 3 мес. необычной слабости, нехватки сил: нет – 0, немного – 1, сильно – 2.
12. После достаточного отдыха (выходные дни) эта слабость проходит: да – 0, нет – 1.
13. За последние 3 месяца стали уставать быстрее, чем прежде: нет – 0, немного – 1, сильно – 2.
14. После достаточного отдыха (выходные дни) эта усталость проходит: да – 0, нет – 1.
15. Стало труднее приступить к какому-либо делу, начать какое-то дело (уроки, уборка и т.д.): нет – 0, иногда – 1, всегда – 2.
16. Стало труднее продолжать уже начатое дело (уроки, уборку и т.д.): нет – 0, иногда – 1, всегда – 2.
17. За последнее время появились рассеянность внимания (особенно на уроках): нет – 0, немного – 1, сильно – 2.
18. За последнее время появились плохая память, забывчивость: нет – 0, немного – 1, сильно – 2.
19. За последнее время появились раздражительность или беспокойство: нет – 0, немного – 1, сильно – 2.
20. После достаточного отдыха (выходные дни) раздражительность или беспокойство исчезает: нет – 0, да – 1.

Сумма баллов п.п. 11–20 _____ баллов. Астенический синдром (АС): нет – 0, есть – 1.

Вид онлайн-поведения / особенности пользования интернетом (по шкале CIAS Чена):

адаптивное (АПИ) – 1, неадаптивное (НПИ) – 2, патологическое (ППИ) или интернет-зависимое (ИЗ) – 3.

Уровень тревожности (тест Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина):

Уровень реактивной тревожности: низкий – 1, умеренный – 2, высокий – 3.

Уровень личностной тревожности: низкий – 1, умеренный – 2, высокий – 3.

Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ частоты встречаемости различных видов цефалгий показал, что из 612 обследованных общей выборки не было эпизодов цефалгий в анамнезе у 379 (61,9%, ДИ 58,0-65,7%) человек, а общее число подростков с рецидивирующими цефалгическими эпизодами (как редкими, так и частыми) составило 233 (38,1%, ДИ 34,3-42,0%), при этом редкие цефалгии имели 198 (32,3%, ДИ 28,8-36,2%), а частые – 35 (5,7%, ДИ 4,1-7,8%) подростков.

Таблица 1 иллюстрирует частоту встречаемости и структуру рецидивирующих цефалгий у обследованных подростков в аспекте гендерных особенностей.

Как следует из представленной выше таблицы, среди мальчиков было значительно больше лиц без цефалгий в анамнезе в сравнении с девочками. Девочки отличались от мальчиков значительно большей встречаемостью как редких, так и частых цефалгий. Суммарная частота встречаемости цефалгий (редких и частых эпизодов) среди мальчиков составила 57 (22,4%, ДИ 17,7-28,0%), в группе девочек – 176 (49,2%, ДИ 44,0-54,3%), $p_{1-2} < 0,0001, \chi^2 = 45,00$.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты встречаемости и структуры рецидивирующих цефалгий у подростков 2-х возрастных групп (12-14 и 15-18 лет).

Приведенная выше таблица 2 иллюстрирует, что в младшей возрастной группе было значительно больше подростков без цефалгий в анамнезе в сравнении со старшей подростковой группой. Старшая возрастная группа отличалась от младшей значительно большей встречаемостью как редких, так и частых цефалгий. Суммарная частота встречаемости цефалгий (редких и частых эпизодов) среди младших подростков составила 52 (23,1%, ДИ 18,1-29,0%), в старшей подростковой группе – 181 (46,8%, ДИ 41,9-51,7%), $p_{1-2} < 0,0001, \chi^2 = 33,78$.

Установлено, что отсутствие рецидивирующих цефалгий в анамнезе значительно чаще ассоциировалось у подростков с адаптивным использованием интернетом. Подростки с неадаптивным использованием интернетом также в большем проценте случаев характеризовались отсутствием цефалгических эпизодов в сравнении с обследованными, отличающимися патологическим (интернет-зависимым) онлайн-поведением. Редкими цефалгиями чаще отличались подростки с неадаптивным и патологическим онлайн-поведением. Интернет-зависимое онлайн-поведение статистически значимо чаще ассоциировалось у подростков с наличием у них частых цефалгий в анамнезе (табл. 3).

Нами проведен анализ ассоциации рецидивирующих цефалгий с другими функциональными со-

Таблица 1

Частота встречаемости и структура рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии различного пола

Table 1

Frequency of occurrence and structure of recurrent cephalgia in adolescents the rural population of Khakassia of different sexes

Группы обследованных	Вид рецидивирующих цефалгий					
	Нет цефалгий		Редкие цефалгии		Частые цефалгии	
	абс. (%)	ДИ, %	абс. (%)	ДИ, %	абс. (%)	ДИ, %
1 гр. Мальчики (n=254)	197 (77,6)	72,0-82,3	44 (17,3)	13,2-22,5	13 (5,1)	3,0-8,6
2 гр. Девочки (n=358)	182 (50,8)	29,4-39,1	154 (43,0)	38,0-48,2	22 (6,1)	4,1-9,1
Всего (n=612)	379 (61,9)	58,0-65,7	198 (32,3)	28,8-36,2	35 (5,7)	4,1-7,8
p_{1-2} (χ^2 Пирсона)	$p_{1-2} < 0,0001$ ($\chi^2=45,00$)		$p_{1-2} < 0,0001$ ($\chi^2=44,82$)		$p_{1-2} = 0,5898$ ($\chi^2=0,29$)	

Таблица 2

Частота встречаемости и структура рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии различных возрастных групп

Table 2

Frequency of occurrence and structure of recurrent cephalgia in adolescents rural population of Khakassia of various age groups

Группы обследованных	Вид рецидивирующих цефалгий					
	Нет цефалгий		Редкие цефалгии		Частые цефалгии	
	абс. (%)	ДИ, %	абс. (%)	ДИ, %	абс. (%)	ДИ, %
1 гр. 12-14 лет (м+д) (n=225)	173 (76,9)	71,0-81,9	46 (20,4)	15,7-26,2	6 (2,7)	1,2-5,7
2 гр. 15-18 лет (м+д) (n=387)	206 (53,2)	48,3-58,1	152 (39,3)	34,5-44,2	29 (7,5)	5,3-10,6
Всего (n=612)	379 (61,9)	58,0-65,7	198 (32,3)	28,8-36,2	35 (5,7)	4,1-7,8
p_{1-2} (χ^2 Пирсона)	$p_{1-2} < 0,0001$ ($\chi^2=33,78$)		$p_{1-2} < 0,0001$ ($\chi^2=23,06$)		$p_{1-2} = 0,0132$ ($\chi^2=6,15$)	

матическими расстройствами (рецидивирующими болями в животе, болями в спине различной локализации, с астеническим синдромом), с особенностями онлайн-поведения и такой характеристикой психоэмоционального состояния, как тревожность (реактивная и личностная) посредством расчета ОШ и их 95% ДИ. Рисунок 1 иллюстрирует наличие ассоциаций указанных выше показателей с частыми цефалгиями.

Как следует из представленных на рисунке 1 данных, наиболее значимые ассоциации частых цефалгий выявлены для показателей: «астенический синдром» (ОШ=14,37, ДИ 5,90-35,09), «частые боли в животе» (ОШ=10,58, ДИ 4,53-24,74) и «частые боли в спине» (ОШ=7,43, ДИ 3,38-16,37). Последующие ранговые места занимают показатели: «патологическое пользование интернетом» (ОШ=4,26, ДИ 1,57-11,58), «неадаптивное пользование интернетом» (ОШ=2,21, ДИ 1,06-4,63), «дезадаптивное пользование интернетом» – ДПИ (НПИ+ППИ) (ОШ=4,17, ДИ 1,82-9,58) и «высокая личностная реактивность» (ОШ=4,41, ДИ 2,16-9,01).

Наиболее значимые ассоциации редких цефалгий, подтвержденные величиной ОШ и их 95% ДИ, установлены для показателя «астенический синдром» (ОШ=4,92, ДИ 2,50-9,68), показателя «частые боли в спине» (ОШ=4,83, ДИ 2,96-7,90) и показателя «высокая реактивная тревожность» (ОШ=2,59, ДИ 1,73-3,89). Максимально выраженная ассоциативная взаимосвязь редких цефалгий установлена для показателя «игровая интернет-зависимость» (ОШ=11,24, ДИ 1,34-94,59) и «боли в спине сочетанные» (ОШ=11,27, ДИ 1,31-97,58).

В обзоре зарубежных публикаций распространенность функциональных нарушений описана в основном у детей и подростков городского населения. Подчеркивается, что повторяющаяся боль у детей и подростков может оказывать негативное влияние на их здоровье и самочувствие, что диктует необходи-

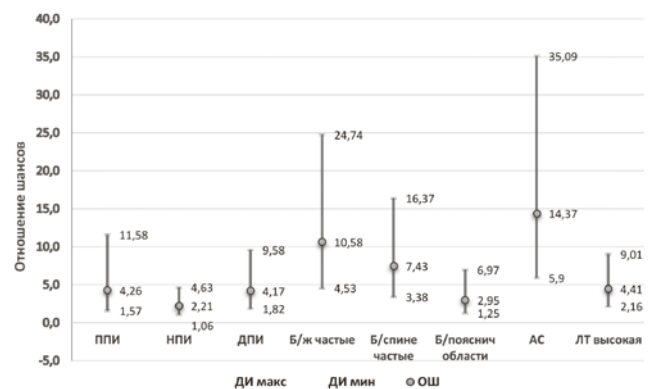


Рисунок 1. Отношение шансов развития частых рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии.

Figure 1. Odds ratio of developing frequent recurrent cephalgias among adolescents of the rural population of Khakassia.

мость проведения крупномасштабных исследований и углубленного изучения данных видов нарушений, причем не только в городских, но и сельских детско-подростковых популяциях. Исследования распространенности ФН в подростковых популяциях сельской местности в различных регионах и странах крайне малочисленны, а их результаты противоречивы. Немецкие исследователи L. Krause et al (2018) проанализировали трехмесячную распространенность рецидивирующей головной боли, боли в животе и боли в спине у детей и подростков Тюрингии (Германия). Результаты по Тюрингии показали, что подростки от 11 до 17 лет чаще всего страдали от рецидивирующей боли в животе и головной боли (девочки: 36,8%; мальчики: 20,6%) [20]. Распространенность рецидивирующей цефалгии у мальчиков (20,6%) оказалась сопоставимой с нашими данными (22,4%), в то же время, эпизоды головных болей у девочек Хакасии

Таблица 3

Частота встречаемости и структура рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии с различным онлайн-поведением

Table 3

Frequency of occurrence and structure of recurrent cephalgia in adolescents rural population of Khakassia with different online behavior

Группы обследованных	Вид рецидивирующих головных болей					
	Нет цефалгий		Редкие цефалгии		Частые цефалгии	
	абс. (%)	ДИ, %	абс. (%)	ДИ, %	абс. (%)	ДИ, %
1 гр. с АПИ (n=303)	222 (73,3)	68,0-77,9	73 (24,1)	19,6-29,2	8 (2,6)	1,3-5,1
2 гр. с НПИ (n=253)	133 (52,6)	46,4-58,6	103 (40,7)	34,8-46,9	17 (6,7)	4,2-10,5
3 гр. с ППИ (n=40)	20 (50,0)	35,2-64,8	14 (35,0)	22,1-50,5	6 (15,0)	7,1-29,1
Всего (n=596)	375 (62,9)	59,0-66,7	190(31,9)	28,3-35,7	31 (5,2)	3,7-7,3
p1-2 (χ2 Пирсона)	p1-2 < 0,0001 (χ2=25,59)		p1-2 < 0,0001 (χ2=17,60)		p1-2 = 0,0208 (χ2=5,34)	
p1-3 (χ2 Пирсона)	p1-3 = 0,0024 (χ2=9,21)		p1-3 = 0,1362 (χ2=2,22)		p1-3 = 0,0002 (χ2=13,79)	
p2-3 (χ2 Пирсона)	p2-3 = 0,7624 (χ2=0,09)		p2-3 = 0,4931 (χ2=0,47)		p2-3 = 0,0704 (χ2=3,27)	

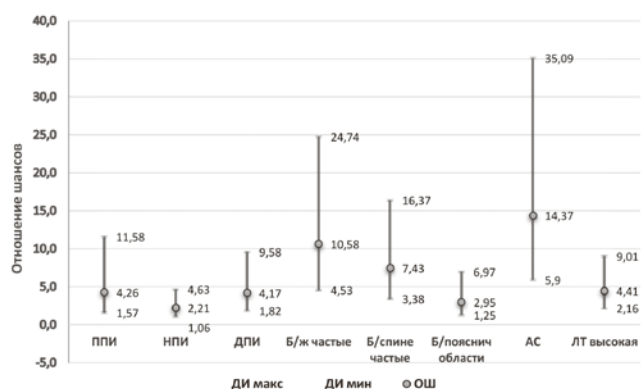


Рисунок 2. Отношение шансов развития редких рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии.

Figure 2. Odds ratio for developing rare current cephalalgias among adolescents of the rural population of Khakassia.

регистрировались чаще аналогичного показателя в сравниваемом исследовании (49,2% и 36,8%). Интересным в данном исследовании был обнаруженный авторами факт наличия ассоциаций головной боли с рядом социально-психологических факторов, в том числе – наличием эмоциональных проблем, таких как тревожные и депрессивные симптомы. Нами также установлена высоко значимая ассоциация частой рецидивирующей цефалгии с высоким уровнем личностной реактивности (ОШ=4,41, ДИ 2,16-9,01), а редкой цефалгии – с высокой реактивной тревожностью (ОШ=2,59, ДИ 1,73-3,89).

В немецком исследовании, проведенном в районе Вупперталя в конце 90-х годов, дети и подростки в сельской местности реже страдали головными болями, чем городские дети того же возраста [21]. Однако в африканском исследовании [22] дети и подростки в сельской местности сообщали о боли в спине чаще, чем в городе. Различные исследования, проведенные в Малайзии, также показали, что дети в сельской местности больше страдают от боли в животе [23].

Имеющиеся к настоящему времени исследования по влиянию места жительства (село/город) дают противоречивую картину относительно распространенности функциональных соматических расстройств и варьируют в зависимости от исследуемой локализации боли и клинического варианта ФСР. Так, индийские исследователи отмечают, что рецидивирующая головная боль – частое клиническое явление у сельских детей. Обследовав подростков 13-17 лет, авторы установили, что *первичные* головные боли – головная боль напряжения (46,9%), мигрень (26,2%) и частая ежедневная персистирующая головная боль (5,3%) наблюдались в 125 (76,1%) случаях. Частыми причинами *вторичной* головной боли были расстройство соматизации (16,5%) [24]. Суммарная частота всех клинических вариантов первичной головной боли у сельских подростков по данным этого исследования составила 78,4%, что значительно

не превышало значения аналогичного показателя, полученного нами – 38,0%.

В нескольких исследованиях сообщается о распространенности головной боли в детском возрасте, показавших, что возникновение головной боли увеличивается по мере приближения детей к подростковому возрасту, кроме того, существуют гендерные различия в проявлениях головной боли у детей и подростков. Так, J. Philipp et al. (2019) отмечают, что головные боли распространены у детей и подростков Австрии, и чаще они встречаются у девочек (82,1%), чем мальчиков (67,7%; $p < 0,001$) [25]. Частота встречаемости эпизодов цефалгий по результатам этого исследования значительно превышает полученные нами данные как для девочек (82,1% и 49,2%), так и для мальчиков (67,7% и 22,4%).

В хорватском популяционном исследовании распространенность рецидивирующей головной боли составила 30,1%, при этом у девочек она была выше (35,1%), чем у мальчиков (25,2%). О хронической боли сообщила треть подростков в возрасте 12–15 лет, при этом у девочек она была выше, чем у мальчиков [26]. Полученные хорватскими исследователями данные сопоставимы с результатами, полученными в нашей работе.

В исследовании, проведенном в Испании, распространенность рецидивирующей головной боли составила 30,5%. Головная боль чаще встречалась у девочек (35,1%), чем у мальчиков (25,5%) [27]. В нашем исследовании головная боль доминировала в старшей возрастной группе (46,8%) в сравнении с младшей (23,1%, $p < 0,0001$). Аналогично с указанным выше исследованием, нами также установлен факт большей встречаемости головной боли у девочек, чем мальчиков. Таким образом, полученные нами результаты сравнимы с данными зарубежных исследователей.

К сожалению, в рамках одной публикации не представляется возможным провести сравнительный анализ коморбидных ассоциаций различных вариантов рецидивирующих цефалгий с другими видами ФН, с особенностями сетевого поведения и потребляемым подростками в интернете контентом, с особенностями индивидуально-психологического статуса и сопоставить наши данные с аналогичными результатами, полученными другими исследователями.

Тем не менее, результаты проведенного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Анализ частоты встречаемости различных вариантов течения цефалгий в общей выборке обследованных показал отсутствие рецидивирующих цефалгий у 61,9%, наличие редких цефалгий у 32,3% и частых – у 5,7%.

2. Особенности структуры цефалгий в зависимости от половой принадлежности подростков включают большую численность лиц без цефалгий в анамнезе у мальчиков и большую встречаемость как редких, так и частых эпизодов цефалгий у девочек. Суммарная частота встречаемости цефалгий (редких и частых эпизодов) среди мальчиков ниже, чем среди девочек (22,4% и 49,2%, $p1-2 < 0,0001$).

3. Возрастные различия заключаются в наличии значительно большего числа подростков без цефалгических эпизодов в младшей возрастной группе и более частой встречаемости как редких, так и частых цефалгий, среди старшей подростковой группы. Суммарная частота встречаемости цефалгий (редких и частых эпизодов) ниже среди младших подростков, чем среди старших (23,1% и 46,8%, $p1-2 < 0,0001$).

4. Отсутствие цефалгий чаще ассоциировано с адаптивным использованием интернетом. Редкие цефалгии чаще ассоциированы с неадаптивным и патологическим онлайн-поведением, а патологическое (интернет-зависимое) онлайн-поведение значимо чаще ассоциировано с наличием у подростков частых цефалгий.

5. Анализ ассоциации рецидивирующих цефалгий с другими функциональными нарушениями, с особенностями онлайн-поведения и тревожностью показал наличие наиболее значимых ассоциаций *частых* цефалгий с астеническим синдромом (ОШ=14,37, ДИ 5,90-35,09), частыми болями в животе (ОШ=10,58, ДИ 4,53-24,74), частыми болями в спине (ОШ=7,43, ДИ 3,38-16,37), патологическим использованием интернетом (ОШ=4,26, ДИ 1,57-11,58), неадаптивным использованием интернетом (ОШ=2,21, ДИ 1,06-4,63), дезадаптивным использованием интернетом (ОШ=4,17, ДИ 1,82-9,58) и высокой личностной реактивностью (ОШ=4,41, ДИ 2,16-9,01).

6. Наиболее значимые ассоциации *редких* цефалгий установлены для показателей: астенический синдром (ОШ=4,92, ДИ 2,50-9,68), частые боли в спине (ОШ=4,83, ДИ 2,96-7,90), высокая реактивная тревожность (ОШ=2,59, ДИ 1,73-3,89), при наличии максимально выраженной ассоциативной взаимосвязи редких цефалгий с игровой интернет-зависимостью (ОШ=11,24, ДИ 1,34-94,59) и сочетанными болями в спине (ОШ=11,27, ДИ 1,31-97,58).

Заключение

Таким образом, полученные нами данные обследования сельских подростков Хакасии о частоте встречаемости и особенностях рецидивирующих цефалгий, входящих в структуру функциональных нарушений, являются новыми, ранее не представленными в литературе сведениями, иллюстрирующими высокую распространенность данных видов патологии среди сельского подросткового населения Хакасии, что установлено на примере данной обследованной выборки. Нами изучена не только частота встречаемости рецидивирующих цефалгических эпизодов, но и проведена детализация их структуры с точки зрения возрастного-половых особенностей. Большая распространенность повторяющихся головных болей выявлена среди подростков старшей возрастной группы, и более высокая доля лиц с цефалгиями (особенно эпизодическими) среди девочек. Нами установлена структура статистически значимых ассоциаций ряда показателей, входящих в перечень функциональных нарушений, видов онлайн-поведения и психоэмоциональных характеристик, дифференцированно для каждого из вариантов течения цефалгий.

Полученные нами результаты могут быть предпосылкой для более глубокого анализа распространенности и структуры в детской подростковой популяции не только рецидивирующих цефалгий, но и других функциональных нарушений, с учетом региона проживания и возрастного-половой принадлежности для разработки мероприятий профилактической направленности.

Литература/ References

1. Jones MA, Stratton G, Reilly T, Unnithan VB. A school-based survey of recurrent specific low-back pain prevalence and consequences in children. *Health Education Research*. 2004;19(3):284-289. DOI: 10.1093/her/cyg025
2. Bash MK, Chow ET, Logan DE, Schechter NL, Simons LE. Prospects for the clinical significance of functional pain syndromes in children. *Journal of Pain Research*. 2015;(8):675. DOI: 10.2147/JPR.S55586
3. Janssens KA, Klis S, Kingma EM, Oldehinkel AJ, Rosmalen JG. Predictors for persistence of functional somatic symptoms in adolescents. *Journal Pediatr*. 2014;164(4):900-905. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.003
4. Winding TN, Andersen JH. Do negative childhood conditions increase the risk of somatic symptoms in adolescence? - a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):828. DOI: 10.1186/s12889-019-7198-y
5. Malas N, Ortiz-Aguayo R, Giles L, Ibeziako P. Pediatric somatic Symptom Disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2017; 19(2):11. DOI: 10.1007/s11920-017-0760-3
6. C. Jellesma Francine. Childhood Somatic Complaints: Relationships with Child Emotional Functioning and Parental Factors. *Journal of Behavior Therapy and Mental Health*. 2016; 1(3):14-26. DOI: 10.14302/issn.2474-9273.jbttm-16-1173
7. Klastrup LK, Rosendal M, Rask MT, Christensen KS, Rask CU. Functional somatic symptoms in youths in general practice: A cross-sectional study on prevalence, clinical management and perceived burden. *Journal of Psychosomatic Research*. 2022; (156): 110765. DOI:10.1016/j.jpsychores.2022.110765
8. Heimann P, Herpertz-Dahlmann B, Buning J, Wagner N, Stollbrink-Peschgens C, Dempfle A, von Polier GG. Somatic symptom and related disorders in children and adolescents: evaluation of a naturalistic inpatient multidisciplinary treatment. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2018;(12): 34. DOI:10.1186/s13034-018-0239-y
9. Kallesøe KH, Rinvall MK, Schröder A, Jensen JS, Wicksell RK, Rask CU. Adolescents with functional somatic syndromes: Symptom profiles, illness perception, illness worry and attachment orientation. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021; 145: 110430. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110430
10. Nummi T, Virtanen P, Leino-Arjas P, Hammarström A. Trajectories of a set of ten functional somatic symptoms from adolescence to middle age. *Archives of Public Health*. 2017;(75):11. DOI: 10.1186/s13690-017-0178-8
11. Van Dyk TR, Krietsch KN, King CD, Byars KC. Prevalence of somatic and pain complaints and associations with sleep disturbance in adolescents with insomnia presenting to a behavioral sleep medicine clinic. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022;18(1):151-160. DOI: 10.5664/jcsm.9522

12. Эверт ЛС, Бахшиева СА, Потупчик ТВ, Боброва ЕИ, Ахмельдинова ЮР. Рецидивирующие головные боли у детей и подростков с астеническим синдромом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):76-82. [Evert LS, Bakhshieva SA, Potupchik TV, Bobrova EI, Akhmeldinova YuR. Recurrent headaches in children and adolescents with asthenic syndrome. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):76-82. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2018-4-76-82

13. Hagquist C, Due P, Torsheim T, Valimaa R. Cross-country comparisons of trends in adolescent psychosomatic symptoms – a Rasch analysis of HBSC data from four Nordic countries. *Health Qual Life Outcome*. 2019; 17 (1):27. DOI:10.1186/s12955-019-1097-x

14. Cheng Q, Xu Y, Xie L, Hu Y, Lv Y. Prevalence and environmental impact factors of somatization tendencies in eastern Chinese adolescents: a multicenter observational study. *Cadernos de Saude Publica*. 2019;21:35(1):e00008418. DOI: 10.1590/0102-311X00008418

15. Chen S-H, Weng L-J, Su Y-J, Wu H-M, Yang P-F. Development of a Chinese Internet Addiction Scale and Its Psychometric Study. *Chinese Journal of Psychology*. 2003;45(3):279-294

16. Психологические тесты. Под ред. А.А. Карелина: В 2 т. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003;1:312 с. [Psychological tests. Ed. A.A. Karelina: In 2 vol. M.: Humanit. ed. center VLADOS, 2003; 1:312 s. (In Russian)]

17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. DOI: 10.1177/0333102413485658

18. Durkee T, Carli V, Floderus B, Wasserman C, Sarchiapone M, Apter A, Balazs JA, Bobes J, Brunner R, Corcoran P, Cosman D, Haring C, Hoven CW, Kaess M, Kahn J-P, Nemes B, Postuvan V, Saiz PA, Värnik P, Wasserman D. Pathological Internet Use and Risk-Behaviors among European Adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(3):294. DOI: 10.3390/ijerph13030294

19. Малыгин ВЛ, Меркурьева ЮА, Искандирова АБ, Пахтусова ЕЕ, Прокофьева АВ. Особенности ценностных ориентаций у подростков с интернет-зависимым поведением. *Медицинская психология в России*. 2015;33(4):1-20. [Malygin V, Merkuryeva YuA, Iskandirova AB, Pakhtusova EE, Prokofieva AV. Features of value orientations in adolescents with Internet-addicted behavior. *Meditsinskaya Psikhologiya v Rossii*. 2015; 33(4):1-20. (In Russian)]

20. Krause L, Mauz E. Headache, abdominal and back pain in children and adolescents in Thuringia. *Pain*. 2018; (32): 105-114. DOI: 10.1007/s00482-018-0280-z

21. Pothmann R, Frankenberg SV, Muller B, Sartory G, Hellmeier W. Epidemiology of headache in children and adolescents: evidence of high prevalence of migraine among girls under 10 years. *International Journal of Behavioral Medicine*. 1994; (1): 76 – 89.

22. Ndahimana P, Frantz JM. The prevalence of low back pain among High School children in Nyamasheke district/Rwanda. *Journal of Community and Health Sciences*. 2012; 7(2)

23. Boey C, Yap S, Goh KL. The prevalence of recurrent abdominal pain in 11- to 16-year-old Malaysian

schoolchildren. *Journal Paediatr of Child Health*. 2000;36(2):114-116. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2000.00465.x

24. Agrawal JP, Rupesh M, Nidhi G. Clinical profile of recurrent headache in rural children of Rajasthan: A cross-sectional study. *Indian Journal of Child Health*. 2018;5(3), 178-183. DOI:10.32677/IJCH.2018.v05.i03.008

25. Philipp J, Zeiler M, Wöber C, Wagner G, Karwautz AFK, Steiner TJ, Wöber-Bingöl C. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria – anationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *Journal of Headache and Pain*. 2019; (20): 101. DOI:10.1186/s10194-019-1050-8

26. Cvetković VV, Plavec D, Lovrenčić-Huzjan A, Strineka M, Ažman D, Bene R. Prevalence and clinical characteristics of headache in adolescents: a Croatian epidemiological study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):289-97. DOI: 10.1177/0333102413507636

27. Romero-Acosta K, Canals J, Hernández-Martínez C, Penelo E, Zolog TC, Domènech-Llaberia E. Age and gender differences of somatic symptoms in children and adolescents. *Journal of Mental Health*. 2013;22(1):33-41. DOI: 10.3109/09638237.2012.734655

Сведения об авторах

Гришкевич Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.:+7(391) 264 09 61; e-mail:grishkevitch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8643-201X>

Эверт Лидия Семеновна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.3; профессор, Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, медико-психолого-социальный институт, адрес: Российская Федерация, 655017, г. Абакан, ул.Ленина, д. 92, тел.:+7 (391)228-06-62; e-mail: lidia_evert@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>

Бахшиева Светлана Алексеевна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.:+7(391) 213 02 33; e-mail: s.bakhshieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2709-8373>

Костюченко Юлия Ринатовна, младший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.:+7(391)228-06-62;e-mail:axmeldinova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>

Author information

Natalya Yu. Grishkevich. Cand.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+7(391)264 09 61; e-mail:grishkevitch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8643-201X>

Lidia S. Evert, Dr.Med.Sci. Chief Researcher, Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», research Institute of Medical Problems of the North - a separate subdivision, Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022, Professor, Khakass State University N.F. Katanov, Medical-Psychological-Social Institute; Address:92, Lenina St., Abakan, Russian Federation, 655017, Phone: +7(391)228-06-62; e-mail: lidia_evert@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>

Svetlana A. Bakhshieva, assistant, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+7(391)213 02 33;e-mails.bakhshieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2709-8373>

Yulia R. Kostyuchenko, Junior Researcher, Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», research Institute of Medical Problems of the North - a separate subdivision, Address:3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)228-06-62; e-mail:axmeldinova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>

Дата поступления: 11.07.2022
Дата рецензирования: 13.04.2023
Принято к публикации: 25.05.2023

Received 11 July 2022
Revision Received 13 April 2023
Accepted 25 May 2023

© ЛИТВИНОВА И.С., КОЛЕНЧУКОВА О.А., ТЕРЕЩЕНКО С.Ю., ГВОЗДЕВ И.И., ГОРБАЧЕВА Н.Н.

УДК: 616-092.18

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-60-65

Функциональная активность фагоцитов крови у детей с хеликобактериозом

И.С. Литвинова, О.А. Коленчукова, С.Ю. Терещенко, И.И. Гвоздев, Н.Н. Горбачева

Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированного эрозивно-язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки.

Материал и методы. Объектами исследования служили нейтрофильные гранулоциты и моноциты крови, выделенные у 46 детей с *H. pylori*-ассоциированным эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки в возрасте от 11 до 18 лет и 55 практически здоровых лиц. Для постановки диагноза использовались: клинические и лабораторные исследования. Определение кислородозависимого фагоцитоза моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови проводили хемилюминесцентным методом.

Результаты. Исследование кислородозависимого фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов крови в группе больных показало значимое снижение времени выхода на пик и повышение интенсивности и площади под кривой люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной реакции относительно контрольного диапазона. Индекс активации в группе больных достоверно снижался. Интенсивность моноцитов крови в группе больных снижена относительно контрольной группы. Сравнительное изучение респираторной активности показало увеличение интенсивности в люминол-зависимом спонтанном и зимозан-индуцированном процессе у нейтрофильных гранулоцитов, при этом площадь под кривой снижена относительно моноцитов крови. Исследование люцигенин-зависимого процесса показало достоверное повышение активности общей популяции нейтрофильных гранулоцитов (интенсивность и площадь под кривой) как при спонтанной реакции, так и в зимозан-индуцированном процессе относительно моноцитов крови. При этом повышен индекс активации в нейтрофилах крови относительно моноцитов.

Заключение. Таким образом наблюдается интенсификация «респираторного взрыва» в общей фракции нейтрофильных гранулоцитов крови, выделенных у больных с *H. pylori*-ассоциированным эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки, в спонтанном процессе и при индукции зимозаном относительно контроля. Активность моноцитов крови значительно снижена. Результаты сравнительного аспекта характеризуют недостаточность цитотоксической активности моноцитов по сравнению с нейтрофилами у больных с *H. pylori*-ассоциированного эрозивно-язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хемилюминесценция, нейтрофильные гранулоциты, моноциты.

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

Для цитирования: Литвинова ИС, Коленчукова ОА, Терещенко СЮ, Гвоздев ИИ, Горбачева НН. Функциональная активность фагоцитов крови у детей с хеликобактериозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):60-65. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-60-65

Functional activity of blood phagocytes in children with helicobacteriosis

I.S. Litvinova, O.A. Kolenchukova, S.Y. Tereshhenko, I.I. Gvozdev, N.N. Gorbacheva

Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To study the chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes and monocytes in blood of children with *Helicobacter pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum.

Material and methods. The objects of the study were neutrophilic granulocytes and blood monocytes isolated from 46 children with *H. pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum at the age of 11 to 18 years and from 55 apparently healthy individuals. The diagnosis was established using clinical and laboratory analysis. Determination of oxygen-dependent phagocytosis of blood monocytes and neutrophilic granulocytes was carried out through the chemiluminescent method.

Results. The study of oxygen-dependent phagocytosis of blood neutrophilic granulocytes in the group of patients showed a significant decrease in the time-to-peak and an increase in the intensity and area under the curve of the luminol-dependent spontaneous and zymosan-induced response compared to the control range. The activation index in the group of patients decreased significantly. The intensity of blood monocytes in the group of patients is reduced compared to the control group. A comparative study of respiratory activity showed an increase in intensity in the luminol-dependent spontaneous and zymosan-induced process in neutrophilic granulocytes, while the area under the curve is reduced as related to blood monocytes. The study of the lucigenin-dependent process showed a significant increase in the activity of the general population of neutrophilic granulocytes (intensity and area under the curve) both during the spontaneous reaction and in the zymosan-induced process relative to blood monocytes. At the same time, the activation index in blood neutrophils is increased as related to the monocytes.

Conclusion. Thus, there is an intensification of the “respiratory burst” in the total fraction of neutrophilic granulocytes in the blood isolated from patients with *H. pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum, in a spontaneous process and during induction with zymosan as compared to the controls. The activity of blood monocytes is significantly reduced. The results of the comparative assessment characterise the insufficiency of the cytotoxic activity of monocytes in comparison with neutrophils in patients with *H. pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chemiluminescence, neutrophilic granulocytes, monocytes.

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

Citation: Litvinova IS, Kolenchukova OA, Tereshhenko SY, Gvozdev II, Gorbacheva NN. Functional activity of blood phagocytes in children with helicobacteriosis. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):60-65. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-60-65

Введение

Медико-социальная значимость болезней органов пищеварения в первую очередь определяется высокой распространенностью патологии во всех возрастных группах населения. Ключевым фактором патогенеза хронического гастрита, пептической язвенной болезни, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка, и аденокарциномой желудка была определена бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1, 2, 3, 4].

Особое беспокойство вызывают неблагоприятные тенденции распространенности патологии органов пищеварения среди подросткового населения. Заражение *H. pylori* происходит чаще всего в раннем детстве, человек остается инфицированным в течение всего периода жизни, если не назначено соответствующее лечение. Клинические проявления хеликобактериоза, а также стратегия ликвидации и устойчивость к антибиотикам, у подростков существенно отличаются от взрослых. Все больше данных о *H. pylori* вызывает необходимость в обновлении клинических данных по его эпидемиологии, вирулентности, устойчивости к антибиотикам и клиническим проявлениям [5, 6].

Тяжесть патологических процессов ассоциированных с *H. pylori* связана со степенью патогенности штаммов бактерии, которая обуславливается наличием и особенностями цитотоксических генов CagA, VacA, BabA2 и др. По данной проблеме проводилось множество исследований, но, несмотря на это, механизмы фагоцитарной активности и роли комплемента в ответ на *H. pylori* остаются до конца не выясненными. Обнаружено, что при повреждении эпителиальных тканей желудка, штаммами бактерий развитие воспалительного процесса протекает различной степени тяжести, но, к сожалению, реакция иммунных клеток достаточно низкая для возможности полностью элиминировать патоген [7]. Кроме того, обнаружено несоответствие между инфицированностью и уровнем воспаления слизистой оболочки желудка. Полагается, что влияющим на это фактором может являться различный ответ иммунитета на чужеродный объект. При этом, в литературе не найдена информация о факторах, влияющих на уровень кислородзависимого фагоцитоза иммунных клеток при индукции штаммами *H. pylori*. В процессе колонизации патогенными штаммами эпителиальных тканей появляются повреждения покрова, что приводит к активации нейтрофилов и моноцитов, и их миграции к очагам данного процесса. Происходит развитие воспалительных изменений дифференциального уровня активности, обусловленных последовательными химическими реакциями, при которых образуются соединения активных форм кислорода (АФК) [8, 9].

Клеткам крови, осуществляющим процесс фагоцитоза, отводится важнейшая роль эффекторной защиты организма от патогенных микроорганизмов. Нейтрофилы и моноциты имеют набор кислородзависимых механизмов бактерицидного действия. В первую очередь, в процессе взаимодействия иммунных клеток с патогеном наблюдаются ответы так называемого «неспецифического иммунитета». Происходит стремительное преобразование кислорода в активные формы фагоцитарными клетками. Собственно, устранение чужеродного организма зависит от их активности, так как они составляют первую линию противопатогенной защиты [10]. Фагоциты осуществляют быстрый выход из сосудистого русла к зараженным тканям, данный процесс является ключевым в защите организма от внедрения чужеродных агентов. Образование недостаточного объема активных форм кислорода для уничтожения микроорганизмов, является признаком ослабленности защитных резервов организма. Вследствие этого, можно отметить, что фагоцитарная способность преобразовывать достаточный объем АФК является прогностическим признаком для оценивания хода воспалительного процесса. Степень эффективности защиты организма способна обозначить ответ на стандартизированный стимул [11, 12, 13].

Одним из самых эффективных методов определения АФК является хемилюминесцентная методика. В настоящее время в медицине используется активированная хемилюминесценция, самыми популярными активаторами считаются люминол и люцигенин.

Целью работы являлось исследование хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови у подростков с *H. pylori* - ассоциированным эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки.

Материал и методы

В данной работе фагоцитарные клетки крови (нейтрофильные гранулоциты и моноциты), изолированные у 46 лиц подросткового возраста (11–18 лет) с эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки обусловленным хеликобактериозом (опытная группа), являются объектами исследования. В то же время, контрольной группой считаются 55 практически здоровых людей сходного возраста, но с исключением данного заболевания. Пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие для участия в научной работе. Протокол обследования пациентов №11 от 08.11.21 этического комитета НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН соответствовал этическим стандартам.

Опытная группа была отобрана в клиническом отделении патологии пищеварительной системы у взрослых и детей – НИИ МПС, постановка диагноза

была основана на традиционных процедурах клинического исследования (сбор анамнеза и физикальное обследование пациентов) и лабораторных (клиническое анализирование мочи и крови, биохимическое исследование крови), а также инструментальных (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дыхательный уреазный карбамид-тест с использованием системы Хелик-тест для верификации *H. pylori*), методов диагностики. Кроме того, специфический антиген *H. pylori* определяли с помощью stool test (в кале), также проводили гистологическое исследование биоптата, регистрацию специфических антител в плазме крови осуществляли, используя ИФА.

Экстракция фагоцитов (нейтрофилы и моноциты) проводилась из периферической крови (6 мл) с помощью методики *Wright* при помощи фиколл-урографина двух градиентов плотности ($\rho = 1,119$ и $1,077$) по 2 мл каждого (P051-1, P050 «ПанЭко», Россия). После этого моноциты отделялись от других популяций мононуклеарных клеток с помощью адгезии к плоской пластиковой поверхности – полистирол («Артаса», Италия).

С помощью хемилюминесцентной методики мы определяли базовую активность фагоцитов крови (спонтанная реакция) и резервных возможностей клеток в нагрузочных тестах с использованием зимозана как неспецифического индуктора. Использование в качестве активаторов хемилюминесценции лимфола и люцигенина способствовало исследованию разных типов свободных радикалов кислорода. Активация люцигенином дала возможность отдельно оценить способность фагоцитов к образованию первичных радикалов кислорода, к которым относят супероксидный анион ($-O_2$). Активация люминолом – вторичных радикалов кислорода H_2O_2 , OH , $1O_2$, $HCIO$, выделенных фагоцитарными клетками [8, 9]. Таким образом, люцигенин- и люминол-зависимая хемилюминесценция фагоцитов крови позволяет охарактеризовать их функциональное состояние в зависимости от интенсивности выброса свободных радикалов кислорода и НАДФН-оксидазы при эрозивно-язвенном поражении желудка и 12-перстной кишки обусловленным микроорганизмом *H. pylori*. Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состояла из 20 мкл донорской сыворотки AB(IV) Rh(-), 50 мкл люминола или люцигенина («Sigma», США) в концентрации 10^{-5} М, 40 мкл опсонизированного зимозана (в случае определения индуцированной хемилюминесценции), 200 мкл взвеси нейтрофилов (2 млн/мл) и 240 мкл раствора Хенкса (P021п «ПанЭко», Россия) для определения спонтанной хемилюминесценции или 200 мкл раствора Хенкса – для индуцированной. С помощью кюветного биолюминометра (СКТБ «Наука», Россия) измерялась

хемилюминесцентная активность образцов в течение 90 минут. Во время анализирования кривой хемилюминесценции был получен ряд стандартных параметров: T_{max} (время выхода свечения на пик), I_{max} (наибольший объем интенсивности свечения), S_{max} (площадь под хемилюминесцентной кривой), а также высчитывалось отношение площади кривой индуцированного свечения к площади спонтанного (Синд./Спонт.) – ИА (индекс активации).

В процессе работы проводилась статистическая обработка полученной базы данных пакетом программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., 2004). Выборка была описана с использованием медианы (Me) и перцентилей (C25 и C75). По критерию Манна-Уитни была оценена статистическая значимость различий показателей независимых выборок, по критерию Вилкоксона-зависимых выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Исследование люцигенин-зависимой хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов в опытной группе показало соответствие контрольному диапазону. В люминол-зависимой реакции выявлено значимое снижение T_{max} (в 1,9 раза) и повышение I_{max} (в 8,6 раз) и S_{max} (в 3,7 раза) в спонтанной реакции относительно контрольной группы (табл. 1). В нагрузочных тестах с участием нейтрофильных гранулоцитов также наблюдалось снижение T_{max} (в 2 раза) и повышение I_{max} (в 6,7 раз) и S_{max} (в 3,8 раза) относительно контроля. ИА в опытной группе статистически значимо снижался (в 2,3 раза).

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции в моноцитах крови в опытной группе выявлено снижение T_{max} (в 2 раза) и S_{max} (в 8,2 раза) в спонтанной реакции и I_{max} (в 5,3 раз) и S_{max} (в 6,6 раз) в зимозан-индуцированном процессе относительно контроля (табл.2). Изучение активности моноцитов крови в опытной группе показало снижение T_{max} (в 3 и 1,5 раза) в спонтанной реакции и в нагрузочных тестах с участием зимозана в люминол-зависимом процессе относительно контрольной группы.

Таким образом, функциональная активность в популяции нейтрофильных гранулоцитов крови, выделенных в опытной группе в спонтанном процессе и в нагрузочных тестах с участием зимозана, повышена относительно контроля. В клетках нейтрофильных гранулоцитов наблюдается активизация процессов выработки свободных радикалов кислорода, что проявляется в увеличении регистрации их как на базовом уровне, так и при стимуляции опсонизированным зимозаном. Полученные результаты отражают повышенные резервные возможности метаболизма данной клеточной популяции у больных относительно здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов крови при *H. pylori*-ассоциированном эрозивно - язвенном поражении желудка и 12-перстной кишки относительно контрольной группы, Ме (С₂₅ - С₇₅)

Table 1

Values of chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in blood against the background of *H. pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum as compared to the control group, Me (C₂₅ - C₇₅)

Показатели	Контроль, n=55	Больные, n=46	P
Люминол-зависимая хемилюминесценция			
спонтанная реакция			
Tmax	1689(1332-2335)	904(274-2218)	0,005
Imax* 103 (о.е)	3,7(1,9-6,1)	31,9(23,5-75,3)	<0,001
Smax*103 (о.е)	222,4(108,3-420,1)	822,0 (298,0-1692,0)	<0,001
Реакция с нагрузочными тестами в виде опсонизированного зимозана			
Tmax	2306(2052-2592)	1137(809-1478)	<0,001
Imax*103(о.е)	14,5(10,1-23,1)	97,1(36,6-198,6)	<0,001
Smax*103 (о.е)	771,7(457,1-1812,5)	2945,0(1132,0-7339,0)	<0,001
ИА (о.е)	4,6(2,3-7,5)	2(0,2-3,5)	0,002
Люцигенин-зависимая хемилюминесценция			
спонтанная реакция			
Tmax	1576(1233-1782)	1880(1123-1965)	0,755
Imax* 103 (о.е)	16,1(2,4-21,5)	6,2 (2,2-16,3)	0,070
Smax*103 (о.е)	42120,0(7037,0-55910,0)	21120,0(6865,0-55160,0)	0,128
Реакция с нагрузочными тестами в виде опсонизированного зимозана			
Tmax	1371(1087-1713)	1540(1206-1964)	0,534
Imax* 103 (о.е)	24,0(6,0-30,0)	19,4(7,8-41,7)	0,444
Smax*103 (о.е)	72660,0(24770,0-89920,0)	59030,0(22730,0-122300,0)	0,398
ИА (о.е)	1,7(1,4-2,5)	1,9(1,3-2,9)	0,557

Таблица 2

Показатели хемилюминесцентной активности моноцитов крови при *H. pylori*-ассоциированном эрозивно - язвенном поражении желудка и 12-перстной кишки относительно контрольной группы, Ме (С₂₅ - С₇₅)

Table 2

Values of chemiluminescent activity of monocytes in blood against the background of *H. pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum as compared to the control group, Me (C₂₅ - C₇₅)

Показатели	Контроль, n=55	Больные, n=46	P
Люминол-зависимая хемилюминесценция			
спонтанная реакция			
Tmax	2600(573-4812)	862(234-1694)	0,002
Imax* 103 (о.е)	0,6 (0,2-4,2)	0,4(0,2-0,8)	0,757
Smax*103 (о.е)	574,9(344,2-16890,0)	1454,0 (829,3-3060,0)	0,569
Реакция с нагрузочными тестами в виде опсонизированного зимозана			
Tmax	1676(1037-4753)	1117(411-1643)	0,002
Imax*103(о.е)	2,2(0,4-6,4)	0,5(0,3-4,0)	0,469
Smax*103 (о.е)	2325,2(493,3-20620,0)	1706,5(669,4-13820,0)	0,686
ИА (о.е)	1,6(1,0-2,2)	1,3(1,0-2,2)	0,548
Люцигенин-зависимая хемилюминесценция			
спонтанная реакция			
Tmax	2090(959-4633)	1006(109-1370)	0,042
Imax* 103 (о.е)	2,1(0,5-2,1)	0,2 (0,2-0,4)	0,144
Smax*103 (о.е)	8342,5(1164,4-8880,0)	1022,5(703,0-1631,0)	0,029
Реакция с нагрузочными тестами в виде опсонизированного зимозана			
Tmax	1752(965-2878)	1346(384-1737)	0,326
Imax* 103 (о.е)	2,1(1,7-2,3)	0,4(0,2-1,1)	0,007
Smax*103 (о.е)	8710,0(2557,3-9374,0)	1311,5(602,8-3111,0)	0,036
ИА (о.е)	1,1(1,0-2,2)	1,4(1,0-2,1)	0,594

Активность моноцитов крови значительно снижена, что приводит к низкой продукции свободных радикалов кислорода. Известно, что цитотоксическая активность клеток напрямую связана с выработкой первичных и вторичных форм свободных радикалов кислорода. Люминол способен взаимодействовать со всеми типами АФК, в свою очередь, люцигенин только с первичными (суперанион радикал) [8, 9]. В опытной группе был выявлен пониженный уровень «респираторного взрыва», так как произошло снижение интенсивности и площади под кривой при спонтанной реакции и при участии зимозана (неспецифический индуктор) в люминол-зависимой реакции моноцитов. В целом это может свидетельствовать о недостаточной цитотоксической активности данных клеток при исследуемом заболевании.

Исследование активности нейтрофильных гранулоцитов и популяции моноцитов крови в опытной группе в люцигенин-зависимом процессе выявлено статистически значимое повышение активности популяции нейтрофилов (I_{max} и S_{max}) как при спонтанной реакции (в 1,6 раза), так и в нагрузочных тестах с использованием опсонизированного зимозана, при повышении ИА (в 2,17 раза), относительно моноцитов крови. В

люминол-зависимом спонтанном и зимозан-индуцированном процессе нейтрофильных гранулоцитов выявлено увеличение I_{max} (в 7,4 раза и 20,7 раз), при этом S_{max}, снижена относительно общей фракции моноцитов крови (в 11,5 раз и 4,2 раз) (табл.3).

Заключение

В заключение можно отметить, что у больных с эрозивно – язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки обусловленным хеликобактериозом наблюдаются различия в функциональной активности фагоцитов. Обнаружено, что в спонтанном процессе и в нагрузочных тестах активность НАДФН-оксидазы увеличивается в нейтрофильных гранулоцитах и снижается в моноцитах крови. Также в нейтрофильных гранулоцитах, в люцигенин-зависимой хемилюминесценции, наблюдается увеличение индекса активации, который характеризует уровень резерва клетки в виде свободных радикалов кислорода, полученных в результате окислительно-восстановительных реакций. Цитотоксическая активность фагоцитов – совокупность уровня продукции первичных и вторичных радикалов кислорода, является необходимым фактором для элиминации возбудителя и снижение этой функции может привести к усугублению патологии [9, 12].

Таблица 3

Показатели хемилюминесцентной активности фагоцитов крови при *H. pylori*-ассоциированном эрозивно - язвенном поражении желудка и 12-перстной кишки в сравнительном аспекте, Me (C₂₅ - C₇₅)

Table 3

Comparative assessment of values of chemiluminescent activity of monocytes in blood against the background of *H. pylori*-associated erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum as compared to the control group, Me (C₂₅ - C₇₅)

Показатели	Нейтрофильные гранулоциты n=46	Моноциты n=46	P
Люминол-зависимая хемилюминесценция			
Спонтанная реакция			
T _{max}	1689(1332-2335)	876 (593-2656)	0,975
I _{max} × 103 (о.е)	3,7 (1,9-6,1)	0,5(0,3-0,8)	0,002
S _{max} ×103 (о.е)	222,4(108,3-420,1)	2547,0(1279,0-2847,0)	0,002
Реакция с нагрузочными тестами в виде опсонизированного зимозана			
T _{max}	2306(2052-2592)	1779(986-1998)	0,065
I _{max} ×103(о.е)	14,5(10,2-23,1)	0,7(0,3-4,7)	0,002
S _{max} ×103 (о.е)	771,7(457,1-1812,5)	3266,0(1142,0-1927,0)	0,002
ИА (о.е)	4,6(2,3-7,5)	2,2(1,2-2,8)	0,992
Люцигенин-зависимая хемилюминесценция			
Спонтанная реакция			
T _{max}	1421(1078-1999)	1116(548-1479)	0,075
I _{max} × 103 (о.е)	5,3(2,2-6,3)	0,3(0,2-0,4)	0,028
S _{max} ×103 (о.е)	15,1 (7,7-23,9)	1255,0(101,0-1631,0)	0,028
Реакция с нагрузочными тестами в виде опсонизированного зимозана			
T _{max}	1655(1267-1964)	1445(962-1721)	0,848
I _{max} ×103(о.е)	15,3(8,7-33,3)	0,4(0,2-1,3)	0,018
S _{max} ×103 (о.е)	52,1 (22,7-122,3)	1953,0(969,1-3121,0)	0,023
ИА (о.е)	2,6(1,8-4,9)	1,2(0,8-2,7)	0,012

В люминол-зависимом процессе снижение хемилюминесцентных параметров в моноцитарных клетках относительно нейтрофильных гранулоцитов определяет снижение уровня «респираторного взрыва», что в целом характеризует недостаточность цитотоксической активности моноцитов по сравнению с нейтрофильными гранулоцитами крови в опытной группе.

Литература / References

1. Коленчукова ОА, Гвоздев ИИ, Горбачева НН, Литвинова ИС. Кислородзависимый фагоцитоз моноцитов крови у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным эрозивно-язвенным поражением желудка и 12-перстной кишки. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(2):157–162. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-157-162 [Kolenchukova OA, Gvozdev II, Gorbacheva NN, Litvinova IS. Oxygen-dependent phagocytosis of blood monocytes in children with *Helicobacter pylori*-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(2):157–162. (In Russian)] DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-157-162.
2. Поливанова ТВ, Пуликов АС, Манчук ВТ, Вшивков ВА. Распространенность *Helicobacter pylori* и характеристика ассоциированного с инфекцией гастрита у детей коренных жителей Тывы и Эвенкии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;(11):469-3. [Polivanova TV, Pulikov AS, Manchuk VT, Vshivkov VA. *Helicobacter pylori* prevalence and characteristics of the infection-associated gastritis in native children of Tyva and Evenkia. *International Journal of Applied and Fundamental research*. 2014;(11):469-3. (In Russian)]
3. Поливанова ТВ, Вшивков ВА, Муравьева НГ. Заболевание гастродуоденальной зоны, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, у детей — коренных жителей Тывы и Эвенкии. *Детские инфекции*. 2015;(2):25-3. [Polivanova TV, Vshivkov VA, Muravjeva NG. Association of Gastrointestinal Diseases with *Helicobacter Pylori* Infection in Native Children of Tyva and Evenkia. *Journal Children Infections*. 2015;(2):25-3. (In Russian)]
4. Sabbagh P, Javanian M. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;38(6):1035-1045.
5. Peng W, Zhao X, Li X. *Helicobacter bilis* contributes to the occurrence of inflammatory bowel disease by inducing host immune disorders. *BioMed Research International*. 2022;PMC9381287.
6. Weng C, Xu J, Sun S. *Helicobacter pylori* eradication: Exploring its impacts on the gastric mucosa. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(31):5152-5170.
7. Ożańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020;92(1):e12883.
8. Narasimhan P, Marcovecchio P. Nonclassical Monocytes in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*. 2019;(10):2035.
9. Patel A, Yona S. Inherited and Environmental Factors Influence Human Monocyte Heterogeneity. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):2581.

10. Orozco S, Canny S, Hamerman J. Signals governing monocyte differentiation during inflammation. *Current Opinion in Immunology*. 2021;(73):16-24.

11. Grondman I, Arts R, Koch R. Frontline Science: Endotoxin-induced immunotolerance is associated with loss of monocyte metabolic plasticity and reduction of oxidative burst. *Journal of Leukocyte Biology*. 2019;106(1):11-25.

12. Aschenbrenner D, Quaranta M, Banerjee S. Deconvolution of monocyte responses in inflammatory bowel disease reveals an IL-1 cytokine network that regulates IL-23 in genetic and acquired IL-10 resistance. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;70(6):1023-1036.

13. Kim H, Lim J, Kim H. Korean Red Ginseng Extract Inhibits IL-8 Expression via Nrf2 Activation in *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Epithelial Cells. *Nutrients*. 2022;14(5):1044.

Сведения об авторах

Литвинова Ирина Сергеевна, аспирант, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3Г; тел.: +7(923)5730098; e-mail: i.s.litvinova93@gmail.com

Коленчукова Оксана Александровна, д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3Г; тел.: +7(962)0701710; e-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Терешченко Сергей Юрьевич, д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3Г; e-mail: legise@mail.ru

Гвоздев Иван Игоревич, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3Г; e-mail: leshman-mult@mail.ru

Горбачева Нина Николаевна, старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3Г; e-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Author information

Irina S. Litvinova, postgraduate student, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North». Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)5730098; e-mail: i.s.litvinova93@gmail.com

Oksana A. Kolenchukova, Dr.Bio.Sci., Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology of Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North»; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(962)0701710; e-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Sergey Y. Tereshchenko, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children of Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North». e-mail: legise@mail.ru

Ivan I. Gvozdev, Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology of Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North». leshman-mult@mail.ru

Nina N. Gorbacheva, Senior Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children of Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North». kalina-chyikova@mail.ru

Дата поступления: 18.11.2021

Дата рецензирования: 22.11.2022

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 18 November 2021

Revision Received 22 November 2022

Accepted 25 May 2023

© РЕЗНИЧЕНКО Н. А., РУМЯНЦЕВА З. С., ЗОЛОТО Е. В., МАЙЛЯН Э. А., ЛЕСНИЧЕНКО Д. А., ЕФРЕМОВА Н. В., ГОРБУНОВ А. А.

УДК 618-007.17+616-07+616-08

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-66-70

Сывороточные уровни регуляторов метаболизма костной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков

Н. А. Резниченко¹, З. С. Румянцева¹, Е. В. Золото², Э. А. Майлян², Д. А. Лесниченко², Н. В. Ефремова¹, А. А. Горбунов¹

¹Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь 295051, Российская Федерация

²Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк 283003, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить сывороточные уровни RANKL и OPG у девочек-подростков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) с нарушениями менструального цикла (НМЦ).

Материал и методы. Проведено обследование 216 девочек-подростков возрастом 11-17 лет (средний возраст - 14,0±0,15 лет). Все исследуемые были разделены на 2 группы: 176 пациенток с установленным НМЦ и НДСТ (основная группа) и 40 здоровых девочек-подростков (контрольная группа). В образцах сыворотки крови, выделенной утром натощак, определялись уровни лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерина (OPG). Концентрация цитокинов определялась методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У девочек-подростков с НДСТ и НМЦ установлен статистически значимый рост концентраций RANKL ($p < 0,05$) с тенденцией к повышению значений OPG ($p < 0,1$). Кроме того, у девочек-подростков с НДСТ и НМЦ значительно чаще регистрировались уровни RANKL свыше 3,0 пг/мл (56,8% против 35,0% в контрольной группе; $p = 0,020$) и OPG свыше 110 пг/мл (19,3% против 2,5% в контрольной группе; $p = 0,018$).

Заключение. Установленное увеличение продукции цитокинов RANKL и OPG может отражать особенности регуляции метаболизма костной ткани у девочек-подростков с НМЦ и НДСТ и может быть использовано для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: девочки-подростки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушения менструального цикла, RANKL, OPG.

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

Для цитирования: Резниченко НА, Румянцева ЗС, Золото ЕВ, Майлян ЭА, Лесниченко ДА, Ефремова НВ, Горбунов АА. Сывороточные уровни регуляторов метаболизма костной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):66-70. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-66-70

Serum levels of bone metabolism regulators in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls

N. A. Reznichenko¹, Z. S. Rumyantseva¹, E. V. Zoloto², E. A. Mailyan², D. A. Lesnichenko², N. V. Efremova¹, A. A. Gorbunov¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol 295051, Russian Federation

²Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk 283003, Russian Federation

The aim of the research. To study serum levels of RANKL and OPG in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) with menstrual disorders (MD).

Material and methods. A survey of 216 adolescent girls aged 11-17 years (average age - 14.0±0.15 years) was carried out. All subjects were divided into 2 groups: 176 patients with established MD and UCTD (main group) and 40 healthy adolescent girls (control group). In blood serum samples isolated in the morning on an empty stomach, the levels of receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) were determined. The concentration of cytokines was determined by enzyme immunoassay.

Results. Adolescent girls with UCTD and MD showed a statistically significant increase in RANKL concentrations ($p < 0.05$) with a trend towards an increase in OPG values ($p < 0.1$). In addition, adolescent girls with UCTD and MD were significantly more likely to have RANKL levels over 3.0 pg/mL (56.8% versus 35.0% in the control group; $p = 0.020$) and OPG over 110 pg/mL (19.3% versus 2.5% in the control group, $p = 0.018$).

Conclusion. The established increase in the production of RANKL and OPG cytokines may reflect the peculiarities of the regulation of bone tissue metabolism in adolescent girls with MD and UCTD and can be used to develop effective individualized schemes for treatment and prevention.

Key words: adolescent girls, undifferentiated connective tissue dysplasia, menstrual disorders, RANKL, OPG.

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

Citation: Reznichenko NA, Rumyantseva ZS, Zoloto EV, Mailyan EA, Lesnichenko DA, Efremova NV, Gorbunov AA. Serum levels of bone metabolism regulators RANKL and OPG in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):66-70. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-66-70

Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к широко распространенным состояниям как среди взрослого, так и детского населения [1,2,3]. В осно-

ве этиопатогенеза вышеуказанного состояния лежит генетическая составляющая, а внешними факторами, способствующими клинической манифестации ДСТ, относят стресс, нарушение питания, воздействие

неблагоприятных климатических и экологических факторов и т.д. В зависимости от степени участия внешних факторов в фенотипической реализации генотипа различают дифференцированную и недифференцированную ДСТ [4,5,6,7]. Необходимо отметить, что чрезвычайная актуальность проблемы ДСТ, обусловленная широким распространением, прогрессирующим течением и высокой частотой инвалидизации, диктует необходимость дальнейшего и более глубокого изучения этиопатогенеза заболевания для разработки инновационных подходов в профилактике, диагностике и лечении.

Особенно актуальна ДСТ в подростковом периоде. В частности, в настоящее время в группу риска по нарушению состояния репродуктивной системы входят девочки-подростки с недифференцированной ДСТ – НДСТ [8,9,10]. Основная проблема заключается в формировании нарушений менструального цикла (НМЦ), включающих раннее менархе, маточные кровотечения, гипоменструальный синдром. Расстройства менструальной функции обусловлены гормональными нарушениями, осложняющими течение НДСТ [11].

В ряде работ изучались особенности иммунной регуляции при дисплазии соединительной ткани [6,8]. Среди прочего, отдельные авторы уделяют внимание уровню различных цитокинов, которые, являясь межклеточными регуляторами иммунных реакций, участвуют в координации синтеза коллагена, при генетически детерминированном дефекте которого имеют место диспластические проявления [4,12]. В регуляции метаболизма соединительной ткани важную роль играют молекулы семейства фактора некроза опухолей (TNF): лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL) – ключевой фактор дифференцировки и активации остеокластов, а также остеопротегерин (OPG), который является остеокластингибирующим фактором [3,7,13]. RANKL – гликопротеин, выделяемый клетками остеобластической линии. При соединении его с соответствующим рецептором RANK, который экспрессируется клетками-предшественниками остеокластов, происходит активация пролиферации, созревания и дифференцировки остеокластов. Благодаря высокой активности рецепторов RANK, связанных с протеином рецептора фактора некроза опухоли TNF (TRAF6), повышается экспрессия ядерного фактора транскрипции, активирующего, в свою очередь, ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1) [1,2,3,6,14]. По результатам данных процессов происходит увеличение резорбции костной ткани. OPG является секреторным гликопротеином, который содержит домены 1-4 (N-концевые домены), домены 5-6 (гомологичные домены), домен 7 (C-концевой гепарин-связывающий

домен), представленный в 60-кД мономерной форме и в гомодимерной форме 120 кДа при помощи дисульфидных связей. Данный фактор связывает RANKL и регулирует баланс костного ремоделирования [15].

Следует отметить, что работы по изучению особенностей синтеза данных цитокинов у девочек-подростков с НДСТ в доступной научной литературе нами обнаружены не были.

Цель исследования – изучить сывороточные уровни RANKL и OPG у девочек-подростков при НДСТ с нарушениями менструального цикла.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (г. Симферополь) и ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (г. Донецк) в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. На проведение исследований получено разрешение локального этического комитета ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Обследовано 216 девочек-подростков в возрасте от 11 до 17 лет (среднее значение – $14,0 \pm 0,15$ лет), среди которых 176 девочек-подростков с НМЦ и НДСТ (основная группа) и 40 условно здоровых (контрольная группа).

Диагноз НДСТ устанавливали на основании критериев Т. Милковска-Димитровой. Основоположающим являлось наличие 2 больших: артралгии более 3 месяцев невоспалительного и нетравматического характера, гипермобильность суставов, и 1 большого и 2 малых диагностических критериев: марфаноидный фенотип, изменения кожи (симптом «папиросной бумаги», «растяжимая кожа», «тонкая кожа»), повторяющиеся вывихи в одном суставе или вывих/подвывих более чем 1 сустава. Пациенты состояли на учете у врача-терапевта и детского эндокринолога, ортопеда. Нарушения менструального цикла у девочек с НДСТ были представлены ранним наступлением менархе, симптомами дисменореи, гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода.

Критериями исключения являлись: прием противовоспалительных и иммуносупрессивных средств (глюкокортикостероидные препараты и др.), опережение или отставание полового развития, эндокринные и метаболические расстройства (тиреозит, сахарный диабет и др.), хронические заболевания печени и почек, гематологические и психические заболевания, неопластические состояния, аутоиммунная патология (системные заболевания соединительной

ткани, ревматизм и др.), хронические воспалительные заболевания.

В образцах сыворотки исследовали уровни лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерина (OPG). Сыворотка выделялась из отобранной периферической крови обследуемых лиц в утренние часы натощак. Для определения концентраций цитокинов использовались наборы реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА) производства Biomedica Medizinprodukte (GmbH & Co KG, Австрия). Чувствительность вышеуказанных тест-систем составила 0,2 и 1,4 пг/мл соответственно, а диапазон измерений – до 40,0 и 400,0 пг/мл соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи программы «MedStat». В связи с тем, что распределение изученных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовали непараметрические методы. Определяли медиану (Me), интерквартильный размах, отражающий 25% и 75% квартили [Q1; Q3]. Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни. Значимость различий в распределении признака между группами оценивали при помощи χ² (анализ таблиц сопряженности – таблицы k×m).

Статистически значимыми отличия считались при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков, имеющих НДСТ и НМЦ (табл.), показал статистически значимое повышение концентрации RANKL (p=0,003) и тенденцию к нарастанию уровней OPG (p=0,064).

Наряду с этим, в основной группе девочек-подростков было зарегистрировано статистически значимое повышение удельного веса лиц с повышенными концентрациями как RANKL, так и OPG. Так, среди лиц основной группы 56,8% обследованных (n=100) характеризовались уровнем RANKL выше 3,0 пг/мл, в то время как в контрольной группе абсолютное количество и удельный вес девочек-подростков с указанными значениями RANKL составили 14 и 35,0% соответственно (p=0,020). Частота регистрации концентраций OPG, превышающих 110 пг/мл, среди де-

вочек-подростков основной группы, составив 19,3% (n=34), в 7,7 раза превышала (p=0,018) соответствующий показатель в контрольной группе – 2,5% (n=1).

Таким образом, выполненные исследования позволили установить изменения продукции цитокинов семейства фактора некроза опухолей RANKL и OPG у девочек-подростков, имеющих НДСТ и НМЦ. Вышеуказанные цитокины играют важную роль в регуляции различных систем организма человека, в том числе в контроле функции остеокластов и обеспечении ремоделирования костной ткани. Установлено, что наличие НДСТ у девочек-подростков с НМЦ сочетается с увеличением сывороточной концентрации фактора активации остеокластов RANKL (p=0,003) на фоне тенденции к увеличению уровня остеокластогенного фактора OPG (p=0,064). При этом среди девочек-подростков с НМЦ и НДСТ зарегистрировано статистически значимое повышение удельного веса лиц с концентрациями RANKL >3,0 пг/мл (p=0,020) и OPG >110 пг/мл (p=0,018).

Полученные результаты согласуются с немногочисленными данными о роли регуляторов функции остеокластов в развитии НДСТ. Так, в единичных работах указывается на наличие у детей с кардиопатией на фоне НДСТ дисбаланса в системе RANKL/RANK/OPG с превалированием эффектов RANKL. Это приводит к активации остеокластогенеза и усилению костной резорбции [16]. Кроме того, в экспериментах, проводимых на крысах, была создана модель остеопетроза на фоне недостаточности остеокластов, как результат чрезмерной активации RANKL [11]. В одном из исследований было установлено нарушение баланса RANKL/RANK/OPG у девочек-подростков с нервной анорексией на фоне НДСТ. Снижение продукции белка химерина приводит к дисбалансу указанных лигандов и активирует процесс остеокластогенеза, сопровождающийся потерей костной массы [17]. Все эти данные подтверждают индукцию при НДСТ остеокластогенной активности лиганда RANKL и нарушения регуляции системы RANKL/RANK/OPG.

Немаловажное значение в ремоделировании костной ткани имела впервые показанная на модели трансгенных мышей чрезмерная экспрессия OPG, приводящая к снижению уровня остеокластов и росту массы костной ткани у лабораторных животных

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с НМЦ и НДСТ

Table

The content of cytokines in the blood serum of adolescent girls with MD and UCTD

Показатель	Значения медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]		P
	Здоровые девочки-подростки (контрольная группа, n=40)	Девочки-подростки с НМЦ и НДСТ (основная группа, n=176)	
RANKL, пг/мл	2,50 [1,55; 3,20]	3,20 [2,25; 4,25]	0,003
OPG, пг/мл	78,15 [53,35; 78,85]	81,10 [62,75; 100,30]	0,064

[13]. По всей видимости, повышение концентрации OPG, которое сопровождается увеличением продукции RANKL, является защитной, компенсаторной реакцией, направленной в конечном итоге на предотвращение чрезмерной активации остеокластов и нивелирование резорбтивного эффекта указанного лиганда.

Заключение

При недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков увеличена концентрация в сыворотке крови лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL ($p=0,003$). Также среди девочек-подростков с НМЦ и НДСТ зарегистрировано повышение удельного веса лиц с повышенными концентрациями RANKL ($>3,0$ пг/мл) и остеопротегерина – OPG (>110 пг/мл) в сравнении с условно здоровыми девочками-подростками ($p=0,020$ и $p=0,018$ соответственно). Полученные данные отражают особенности регуляции метаболизма костной ткани при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Литература / References

1. Сметанин МЮ, Чернышова ТЕ, Пименов ЛТ, Кононова НЮ. Вегетативная дисфункция как проявление дисплазии соединительной ткани у женщин. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):594-596. [Smetanin MYu, Chernyshova TE, Pimenov LT, Kononova NYu. Autonomic dysfunction as a manifestation of connective tissue dysplasia in women. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(4):594-596. (In Russian)] DOI: 14300/mnnc.2018.13112
2. Акимова АВ, Миронов ВА, Гагиев ВВ, Палабугина ПА, Тарасова ЕВ. Фенотипические и клинико-психологические особенности лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник УГМУ*. 2018;(2):10-12. [Akimova AV, Mironov VA, Gagiev VV, Palabugina PA, Tarasova EV. Phenotypic and clinical and psychological characteristics of individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik USMU*. 2018;(2):10-12. (In Russian)]
3. Золото ЕВ, Золото ММ. Влияние гормонального фона и электролитов на минеральную плотность костной ткани у девочек-подростков с нарушениями репродуктивного здоровья при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(3):115. [Zoloto EV, Zoloto MM. The effect of hormonal levels and electrolytes on bone mineral density in adolescent girls with reproductive health disorders with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Medical and Social Problems of the Family*. 2020;25(3):115. (In Russian)]
4. Кравченко АИ, Золотухин СЕ, Шпаченко НН. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани при синдроме недифференцированной дисплазии шейного отдела позвоночника у детей. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2018;22(4):33-36. [Kravchenko AI, Zolotukhin SE, Shpachenko NN. Mineral density and metabolism of bone tissue in the syndrome of undifferentiated dysplasia of the cervical spine in children. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2018;22(4):33-36. (In Russian)]
5. Чайка ВК, Железная АА, Лунева НН. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин детородного возраста по фенотипическим и висцеральным признакам. *Университетская клиника*. 2019; 3(32): 60-64. [Chaika VK, Zheleznaya AA, Luneva NN. Diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in women of childbearing age by phenotypic and visceral features. *University Clinic*. 2019;3(32): 60-64. (In Russian)]
6. Акимова АВ, Миронов ВА, Гагиев ВВ, Палабугина ПА, Тарасова ЕВ. Фенотипические и клинико-психологические особенности лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2018;(2):10-12. [Akimova AV, Mironov VA, Gagiev VV, Palabugina PA, Tarasova EV. Phenotypic and clinical and psychological characteristics of individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of the Ural State Medical University*. 2018;(2):10-12. (In Russian)]
7. Усова АВ, Савченко ДВ, Галенок РБ. Анализ репродуктивного сценария у молодых женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский вестник*. 2020; (2):25-30. [Usova AV, Savchenko DV, Galenok RB. Analysis of the reproductive scenario in young women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Siberian Medical Bulletin*. 2020;(2):25-30. (In Russian)]
8. Дума СН, Щербак ЛВ. Болевые синдромы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и подходы к их коррекции. *Лечебное дело*. 2019; (3):23-33. [Duma SN, Shcherbakova LV. Pain syndromes in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia and approaches to their correction. *Medical Care*. 2019;(3):23-33. (In Russian)]
9. Луценко ЮА, Черкасов НС, Давыдова ОВ, Ледяев МЯ, Макухина ЛП. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;3(71):58-61. [Lutsenko YuA, Cherkasov NS, Davydova OV, Ledyayev MYa, Makukhina LP. Clinical and instrumental assessment of forms and syndromes of undifferentiated connective

tissue dysplasia in children. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019;3(71):58-61. (In Russian)]

10. Pope MK, Ratajska A, Johnsen H, Rypdal KB, Sejersted Y, Paus B. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders by genetic next-generation sequencing. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(11):783-790. DOI: 1089/gtmb.2019.0064

11. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, Tobias A, Avcin T, Belocchi C, Doria A, Franceschini F, Galetti I, Govoni M, Hachulla E, Launay D, Lepri G, Macieira C, Matucci-Cerinic M, Montecucco CM, Moraes-Fontes MF, Mouthon L, Paolino S, Ramoni V, Tani C, Tas SW, Tincani A, Vollenhoven RV, Zen M, Fonseca J, Bombardieri S, Fonseca JE, Schneider M, Smith V, Cutolo M, Mosca M, Beretta Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(1):e000786. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000786

12. Coles W, Copeman A, Davies K. Hypermobility in children. *Paediatrics and Child Health*. 2018;28(2):50-56. DOI:1016/j.paed.2017.12.001

13. Filiz T. Prevalence of joint hypermobility, hypermobility spectrum disorder and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in a university population: an observational study. *The European Research Journal*. 2019;6(2):120-129. DOI: 18621/EURJ.466831

14. Babamuradova ZB, Shodikulova GZ. Content of type I collagen antibodies and their association with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. *European Science*. 2020;2-1(51):82-85.

15. Babamuradova ZB, Shodikulova GZ. Features of Diagnosis and Treatment of Articular Syndrome in Undifferentiated Connective tissue dysplasia. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2020;10(4):192-196. DOI: 10.5923/j.ajmms.20201004.03

16. PavlovSB, PavlovaGB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connected tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(9):902-916. DOI: 5281/zenodo.163528

17. Ostrowska Z, Morawiecka-Pietrzak M, Pluskiewicz W, Swietochowska E, Strzelczyk J, Golabek K, Gazdzicka J, Ziara K. The relationship between chemerin, bone metabolism, the RANKL/RANK/OPG

system, and bone mineral density in girls with anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska*. 2021; 73(1):26-34. DOI: 10.5603/EP.a2021.0103

Сведения об авторах

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(978)8622971; e-mail: professorreznichenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., доцент, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(978)8558537; e-mail: zoyarum@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

Золото Елена Викторовна, д.м.н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Российская Федерация, 283003, г. Донецк, ул. Университетская, д. 24; тел.: +7(949)1373007; e-mail: nii-mps@zdravdnr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3548-0131>

Майлян Эдуард Анетнакович, к.м.н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Российская Федерация, 283003, г. Донецк, ул. Университетская, д. 24; тел.: +7(949)3203170; e-mail: eduardmailyan095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Лесниченко Денис Александрович, к.м.н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Российская Федерация, 283003, г. Донецк, ул. Университетская, д. 24; тел.: +7(949)3203210; e-mail: lesnichenko.d@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

Ефремова Наталья Владимировна, студентка 6 курса, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(988)2520312; e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>

Горбунов Александр Андреевич, студент 6 курса, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(978)5240508; e-mail: sashaagor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>

Author information

Natalya A. Reznichenko, Dr. Med. Sci., Professor, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(978)8622971; e-mail: professorreznichenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Zoya S. Rumiyanseva, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(978)8558537; e-mail: zoyarum@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

Elena V. Zoloto, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 24, Universitetskaya Str., Donetsk, Russian Federation 283003; Phone: +7(949)1373007; e-mail: nii-mps@zdravdnr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3548-0131>

Eduard A. Maylyan, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 24, Universitetskaya Str., Donetsk, Russian Federation 283003; Phone: +7(949)3203170; e-mail: eduardmailyan095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Denis A. Lesnichenko, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 24, Universitetskaya Str., Donetsk, Russian Federation 283003; Phone: +7(949)3203210; e-mail: lesnichenko.d@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

Nataliya V. Efreмова, 6th year student, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(988)2520312; e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>

Alexander A. Gorbunov, 6th year student, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(978)5240508; e-mail: sashaagor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>

Дата поступления 07.02.2023

Дата рецензирования 10.04.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 07 February 2023

Revision Received 10 April 2023

Accepted 25 May 2023

Риск гиперкоагуляции в дооперационном периоде при опухолевой патологии головного мозга

А. С. Балканов¹, И. Д. Розанов², В. Б. Метелин¹, А. А. Глазков¹, Р. С. Джинджихадзе¹, И. В. Михайлов¹, И. А. Василенко¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва 129110, Российская Федерация

²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, центр амбулаторной онкологической помощи, Москва 125284, Российская Федерация

Развитие венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественной глиомой головного мозга является одной из причин, снижающих у них продолжительность жизни. Вот почему выявление склонности к тромбообразованию является актуальной проблемой современной нейроонкологии.

Цель исследования. Сравнительный анализ коагуляторных показателей крови у пациентов с опухолевой патологией головного мозга в дооперационном периоде, с последующим изучением перспективы использования полученных результатов для увеличения продолжительности жизни.

Материал и методы. В исследование включены 48 пациентов с опухолевой патологией головного мозга: злокачественная опухоль (1 группа) диагностирована у 25 (52,1%) пациентов, доброкачественная опухоль (2 группа) - у 23 (47,9%) пациентов. В дооперационном периоде гиперкоагуляцию устанавливали по результатам теста «Тромбодинамика» и на основании параметров коагулограммы.

Результаты. Венозная тромбоэмболия диагностирована у 4 (8,3%) пациентов. По данным теста «Тромбодинамика» и коагулограммы гиперкоагуляция выявлялась значительно чаще - у 37 (77,1%) и у 19 (39,6%) пациентов соответственно. Результаты теста «Тромбодинамика» указывали, во-первых, на более значимое увеличение скорости образования индуцированного сгустка в 1 группе чем во 2 группе (55 [33; 66] мкм/мин и 40 [32; 52] мкм/мин; $p=0,043$), во-вторых - на тенденцию укорочения времени образования спонтанного сгустка в 1 группе. Параметры коагулограммы указывали на снижение значения показателя АЧТВ в 1 группе ($p=0,003$).

Заключение. В дооперационном периоде у пациентов с опухолевой патологией головного мозга гиперкоагуляция выявляется значительно чаще, чем венозная тромбоэмболия. У пациентов со злокачественной опухолью отмечается более высокая склонность к тромбообразованию. Результаты теста «Тромбодинамика» могут стать ключевыми при разработке схем профилактических мероприятий, направленных на снижение степени гипоксии в зоне опухолевой патологией головного мозга и обеспечения повышения эффективности адъювантной лучевой терапии.

Ключевые слова: гиперкоагуляция, опухолевая патология головного мозга, дооперационный период, коагулограмма, венозная тромбоэмболия.

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

Для цитирования: Балканов АС, Розанов ИД, Метелин ВБ, Глазков АА, Джинджихадзе РС, Михайлов ИВ, Василенко ИА. Риск гиперкоагуляции в дооперационном периоде при опухолевой патологии головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023; (3):71-77. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-71-77

The risk of hypercoagulation in patients with brain tumour in the preoperative period

A. S. Balkanov¹, I. D. Rozanov², V. B. Metelin¹, A. A. Glazkov¹, R. S. Dzhindzhikhadze¹, I. V. Mikhailov¹, I. A. Vasilenko¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow 125284, Russian Federation

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow 129110, Russian Federation

The development of venous thromboembolism in patients with brain malignant glioma is one of the reasons of significant decrease in their life expectancy. That is why detection of susceptibility to thrombosis is a relevant problem in modern neuro-oncology.

The aim of the research. The purpose of this study is to perform comparative analysis of the coagulation parameters of blood in patients with brain tumour pathology in the preoperative period with subsequent study of the prospects of using the obtained results to increase their life expectancy.

Material and methods. The study included 48 brain tumour patients: malignant tumour was diagnosed in 25 (52.1%) patients (group 1); benign tumour was detected in 23 (47.9%) patients (group 2). In the preoperative period, hypercoagulation was established according to the results of the "Thrombodynamics" test and based on the parameters of the standard coagulogram.

Results. Venous thromboembolism was only diagnosed in 4 (8.3%) patients. According to the "Thrombodynamics" test and coagulogram, hypercoagulation was detected significantly more often: in 37 (77.1%) and 19 (39.6%) patients, respectively. The "Thrombodynamics" test results indicated that the increase in induced clot formation rate in group 1 was significantly higher than in group 2 (55 [33; 66] $\mu\text{m}/\text{min}$ and 40 [32; 52] $\mu\text{m}/\text{min}$; $p=0.043$). Also, in group 1, according to "Thrombodynamics" test, a tendency to shorten the time of spontaneous clot formation was established. Coagulogram parameters also attested to the decrease in activated partial thromboplastin time in group 1 ($p=0.003$).

Conclusion. In the preoperative period, hypercoagulation is detected much more often than venous thromboembolism in patients with brain tumour. Patients with malignant tumour have a higher tendency to thrombosis. The results of "Thrombodynamics" test may become key in development of schemes for preventive procedures to reduce the degree of hypoxia in the brain tumour zone and for increasing the efficacy of adjuvant radiation therapy.

Key words: hypercoagulation, brain tumour pathology, preoperative period, coagulogram, venous thromboembolism.

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

Citation: Balkanov AS, Rozanov ID, Metelin VB, Glazkov AA, Dzhindzhikhadze RS, Mikhailov IV, Vasilenko IA. The risk of hypercoagulation in patients with brain tumour in the preoperative period. *Siberian Medical Review.* 2023; (3):71-77. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-71-77

В конце 19 века Trousseau впервые описал тромбоз вен нижних конечностей у пациента с висцеральной карциномой. Впоследствии развитие тромбоза вен нижних конечностей или лёгочной артерии у онкологического пациента получило обозначение синдром Труссо. В большинстве публикаций, посвященных проблеме тромбообразования в онкологии, используют обобщающий термин - венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [1].

Пациенты с опухолями головного мозга находятся в зоне высокого риска развития ВТЭ - диагностируется в 3% - 11,1% случаев [2,3,4]. Как правило публикуются данные о статистике выявления ВТЭ после плановой краниотомии у пациентов с глиомой (grade 1-4), менингиомой, лимфомой или с метастазами в головной мозг [5,6]. У таких пациентов вероятность ВТЭ увеличивается с возрастом, при наличии моторного дефицита, использовании стероидов и наличии сопутствующей патологии [2,4,6,7]. Только тромбоз вен голени (ТВГ) наблюдается у 8,5% пациентов, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – у 1,7% пациентов, ТВГ и ТЭЛА – у 1,7% пациентов [3,8,9]. У 2 - 7% пациентов с онкопатологией головного мозга ВТЭ протекает бессимптомно [9,10].

Развитие ВТЭ в случае опухолевой патологии головного мозга (ОПГМ) достоверно снижает продолжительность жизни, например, у пациентов со злокачественной глиомой с 18,3 мес. до 15,7 мес. [11]. В этой связи раннее выявление, в дооперационном периоде, причин, обуславливающих развитие ВТЭ и назначе-

ния адекватной антикоагулянтной терапии, позволит в перспективе нивелировать её негативное влияние на выживаемость. Наиболее вероятной причиной ВТЭ считается развитие гиперкоагуляционного синдрома (гиперкоагуляции) - склонности к тромбообразованию. В свою очередь среди причин гиперкоагуляции (ГК) рассматривают избыточную секрецию опухолевыми клетками микровезикул, содержащих такие коагулологические факторы, как тканевый фактор, фактор свёртывания крови VIII, фактор Виллебранда [12,13].

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ коагуляторных показателей крови, включающих параметры теста «Тромбодинамика» («ТД») и стандартной коагулограммы, у пациентов с ОПГМ в дооперационном периоде, с последующим изучением перспективы использования полученных результатов для увеличения продолжительности жизни.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках НИР № 123030600030-6. В исследование включены 48 пациентов (медиана возраста - 56 [45; 65] лет) с ОПГМ (табл. 1). У 25 (52,1%) пациентов по результатам морфологического исследования операционного материала диагностирована злокачественная опухоль (1 группа): глиома grade 4 (мультиформная глиобластома) – у 17 (35,4%) пациентов, метастазы в головной мозг - у 6 (12,5%) пациентов, лимфома - у 2 (4,2%) пациентов. Доброкачественная опухоль диагностирована

Таблица 1

Характеристика 48 пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of 48 patients included in the study

показатель		n (%)	
пациенты		48 (100%)	
пол	мужчины	24 (50%)	
	женщины	24 (50%)	
возраст	< 60 лет	27 (56,2%)	
	≥ 60 лет	21 (43,8%)	
морфология	глиома grade 4	17 (35,4 %)	
	метастазы в головной мозг	6 (12,5%)	
	лимфома головного мозга	2 (4,2%)	
	менингиома grade 1	10 (20,8%)	
	глиома grade 2	6 (12,5%)	
	невринома grade 1	5 (10,4%)	
	аденома гипофиза	2 (4,2%)	
тромбоэмболия вен нижних конечностей (ВТЭ)		4 (8,3%)	
есть гиперкоагуляция («ТД»)		37 (77,1%)	
		увеличение V	15 (31,2%)
		увеличение V+Trp	22 (45,8%)
нет гиперкоагуляции		11 (22,9%)	
есть гиперкоагуляция (коагулограмма)		19 (39,6%)	
		укорочение АЧТВ (<25,4 сек)	11 (22,9%)
		снижение МНО (≤0,9)	4 (8,3%)
		повышение фибриногена (>4,7 г/л)	10 (20,8%)
есть гиперкоагуляция («ТД»/коагулограмма)		13 (27,1%)	
смерть в послеоперационном периоде (30 дней)		2 (4,2%)	

у 23 (47,9%) пациентов (2 группа): менингиома grade 2 - у 10 (20,8%) пациентов, глиома grade 2 (диффузная астроцитома) – у 6 (12,5%) пациентов, невринома grade 1 - у 5 (10,4%) пациентов, аденома гипофиза – у 2 (4,2%) пациентов.

Забор крови осуществлялся при госпитализации в нейрохирургический стационар, где пациенту в дальнейшем была выполнена резекция опухоли. ГК устанавливали по результатам «ТД» и на основании параметров стандартной коагулограммы. В рамках «ТД» анализировали следующие показатели: скорость образования сгустка, индуцированного тканевым фактором (V, норма – 20 – 29 мкг/мин) и образование спонтанного сгустка (Trp, норма – спонтанный сгусток не образуется). Стандартные параметры коагулограммы включали: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, норма – 25,4 – 39,9 сек), международное нормированное отношение (МНО) (норма – 0,9 – 1,2), фибриноген крови (норма 2,8 – 4,7 г/л). Признаком ГК считали изменение одного или нескольких из выше приведенных показателей: увеличение V (>29 мкг/мин), образование Trp, укорочение АЧТВ (<25,4 сек), снижение МНО (<0,9), повышению концентрации фибриногена (>4,7г/л) [14].

Статистический анализ был выполнен в среде R Studio (v. 2022.07.1), с помощью языка R (v. 4.1.2) и пакета gtsummary (1.4.1) [15]. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]), для качественных – абсолютные и относительные частоты (n (%)). Сравнение частот качественных признаков в двух группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Уровень ошибки первого рода (α) был установлен равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В дооперационном периоде ГК по данным «ТД» была выявлена у 37 (77,1%) пациентов (табл. 1). Только увеличение V отмечено у 15 (31,2%) пациентов, увеличение V и образование Trp - у 22 (45,8%) пациентов. Медиана увеличения V (37 пациентов) составила 48 [32; 64] мкг/мин, медиана временного интервала образования Trp (22 пациента) - 14 [11; 21] мин. По данным коагулограммы ГК имела место только у 19 (39,6%) из 48 пациентов. Наиболее часто обнаружено укорочение АЧТВ и повышение уровня фибриногена - у 11 (22,9%) и у 10 (20,8%) пациентов соответственно. У 4 (8,3%) пациентов установлено значение МНО менее 0,9. Только у 13 (27,1%) из 48 пациентов ГК диагностирована по данным и «ТД» и коагулограммы.

Тромбоз вен нижних конечностей диагностирован у 4 (8,3%) из 48 пациентов. По данным «ТД», ГК имел место только у 1 пациента, по данным коагулограммы - у 3 из 4 пациентов с ВТЭ.

В послеоперационном периоде (30 дней) скончались 2 (4,2%) пациента. По данным «ТД», у обоих из них зафиксировано увеличение V и образование Trp.

Таблица 2

Частота выявления гиперкоагуляции в предоперационном периоде на основании параметров теста «Тромбодинамика» и коагулограммы в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса головного мозга

Table 2

The frequency of hypercoagulation detection in the preoperative period according to the «Thrombodynamics» test and coagulogram, depending on the degree of malignancy of the brain tumour

показатель		злокач. опухоль ¹	доброкач. опухоль ¹	значение p ²
тест «Тромбодинамика»	гиперкоагуляция n(%)			0,6
	есть	20 (80,0%)	17 (73,9%)	
	нет	5 (20,0%)	6 (26,1%)	
	признаки гиперкоагуляции n(%)			0,3
	V	6 (24,0%)	9 (39,1%)	
	V+Trp	14 (56,0%)	8 (34,8%)	
	выраженность признака гиперкоагуляции Me			
V (≥29мкм/мин)	55 [33; 66]	40 [32; 52]	0,043	
Trp (мин)	13 [8; 16]	21 [17; 27]	0,070	
коагулограмма	гиперкоагуляция n(%)			0,067
	есть	13 (52,0%)	6 (26,1%)	
	нет	12 (48,0%)	17 (73,9%)	
	признаки гиперкоагуляции n(%)			
	АЧТВ (<25,4сек)	10 (40,0%)	1 (4,3%)	0,003
	МНО (<0,9)	2 (8,0%)	2 (8,7%)	>0,9
фибриноген > 4,7г/л	5 (20,0%)	5 (21,7%)	>0,9	

¹Медиана - Me [25%; 75%]

²Критерий Манна - Уитни; Критерий Хи-квадрат

По данным коагулограммы ГК (укорочение АЧТВ) имела место только у 1 пациента.

Дальнейшее изучение ГК осуществлялось в зависимости от злокачественности опухоли (таблица 2). Возраст пациентов со злокачественной (1 группа – 25 пациентов) и доброкачественной (2 группа – 23 пациента) ОПГМ существенно не отличался ($p=0,3$) и составил 61 [50; 66] год и 53 [44; 64] года соответственно. По данным «ТД» как в 1, так и во 2 группах ГК диагностирована с одинаковой частотой - у 20 (80%) и у 17 (73,9%) пациентов соответственно ($p=0,6$). Частота только увеличения V или сочетанного увеличения V и образования Trps так же существенно не различались в обеих группах ($p=0,3$) (таблица 2). При сравнительном анализе значений увеличения V оказалось, что в 1 группе этот показатель значительно выше ($p=0,043$), чем во 2 группе - 55[33; 66] мкм/мин и 40[32; 52] мкм/мин соответственно (таблица 2). В 1 группе так же оказалось короче время образования Trps (1 группа - 13[8; 16] мин., 2 группа - 21[17;

27] мин. соответственно). Однако при статистической обработке данных было установлено, что по данному показателю различие значений ($p=0,07$) является лишь отображением тенденции. По данным коагулограммы ГК диагностирована чаще в 1 группе, чем во 2 группе – у 13 (52,0%) и у 6 (26,1%) пациентов соответственно (табл. 2). После статистической обработки данных ($p=0,067$) стало ясно, что это так же лишь отображение тенденции. Частота снижения МНО ниже 0,9 и повышение уровня фибриногена не зависели от злокачественности опухолевого процесса, зато снижение значения показателя АЧТВ ниже 25,4 сек значительно чаще ($p=0,003$) выявлялось в 1 группе пациентов.

На заключительном этапе исследования проведен сравнительный анализ некоторых клинико – морфологических показателей в зависимости от результата выявления ГК. Так у пациентов с ГК (37 пациентов), диагностированной с использованием «ТД» (таблица 3), отмечен статистически значимый более высокий

Таблица 3

Клинико – лабораторные показатели у пациентов с гиперкоагуляцией на основании параметров теста «Тромбодинамика»

Table 3

Clinical and laboratory parameters in patients with hypercoagulation according to the «Thrombodynamics» test

показатели	гиперкоагуляция есть, N = 37 ¹	гиперкоагуляции нет, N = 11 ¹	значение p ²
возраст (лет)	55 [44; 65]	59 [51; 66]	0,5
общий белок (г/л)	69 [63; 76]	64 [60; 70]	0,10
глюкоза (ммоль/л)	6,30 [5,50; 7,60]	6,00 [5,90; 6,35]	>0,9
АлТ (ед/л)	34 [22; 46]	34 [20; 52]	0,8
АсТ (ед/л)	24 [19; 30]	24 [19; 31]	0,6
эритроциты (10 ¹² /л)	4,63 [4,45; 5,02]	4,88 [4,34; 5,28]	0,4
гемоглобин (г/л)	142 [133; 155]	143 [128; 154]	>0,9
тромбоциты (10 ⁹ /л)	254 [213; 307]	191 [148; 240]	0,034
лейкоциты (10 ¹² /л)	7,4 [5,6; 11,0]	10,3 [6,6; 11,3]	0,3
нейтрофилы (10 ⁹ /л)	6,0 [3,7; 9,2]	7,3 [4,8; 9,4]	0,4
лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,60 [0,90; 1,90]	1,30 [0,95; 1,55]	0,5
НЛК	4,1 [2,1; 7,8]	5,2 [4,1; 7,4]	0,3
¹ Медиана - Ме [25%; 75%]			
² Критерий Манна - Уитни			
НЛК – нейтрофил лимфоцитарный коэффициент			

Таблица 4

Клинико – лабораторные показатели у пациентов с гиперкоагуляцией на основании параметров коагулограммы

Table 4

Clinical and laboratory parameters of patients with hypercoagulation according to coagulogram data

показатели	гиперкоагуляция да, N = 19 ¹	гиперкоагуляции нет, N = 29 ¹	значение p ²
возраст (лет)	61 [51; 65]	55 [44; 63]	0,4
общий белок (г/л)	63 [58; 70]	70 [68; 76]	0,026
глюкоза (ммоль/л)	5,90 [5,35; 7,00]	6,20 [5,70; 7,60]	0,3
АлТ (ед/л)	35 [24; 45]	34 [19; 50]	0,5
АсТ (ед/л)	26 [21; 31]	23 [18; 30]	0,3
эритроциты (10 ¹² /л)	4,76 [4,19; 5,10]	4,64 [4,51; 5,16]	0,5
гемоглобин (г/л)	145 [128; 155]	142 [133; 152]	0,7
тромбоциты (10 ⁹ /л)	238 [192; 286]	238 [192; 300]	>0,9
лейкоциты (10 ¹² /л)	8,8 [8,1; 13,2]	6,7 [5,4; 10,7]	0,024
нейтрофилы (10 ⁹ /л)	6,8 [5,4; 12,0]	5,1 [3,5; 8,7]	0,049
лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,60 [0,90; 1,80]	1,40 [1,00; 1,90]	>0,9
НЛК	7,1 [3,4; 8,2]	4,1 [2,1; 7,2]	0,065
¹ Медиана - Ме [25%; 75%]			
² Критерий Манна – Уитни			
НЛК – нейтрофил лимфоцитарный коэффициент			

уровень тромбоцитов крови (в границах референтных значений). Если ГК диагностирована на основании параметров коагулограммы (19 пациентов) (таблица 4), то у таких пациентов имели место снижение уровня белка, увеличение лейкоцитов и нейтрофилов крови. Так же установлена тенденция ($p = 0,065$) повышения нейтрофил лимфоцитарного коэффициента крови (НЛК) у таких пациентов.

У пациентов со злокачественной ОПГМ (ГБ, лимфома) ВТЭ в течении 4 месяцев после краниотомии диагностируется в среднем в 10 – 30% случаев [9,10,16]. При менингиоме и метастатическом поражении головного мозга ВТЭ выявляется реже – у 3% - 4,9% пациентов [5,6]. Развитие ВТЭ оказывает негативное влияние на продолжительность жизни пациентов с ОПГМ, поэтому понятен интерес к патогенезу этого явления. Известны факторы, провоцирующие развитие ВТЭ в послеоперационном периоде. К их числу относят выполнение краниотомии, пожилой возраст, тромбоз в анамнезе, парез, ожирение, размер глиомы более 5 см, наличие резидуальной опухоли, рецидив глиомы, high grade глиома, гиперэкспрессию EGFRviii, мутацию PTEN, проведение гормонотерапии, химио- или таргетной терапии [6,10,17]. Довольно часто для оценки рисков развития ВТЭ в клинике используется шкала Хорана (Khorana score), включающая и некоторые лабораторные показатели (гемоглобин < 10 g/dL, лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/L$, тромбоцитоз $\geq 350 \times 10^9/L$, повышение уровня Д-димера [18]. Лишь в одной публикации мы обнаружили данные, свидетельствующие о том, что в дооперационном периоде ВТЭ у пациентов с ГБ диагностируется тоже достаточно часто – в 6,9% случаев [10].

Наиболее вероятной причиной ВТЭ у пациентов с ОПГМ, в том числе в дооперационном периоде, считают ГК, обусловленную избыточной секрецией опухолевыми клетками коагуляторных факторов. Нельзя исключить, что развитие ГК до краниотомии отчасти обуславливает гипоксию паренхимы мозга или резидуальной опухоли, что крайне негативно сказывается как на функциональном состоянии пациента (низкий индекс Карновского), так и на эффективности адьювантной лучевой терапии (алТ). Публикуются данные, например, о негативном влиянии высокого уровня фибриногена, одного из признаков ГК [14], в дооперационном периоде, на выживаемость пациентов с диффузной глиомой [19] и ГБ [20,21]. В этой связи понятно, что результаты изучения ГК при ОПГМ в дооперационном периоде могут стать ключевыми в рамках разработки мер, направленных на увеличение продолжительности жизни в этой категории пациентов.

В рамках настоящего исследования мы установили, что в дооперационном периоде ГК у пациентов с ОПГМ диагностируется значительно чаще, чем ВТЭ. Так на основании параметров «ТД» и коагулограммы ГК выявлена у 77,1% и у 39,6% пациентов соответственно. В этот же период времени ВТЭ диагностирована лишь у 8,3% пациентов. Выше приведенные результаты свидетельствуют о том, что частота выяв-

ления ГК зависит от способа исследования и может диагностироваться у большинства пациентов с ОПГМ в дооперационном периоде. Учитывая, что именно ГК в сосудах микроциркуляторного русла ложа удаленной пГБ может существенно повысить степень гипоксии в резидуальной опухоли, ГК следует рассматривать как одну из наиболее реальных причин высокой радиорезистентности и, как следствие, низкой эффективности алТ [22]. То, что только у 27,1% пациентов признаком ГК стали одновременно данные и «ТД» и коагулограммы мы считаем следствием того, что в зависимости от способа диагностики имеет место выявление нарушений различных этапов свертываемости крови, а значит необходимо дальнейшее изучение алгоритма комплексного применения выше указанных способов диагностики. Об этом же свидетельствуют и противоречивые данные, полученные при использовании «ТД» и коагулограммы у пациентов с ВТЭ. Выявление ГК у 2 пациентов, погибших в послеоперационном периоде, наталкивает на мысль, что данные «ТД» могут быть так же с успехом использованы и как предиктор послеоперационной смертности при лечении ОПГМ.

По литературным данным, риск ВТЭ наиболее высок в случае злокачественной глиомы головного мозга [23], что дает основания предполагать, что и ГК будет выявляться значительно чаще у таких пациентов. В нашем исследовании, используя «ТД», мы не обнаружили изменения частоты выявления ГК в зависимости от злокачественности ОПГМ. Однако существенно выше ($p=0,043$) оказался все же показатель увеличения V в группе со злокачественной онкопатологией, чем у пациентов с доброкачественной патологией. Выше приведенный факт, а также то, что была обнаружена тенденция ($p=0,07$) укорочения временного интервала образования Trp в 1 группе дает нам право утверждать, что у пациентов со злокачественной ОПГМ по данным «ТД» имеет место более высокая склонность к тромбообразованию. Данные коагулограммы так же свидетельствуют об этом - установлено достоверно более частое выявление снижения АЧТВ при злокачественной, чем при доброкачественной онкопатологии.

Известно, что некоторые лабораторные показатели используются в качестве предикторов ВТЭ у пациентов с ОПГМ [18]. Закономерно предположить, что они же могут быть предикторами ГК, в том числе и в дооперационном периоде. В нашем исследовании у пациентов с ГК по данным «ТД» выявляется более высокий уровень тромбоцитов. По данным же коагулограммы в случае ГК определяется снижение уровня протеина, повышение лейкоцитов и нейтрофилов крови. Выявленные нами изменения лабораторных показателей у пациентов с ГК соответствуют принципам прогнозирования ВТЭ у онкологических пациентов, что лишний раз подтверждает целесообразность использования «ТД» для выявления склонности к тромбообразованию. Следует отметить, что мы так же обнаружили тенденцию повышения НЛК

у пациентов, ГК у которых была выявлена по данным коагулограммы. Известно, что при глиоме или ГБ на выживаемость негативное влияние оказывает показатель НЛК, если до операции он был $> 4 - 5$ [24,25,26], в том числе и у пожилых пациентов [27,28]. Наши данные могут свидетельствовать о том, что высокий НЛК отображает в том числе и склонность к тромбообразованию в дооперационном период, что и оказывает негативное влияние на результаты лечения в этой группе пациентов.

Выше приведенные данные свидетельствуют о высоком риске развития ГК в дооперационном периоде у пациентов с ОПГМ и могут стать ключевым элементом, определяющим степени гипоксии в зоне операционного ложа. На основании представленных результатов появляется возможность разработать схему профилактических мероприятий с целью снижения риска гипоксии, что обеспечит повышение эффективности АЛТ.

Литература / References

1. Воробьев АВ, Макацария АД, Чабров АМ, Савченко АА. Синдром Труссо: современный взгляд на проблему. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(4): 85-94. [Vorobyov AV, Makatsaria AD, Chabrova M, Savchenko A A. Trousseau syndrome: a modern view of the problem. *Journal of Obstetrics and Women Diseases*. 2015;64(4): 85-94. (In Russian)] DOI: 10.17816/JOWD64485-94
2. Rinaldo L, Brown DA, Bhargav AG, Rusheen AE, Naylor RM, Gilder HE, Monie DD, Youssef SJ, Parney IF. Venous thromboembolic events in patients undergoing craniotomy for tumor resection: incidence, predictors, and review of literature. *Journal of Neurosurgery*. 2019;132(1):10-21. DOI: 10.3171/2018.7.JNS181175
3. Kaewborisutsakul A, Tunthanathip T, Yuwakosol P, Inkate S, Pattharachayakul S. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following craniotomy for intracranial tumors: a cohort study. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2020;15(1):31-38. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_351_19
4. Buchanan IA, Lin M, Donoho DA, Patel A, Ding L, Amar AP, Giannotta SL, Mack WJ, Attenello F. Predictors of venous thromboembolism after nonemergent craniotomy: a nationwide readmission database analysis. *World Neurosurgery*. 2019;(122):e1102-e1110. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.237
5. Gupta S, Dawood H, Giantini Larsen A, Fandino L, Knelson EH, Smith TR, Lee EQ, Aizer A, Dunn IF, Bi WL. Surgical and peri-operative considerations for brain metastases. *Frontiers in Oncology*. 2021;(11):662943. DOI: 10.3389/fonc.2021.662943
6. Gerber DE, Segal JB, Salhotra A, Olivi A, Grossman SA, Streiff MB. Venous thromboembolism occurs infrequently in meningioma patients receiving combined modality prophylaxis. *Cancer*. 2007;109(2):300-5. DOI: 10.1002/cncr.22405
7. Parmontree P, Ketprathum P, Ladnok T, Meeaium S, Thanaratsiriworakul T, Sonhorm U. Predictive risk factors

for venous thromboembolism in neurosurgical patients: A retrospective analysis single center cohort study. *Annals of Medicine and Surgery (London)*. 2022;(77):103628. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103628

8. Muster V, Gary T. Contrasts in glioblastoma-venous thromboembolism versus bleeding risk. *Cells*. 2021;10(6):1414. DOI: 10.3390/cells10061414

9. Thaler J, Ay C, Kaider A, Reitter E, Haselböck J, Mannhalter C, Zielinski C, Marosi C, Pabinger Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2014;16(12):1645-1651. DOI: 10.1093/neuonc/nou106

10. Kaptein FHJ, Stals MAM, Kapteijn MY, Cannegieter SC, Dirven I, van Duinen SG, van Eijk R, Huisman MV, Klaase EE, Taphoorn MJB, Versteeg HH, Buijs JT, Koekkoek JAF, Klok FA. Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(7):1665-1673. DOI: 10.1111/jth.15739

11. Streiff MB, Ye X, Kickler TS, Desideri S, Jani J, Fisher J, Grossman SA. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;124(2):299-305. DOI: 10.1007/s11060-015-1840-z

12. Yekula A, Yekula A, Muralidharan K, Kang K, Carter BS, Balaj L. Extracellular Vesicles in Glioblastoma Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2020;(10):3137. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03137

13. Sabbagh Q, André-Grégoire G, Alves-Nicolau C, Dupont A, Bidère N, Jouglar E, Guével L, Frénel JS, Gavard J. The von Willebrand factor stamps plasmatic extracellular vesicles from glioblastoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):22792. DOI: 10.1038/s41598-021-02254-7

14. Урнова ЕС, Покровская ОС, Грачева МА, Васильев СА, Гемджян ЭГ, Тарандовский ИД, Менделеева ЛП. Гиперкоагуляционный синдром при множественной миеломе. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):73-79. [Urnova ES, Pokrovskaja OS, Gracheva MA, Vasil'ev SA, Gemdzhian EG, Tarandovskii ID, Mendeleeva LP. Hypercoagulability in multiple myeloma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014. 86(7): 73-79. (In Russian)]

15. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gtsummary package. *The R Journal* 2021;(13):570-80. DOI: 10.32614/RJ-2021-053

16. Mahajan A, Brunson A, Keegan THM, Rosenberg A, Wun T. High incidence of venous thromboembolism and major bleeding in patients with primary CNS lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. 2020; 61(11):2605-2613. DOI: 10.1080/10428194.2020.1780584

17. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncology*. 2012;14 (4):73-80. DOI: 10.1093/neuonc/nos197

18. van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, Zhou Q, Noble S, Crowther M, Briel M, Garcia D, Lyman GH, Macbeth F,

Griffiths G, Iorio A, Mbuagbaw L, Neumann I, Brozek J, Guyatt G, Streiff MB, Baldeh T, Florez ID, Gurunlu Alma O, Agnelli G, Ageno W, Marcucci M, Bozas G, Zulian G, Maraveyas A, Lebeau B, Lecumberri R, Sideras K, Loprinzi C, McBane R, Pelzer U, Riess H, Solh Z, Perry J, Kahale LA, Bossuyt PM, Klerk C, Büller HR, Akl EA, Schünemann HJ; IPDMA heparin use in cancer patients research group. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):1940-1951. DOI: 10.1111/jth.14824

19. Han S, Qu FW, Wang PF, Liu YX, Li SW, Yan CX. Development and validation of a nomogram model based on hematological indicators for predicting the prognosis of diffused gliomas. *Frontiers in Surgery*. 2022;(9):803237. DOI: 10.3389/fsurg.2022.803237

20. Wang PF, Meng Z, Song HW, Yao K, Duan ZJ, Yu CJ, Li SW, Yan CX. Preoperative changes in hematological markers and predictors of glioma grade and survival. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:886. DOI: 10.3389/fphar.2018.00886

21. Zhao C, Li L, Guo X, Song D, Wang M, Zhai Y, Yang F, Xue Y, Wei X. Preoperative predictors of early mortality risk in isocitrate dehydrogenase-wild-type glioblastoma patients treated with standard therapy. *Cancer Management and Research*. 2021;(13):1159-1168. DOI: 10.2147/CMAR.S290053

22. Aiyappa-Maudsley R, Chalmers AJ, Parsons JL. Factors affecting the radiation response in glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*. 2022;4(1):156. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac156

23. Eisele A, Seystahl K, Rushing EJ, Roth P, Le Rhun E, Weller M, Gramatzki D. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *European Journal of Neurology*. 2022;29(8):2386-2397. DOI: 10.1111/ene.15404

24. Guo X, Jiao H, Zhang T, Zhang Y. Pre-Treatment and Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognostic Value of Glioblastoma: A Meta-Analysis. *Brain Sciences*. 2022;12(5):675. DOI: 10.3390/brainsci12050675

25. Lei YY, Li YT, Hu QL, Wang J, Sui AX. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):152. DOI: 10.1186/s12957-019-1686-5

26. Lopes M, Carvalho B, Vaz R, Linhares P. Influence of neutrophil-lymphocyte ratio in prognosis of glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;136(1):173-180. DOI: 10.1007/s11060-017-2641-3

27. Wang DP, Kang K, Lin Q, Hai J. Prognostic significance of preoperative systemic cellular

inflammatory markers in gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(1):179-188. DOI: 10.1111/cts.12700

28. Jarmuzek P, Kot M, Defort P, Stawicki J, Komorzycza J, Nowak K, Tylutka A, Zembron-Lacny A. Prognostic values of combined ratios of white blood cells in glioblastoma: a retrospective study. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(12):3397. DOI: 10.3390/jcm11123397

Сведения об авторах

Балканов Андрей Сергеевич, д.м.н., в.н.с., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: 8(916)1192029, e-mail: andreybalkanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1601-9780>

Розанов Иван Дмитриевич, врач – онколог, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина; адрес: Российская Федерация, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр-д, д.5; тел.: +7(916)2924600; e-mail: oncolog.rozanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>

Метелин Владислав Борисович, к.м.н., в.н.с., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(926)5268005; e-mail: verrv01@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0600-5272>

Глазков Алексей Андреевич, к.м.н., с.н.с., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: 8(916)503009, e-mail: aaglazkov@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6122-0638>

Джнджихадзе Реваз Семенович, д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(916)1519868; e-mail: brainsurg77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3283-9524>

Михайлов Илья Владимирович, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(916)6970308; e-mail: doctor_mikhailov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6963-5729>

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, улица Щепкина, д.61/2, тел.: +7(903)2270379, e-mail: vasilenko0604@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

Author information

Andrey S. Balkanov, Dr.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)1192029; e-mail: andreybalkanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1601-9780>

Ivan D. Rozanov, oncologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Outpatient Cancer Care Center; Address: 5, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, Russian Federation 125284; Phone: +7(916)2924600; e-mail: oncolog.rozanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>

Vladislav B. Metelin, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(926)5268005; e-mail: verrv01@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0600-5272>

Alexey A. Glazkov, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 125284; Phone: +7(916)2503009; e-mail: aaglazkov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>

Revaz S. Dzindzhikhadze, Dr.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)1519868; e-mail: brainsurg77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3283-9524>

Ilya V. Mikhailov, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)6970308; e-mail: doctor_mikhailov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6963-5729>

Irina A. Vasilenko, Dr.Med.Sci., professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(903)2270379, e-mail: vasilenko0604@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

Дата поступления 07.02.2023

Дата рецензирования 10.04.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 07 February 2023

Revision Received 10 April 2023

Accepted 25 May 2023

© РАЛЬЧЕНКО И.В., ШИЛАЛИ С., ТОЛСТОГУЗОВ С.Н.

УДК:577.17

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-78-83

Влияние метформина и инсулина на метаболические нарушения при аллоксановом диабете

И. В. Ральченко, С. Шилали, С. Н. Толстогузов

Тюменский государственный университет, Тюмень 625003, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить и сопоставить между собой нарушения метаболизма при аллоксановом диабете, а также оценить целесообразность применения метформина и инсулина у лабораторных животных на фоне экспериментального диабета.

Материал и методы. Исследование проводили на 30 самках крыс линии Вистар. Лабораторные животные были разделены на 4 группы (контрольная группа, группа с моделированным диабетом, группа с экспериментальным диабетом, которым вводили метформин, группа с экспериментальным диабетом, которым вводили инсулин). Для исследования кровь бралась из ретроорбитальной пазухи глаза. Исследовались биохимические показатели - уровень глюкозы, триглицеридов, общий холестерин, анализ электрофоретических профилей липопротеинов: ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП.

Результаты. Результаты показали, что аллоксан вызывает снижение массы тела экспериментальных животных. Это снижение более выражено у животных, получавших инсулин. Оценка уровня глюкозы выявила, что у животных получавших метформин в течение 2-х месяцев снижение уровня глюкозы составило 15%, у животных, получавших инсулин – 56%. Прием метформина вызывал значительное снижение триглицеридемии после одного месяца лечения с сохранением показателей и во второй месяц. Прием инсулина не вызвал улучшения гипертриглицеридемии после одного месяца лечения, результат был достигнут только после второго месяца лечения. Введение инсулина и метформина привело к снижению уровня холестерина после двух месяцев лечения, причем при использовании метформина результат был значимым в течение первого месяца лечения. При анализе электрофоретических профилей липопротеидов, лечение метформином показало снижение площади ЛПНП. Площади ЛПОНП и ЛПВП были мало изменены. В случае лечения инсулином зафиксировали улучшение электрофоретического профиля - оценка площадей показала их уменьшение для ЛПОНП, ЛПНП, и ЛПВП.

Заключение. Аллоксан приводит к развитию диабета, который характеризуется гипергликемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Введение инсулина и метформина привело к регрессу метаболических нарушений – антигипергликемическое действие, снижение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПОН, ЛПНП, ЛПВП. При сравнительной характеристике инсулина и метформина обнаружено, что инсулин оказывает более сильное гипогликемическое действие, метформин значительно влияет на уровень триглицеридов и холестерина и действует через более короткий период времени.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, инсулин, метформин, уровень глюкозы, холестерина, триглицериды, липопротеины.

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

Для цитирования: Ральченко ИВ, Шилали С, Толстогузов СН. Влияние метформина и инсулина на метаболические нарушения при аллоксановом диабете. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):78-83. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-78-83

The effect of metformin and insulin on metabolic disorders in alloxan diabetes

I.V. Ralchenko, S. Shilali, S.N. Tolstoquzov

Tyumen State University, Tyumen 625003, Russian Federation

The aim of the research. To study and compare metabolic disorders in alloxan diabetes, as well as to evaluate the feasibility of using metformin and insulin in laboratory animals against the background of experimental diabetes.

Material and methods. The study was carried out on 30 female Wistar rats. Laboratory animals were divided into 4 groups (the control group, the group with simulated diabetes, the group with experimental diabetes injected with metformin, and the group with experimental diabetes injected with insulin). For the study, blood was taken from the retro-orbital sinus of the eye. Biochemical parameters were studied: glucose, triglycerides, total cholesterol. Electrophoretic profiles of lipoproteins: VLDL, LDL, HDL were analysed.

Results. The results showed that alloxan causes a decrease in the body weight of experimental animals. This decrease is more pronounced in animals treated with insulin. The evaluation of glucose levels revealed that the decrease in glucose levels was 15% in animals treated with metformin for 2 months and 56% in animals treated with insulin. Taking metformin caused a significant decrease in hypertriglyceridemia after one month of treatment with the preservation of indicators and in the second month. Taking insulin did not cause improvement in hypertriglyceridemia after one month of treatment and the result was achieved only after the second month of treatment. The introduction of insulin and metformin led to a decrease in cholesterol levels after two months of treatment, and when using metformin, the result was significant during the first month of treatment. While analysing electrophoretic profiles of lipoproteins, metformin treatment showed a decrease in LDL area. The areas of VLDL and HDL showed little change. In the case of insulin treatment, an improvement in the electrophoretic profile was recorded: measurement of the areas showed their decrease for VLDL, LDL, and HDL.

Conclusion. Alloxan leads to the development of diabetes, which is characterised by hyperglycaemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. The introduction of insulin and metformin led to a regression of metabolic disorders: anti-hyperglycaemic effect, a decrease in cholesterol, triglycerides, LDL, LDL and HDL. When comparing the characteristics of insulin and metformin, it was found that insulin has a stronger hypoglycaemic effect. Metformin significantly affects the level of triglycerides and cholesterol and acts after a shorter period of time.

Key words: alloxan diabetes, insulin, metformin, glucose, cholesterol, triglycerides, lipoproteins.

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

Citation: Ralchenko IV, Shilali S, Tolstoquzov SN. The effect of metformin and insulin on metabolic disorders in alloxan diabetes. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):78-83. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-78-83

Введение

Диабет является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Это заболевание затрагивает 4% населения планеты и, по оценкам, увеличится на 5,4% к 2025 году. Это заболевание характеризуется хронической неконтролируемой гипергликемией, возникающей в результате дефекта секреции инсулина [1,2,3]. В ряде исследований анализировались нарушения и развитие диабета [4]. Чтобы вызвать экспериментальный диабет, аллоксан был предложен в качестве диабетогенного агента [5]. Разработка этой модели диабета привела к лучшему пониманию развития и патофизиологии диабета с целью улучшения противодиабетической терапии [6,7,8]. Цель исследования – изучить и сопоставить между собой нарушения метаболизма при аллоксановом диабете, а также оценить целесообразность применения метформина и инсулина у лабораторных животных на фоне экспериментального диабета [9].

Материал и методы

Работа проведена в лаборатории биологии организмов (группа клеточной и молекулярной физиологии) факультета биологических наук Университета наук и технологий им. Уари Бумедьена г. Алжир (Алжир), кафедры анатомии и физиологии человека и животных Института биологии Тюменского государственного университета. Работа проводилась на 30 самках крыс Вистар альбиносов "RattusNorvegicus" весом от 67 до 137 г. Животные были разделены на 4 группы. Первая группа: контрольные крысы (К), вторая группа: крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили аллоксан, называемые необработанным контролем (Д-контроль). Третья группа: крысы, которым вводили метформин на фоне экспериментального диабета (Д-метформин). Четвертая группа: крысы, которым вводили инсулин на фоне экспериментального диабета (Д-инсулин). Экспериментальный диабет вызывали у лабораторных животных путем внутривентриального введения дозы аллоксана в 200 мг/кг массы тела, приготовленного в 0,9% растворе натрия хлорида. Первое измерение уровня глюкозы в крови проводилось через 7 дней после инъекции аллоксана с помощью глюкометра для определения начала диабета. Раствор метформина вводили перорально с помощью трубки, присоединенной к шприцу объемом 1 мл, ежедневно в течение 2 месяцев животным с экспериментальным диабетом, доза вводимого препарата составляла 5 мг/кг. Для исследования различных параметров сыворотки, кровь бралась из ретроорбитальной пазухи глаза (хрящевая область, богато васкуляризованная) с помощью капилляра с гематокритом, предварительно погруженного в раствор ЭДТА (1%): 1-й образец (Т0): до введения аллоксана, 2-й образец (Т1): через 15 дней после введения аллоксана, 3-й образец (Т2): через 1 месяц после начала лечения метформинном и инсулином, 4-й образец (Т3): через 2 месяца после начала лечения метформинном и инсулином. Исследовались следующие биохимические показатели: уровень глю-

козы, триглицеридов, общий холестерин. Разделение липопротеинов сыворотки крови проводили методом горизонтального электрофореза на агарозном геле по методу Kalwakami (1989). Исследования выполнены с учетом требований Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N 123, а также одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Тюменского государственного университета. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки характера распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Данные, характеризующиеся нормальным законом распределения, представлены в виде средней арифметической (М) и среднеквадратического отклонения (SD). Для определения статистической значимости отличий между выборками групп экспериментальных животных в контроле и опыте вычисляли критерий Стьюдента (t) и величину вероятности (p) двух серий измерений. Различия оценивали как статистически значимые при значениях степени вероятности (P <0,05), различия очень значительные при (P <0,01).

Результаты и обсуждение

В процессе экспериментального исследования проводили мониторинг массы тела, который отслеживали на протяжении всего нашего исследования т.к. изменение массы тела крыс является очень важным параметром [10,11]. Мониторинг проводили до введения аллоксана, после введения и в период лечения (табл.1). Увеличение массы тела наблюдается в контроле в конце второго месяца и составляет 25%. После введения аллоксана мониторинг массы тела показывает, что у животных, заболевших диабетом под действием аллоксана, наблюдается снижение массы тела на 4% в конце 2-го месяца. Это снижение более выражено у животных, получавших аллоксан и инсулин и составляет 22%. У животных с экспериментальным диабетом, получающих лечение метформинном, увеличение составило 14,7%. Эти результаты позволяют предположить, что аллоксан, воздействуя на клетки поджелудочной железы, вызывает дефицит инсулина и, соответственно, снижение массы тела у крыс с экспериментальным диабетом [6,9].

Оценка уровня глюкозы в крови показала незначительное изменение уровня глюкозы в крови в контрольной группе на протяжении всего эксперимента ($5,48 \pm 0,36$ ммоль/л) при Т3 против ($5,78 \pm 0,33$ ммоль/л) при Т0 (табл.2). В группе животных с диабетом мы отметили повышение уровня глюкозы в крови на 41,69% на 2-м месяце и на 46,31% на 3-м месяце; это соответственно ($7,97 \pm 1,12$ г/л) и ($8,23 \pm 0,78$ ммоль/л) против ($5,51 \pm 0,37$ ммоль/л) и ($5,48 \pm 0,36$ ммоль/л) в соответствующих контролях в те же периоды. В группе животных с диабетом, получавших метформин [7,14], наблюдалось значительное повышение уровня глюкозы в крови - $7,78 \pm 1$ ммоль/л при Т1 по сравнению с $5,86 \pm 0,25$ ммоль/л при Т0. Однако после двух месяцев лечения было зарегистрировано снижение

уровня глюкозы на 15%. В конце эксперимента наблюдалось значительное изменение ($P < 0,01$) уровня глюкозы в крови этой группы по сравнению с группой животных с экспериментальным диабетом. В группе животных с диабетом, получавших инсулин, мы наблюдали очень значительное увеличение уровня глюкозы после введения аллоксана ($26,31 \pm 6,82$ ммоль/л) при T1 против ($5,77 \pm 0,3$ ммоль/л) при T0. После начала лечения мы зафиксировали значительное снижение уровня глюкозы в крови, 39,03% в первый месяц и 55,92% во второй месяц [12]. Гипергликемия является основным клиническим проявлением диабета,

и существует два основных механизма, вызывающих гипергликемию: увеличение глюконеогенеза и гликогенолиза или снижение утилизации глюкозы периферическими тканями [10,13]. Метформин оказывает благоприятное воздействие на энергетический обмен, снижая гипергликемию за счет ингибирования печеночного глюконеогенеза [14, 15]. Инсулин играет важную анаболическую роль в организме в использовании энергетических субстратов, это касается как углеводного, так и липидного обменов: потребление глюкозы, синтез гликогена и липогенез, торможение гликогенолиза, глюконеогенеза и липолиза.

Таблица 1

Изменение массы тела лабораторных животных, страдающих экспериментальным диабетом и получавших метформин или инсулин в течение 2 месяцев

Table 1

Changes in the body weight of laboratory animals with experimental diabetes and receiving metformin or insulin for 2 months

	Контроль (К) (n=7)	Крысы получали аллоксан (Д-контроль) (n=7)	Крысы получали аллоксан и метформин (Д-метформин) (n=8)	Крысы получали аллоксан и инсулин (Д-инсулин) (n=8)
февраль	180	118,74	117,65	106,1
март	264,83	199,15	159,73	166,26
апрель	353,27	191,49	183,2	135,18

Примечание: в этой таблице и в последующих К- контрольные крысы; Д-контроль – крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили аллоксан; Д-метформин – крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили метформин; Д- инсулин – крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили инсулин.

Note: in this table and further: K - control rats; D-control - rats with experimental diabetes who were injected with alloxan; D-metformin – rats with experimental diabetes who were injected with metformin; D- insulin – rats with experimental diabetes who were injected with insulin.

Таблица 2

Эволюция гликемии (ммоль/л) у лабораторных крыс с диабетом, вызванным аллоксаном и лечение метформином или инсулином в течение 2 месяцев

Table 2

Evolution of glycaemia (mmol/l) in laboratory rats with alloxan-induced diabetes and treatment with metformin or insulin for 2 months

	T0	T1	T2	T3
Контроль (n=7)	5.78 ± 0.33	5.68 ± 0.59	5.51 ± 0.37	5.48 ± 0.36
Д-контроль (n=7)	5.63 ± 0.33	9.33 ± 2.82	7.97 ± 1.12	8.23 ± 0.78
Д-метформин (n=8)	5.86 ± 0.25	7.78 ± 1	8.10 ± 2.04	6.61 ± 0.89
Д-инсулин (n=8)	5.77 ± 0.3	26.31 ± 6.82	16.04 ± 5.5	11.59 ± 1.78

Примечание: в этой таблице и последующих T0: 1 образец; до введения аллоксана; T1: 2-й отбор проб: через 15 дней после введения аллоксана; T2: 3-й образец; через 1 месяц после начала лечения метформином и инсулином; T3: 4-й образец; через 2 месяца после начала лечения метформином и инсулином. Каждое значение соответствует среднему (X) ± стандартное отклонение Критерий Стьюдента для сравнения двух средних: (*): T2 Д-инсулин против T1 Д- инсулин ($p=0,3737$); T3 Д-метформин против T1 Д -метформин; $p=0,2105$ (**): T1 Д-контроль против T0 Д-контроль; ($p=0,03082$); T2 контроль против T0 Д –контроль ($p=0,4683$); T3 Д –инсулин против T2 Д-инсулин ($p=0,02634$); (***) : T3 Д-инсулин против T1 Д-инсулин ($p=0,009596$); (****): T1 Д-инсулин против T0 Д-инсулин ($p=0,002266$); T2 Д-инсулин против T0 Д-инсулин ($p=0,002213$).

Note: in this table and further: T0: 1 sample: before the introduction of alloxan; T1: 2nd sampling: 15 days after the introduction of alloxan; T2: 3rd sample: 1 month after the onset of treatment with metformin and insulin; T3: 4th sample: 2 months after the onset of treatment with metformin and insulin. Each value corresponds to the mean (X) ± standard deviation of the Student's test for comparing two averages: (*): T2 D-insulin vs. T1 D-insulin ($p=0.3737$); T3 D-metformin vs. T1 D-metformin; $p=0.2105$ (**): T1 D-control vs. T0 D-control; ($p=0.03082$); T2 control vs. T0 D-control ($p=0.4683$); T3 D-insulin vs. T2 D-insulin; ($p=0.02634$ (***) : T3 D-insulin vs. T1 D-insulin: ($p=0.009596$ (****): T1 D-insulin vs. T0 D-insulin; T2 D-insulin vs. T0 D-insulin ($p=0.002213$).

Оценка триглицеридемии показала, что при T1 введение аллоксана вызывало увеличение триглицеридемии в группе животных с экспериментальным диабетом по сравнению с T0 ($1,87 \pm 0,17$ против $0,97 \pm 0,1$ ммоль/л) и по сравнению с соответствующим контролем в тот же период ($0,88 \pm 0,07$ против $0,72 \pm 0,35$ ммоль/л). Кроме того, наши результаты показали, что гипертриглицеридемия сохраняется, так как при T3 мы обнаружили $1,32 \pm 0,23$ ммоль/л. Прием метформина вызвал значительное снижение ($p < 0,001$) триглицеридемии после одного месяца лечения, и оно сохраняется до T3 ($0,86 \pm 0,37$ ммоль/л). С другой стороны, при лечении инсулином мы не зафиксировали улучшения гипертриглицеридемии после одного месяца лечения; на второй месяц мы зафиксировали значительное снижение ($P < 0,01$) по сравнению с первым месяцем (табл. 3).

При оценке уровня холестерина в 3 группах животных, заболевших диабетом в результате введения аллоксана, мы зарегистрировали в T1 значительное повышение уровня холестерина по сравнению с контролем в тот же период и по сравнению с T0. Уровень холестерина составлял соответственно $2,58 \pm 0,57$, $2,42 \pm 0,16$ и $2,59 \pm 0,52$ ммоль/л у контрольных животных с экспериментальным диабетом, у животных леченных метформином, и леченных инсулином, при T1 по сравнению с $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л в контроле. После трех месяцев проведения эксперимента контрольные животные с экспериментальным диабетом по-прежнему имели высокий уровень холестерина по сравнению с контролем ($2,46 \pm 0,33$ против $1,77 \pm 0,19$ ммоль/л) при T3, животные с диабетом, получавшие метформин, показали снижение

уровня холестерина на 10% по сравнению с соответствующим контролем и на 23,14% при T3, С другой стороны, результаты, полученные в первый месяц лечения у животных с диабетом, получавших инсулин, сохранялись на уровне $3,25 \pm 0,42$ против $2,59 \pm 0,52$ ммоль/л при T1. Кроме того, мы зарегистрировали значительное снижение $P < 0,001$ при T3 по сравнению с T2 ($1,45 \pm 0,30$ против $3,25 \pm 0,42$ ммоль/л) (табл. 4).

При анализе электрофоретических профилей липопротеинов мы проводили разделение липопротеинов с помощью горизонтального гель-электрофореза в агарозном геле. Это позволило нам разделить их по заряду и изоэлектрической точке и провести полуколичественный анализ. Наличие трех полос наблюдается после окрашивания геля кумасси синим. Действительно, в отношении направления миграции мы отмечаем, что дальше всех мигрируют ЛПНП, затем ЛПВП. Мы также отмечаем отсутствие хиломикронов. В зависимости от условий эксперимента, наши результаты полуколичественно оцениваются с помощью денситометра. Последний оценивается путем построения и расчета площадей под профилями с помощью программного обеспечения MESURIUM. По сравнению с контрольной группой, электрофоретические профили показали изменения в диабетической группе, в которой мы отметили усиление площадей под ЛПОНП ($1671,4$ против $711,2$ в контроле) и ЛПНП (2464 против $1347,8$ в контроле). Меньшее увеличение было отмечено для ЛПВП ($1005,4$ против $789,6$ в контроле). Противодиабетическое лечение метформином показало снижение площади под кри-

Таблица 3

Эволюция триглицеридов (ммоль/л) у лабораторных крыс с диабетом, вызванным аллоксаном и получавших метформин или инсулин в течение 2 месяцев

Table 3

Evolution of triglycerides (mmol/l) in laboratory rats with alloxan-induced diabetes and treated with metformin or insulin for 2 months

	T0	T1	T2	T3
К-контроль (n=7)	0.72 ± 0.35	0.88 ± 0.07	0.82 ± 0.15	0.74 ± 0.10
Д-контроль (n=7)	0.97 ± 0.1	1.87 ± 0.17	1.57 ± 0.2	1.32 ± 0.23
Д-метформин (n=8)	0.91 ± 0.12	1.42 ± 0.28	0.65 ± 0.18	0.86 ± 0.37
Д-инсулин (n=8)	0.82 ± 0.22	1.47 ± 0.27	1.82 ± 1.02	0.8 ± 0.28

Примечание: T0: 1 образец; до введения аллоксана; T1: 2-й отбор проб: через 15 дней после введения аллоксана; T2: 3-й образец; через 1 месяц после начала лечения метформином и инсулином; T3: 4-й образец; через 2 месяца после начала лечения метформином и инсулином. Каждое значение соответствует среднему (X) \pm стандартное отклонение. Критерий Стьюдента для сравнения двух средних: (**): T1 Д-инсулин против T0 Д-инсулин ($p=0,004432$); T1 Д-метформин по сравнению с T0 Д-метформин ($p=0,0002293$); T3 Д-инсулин по сравнению с T1 Д-инсулин ($p=0,00196$); T3 Д-инсулин против T2 Д-инсулин ($p=0,154$); (**): T2 Д-инсулин против T1 Д-инсулин ($p=0,581$); T3 Д-метформин против T1 Д-метформин ($p=0,01202$); (****): T1 Д-контроль против T0 Д-контроль ($p=0,000489$); T2 Д-контроль против T0 Д-контроль ($p=0,005532$).

Note: T0: 1 sample: before the introduction of alloxan; T1: 2nd sampling: 15 days after the introduction of alloxan; T2: 3rd sample: 1 month after the onset of treatment with metformin and insulin; T3: 4th sample: 2 months after the onset of treatment with metformin and insulin. Each value corresponds to the mean (X) \pm standard deviation of the Student's test for comparing two averages: (**): T1 D-insulin versus T0 D-insulin ($p=0.004432$); T1 D-metformin versus T0 D-metformin ($p=0.0002293$); T3 D-insulin versus T1 D-insulin ($p=0.00196$); T3 D-insulin vs T2 D-insulin ($p=0.154$); (**): T2 D-insulin vs T1 D-insulin ($p=0.581$); T3 D-metformin vs T1 D-metformin ($p=0.01202$); (****): T1 D-control vs. T0 D-control ($p=0.000489$); T2 D-control vs. T0 D-control ($p=0.005532$).

Таблица 4

Эволюция уровней холестерина (ммоль/л) у лабораторных крыс, у которых развился диабет с помощью аллоксана и которых лечили метформинном или инсулином в течение 2 месяцев

Table 4

Evolution of cholesterol levels (mmol/l) in laboratory rats with alloxan-induced diabetes treated with metformin or insulin for 2 months

	T0	T1	T2	T3
К-контроль (n=7)	1.66 ± 0.18	1.8 ± 0.2	1.77 ± 0.38	1.77 ± 0.19
Д-контроль (n=7)	1.63 ± 0.22	2.58 ± 0.57	2.66 ± 0.22	2.46 ± 0.33
Д-метформин (n=8)	1.9 ± 0.38	2.42 ± 0.16	2.2 ± 0.4	1.85 ± 0.21
Д-инсулин (n=8)	1.85 ± 0.02	2.59 ± 0.52	3.25 ± 0.42	1.45 ± 0.30

Примечание: T0: 1 образец; до введения аллоксана; T1 : 2-й отбор проб: через 15 дней после введения аллоксана; T2 : 3-й образец; через 1 месяц после начала лечения метформинном и инсулином; T3 : 4-й образец; через 2 месяца после начала лечения метформинном и инсулином.

Каждое значение соответствует среднему (X) ± стандартное отклонение Критерий Стьюдента для сравнения двух средних:

(*) T1 Д-метформин против T0 Д-метформин; (p=0,06459) (**): T1 К-контроль против T0 Д-контроль (p=0,01577); T2 Д-инсулин по сравнению с T1 Д-инсулин (p=0,8987); T1 Д-инсулин против T0 Д-инсулин (p=0,01817); (**): T2 Д-инсулин против T0 Д-инсулин (p=0,003933); (****): T3 Д-инсулин против T2 Д-инсулин (p=0,006439).

Note: T0: 1 sample: before the introduction of alloxan; T1: 2nd sampling: 15 days after the introduction of alloxan; T2: 3rd sample: 1 month after the onset of treatment with metformin and insulin; T3: 4th sample: 2 months after the onset of treatment with metformin and insulin Each value corresponds to the mean (X) ± standard deviation of the Student's test for comparing two averages: (*): T1 D-metformin vs. T0 D-metformin; (p=0.06459) (**): T1 K-control vs. T0 D-control (p=0.01577; T2 D-insulin vs. T1 D-insulin (p=0.8987); T1 D-insulin vs. T0 D-insulin (p=0.01817; (**): T2 D-insulin vs. T0 D-insulin (p=0.003933; (****): T3 D-insulin vs. T2 D-insulin (p=0.006439).

выми ЛПНП (1819 против 2464 в соответствующем контроле). Площади под кривыми ЛПОНП и ЛПВП были мало изменены, 1692 и 1002 соответственно, по сравнению с 1671,4 и 1005,4 в соответствующих контрольных группах. В случае лечения инсулином мы зафиксировали значительное улучшение электрофретического профиля. Таким образом, оценка площадей показала их уменьшение под ЛПОНП и ЛПНП, а также под ЛПВП. Таким образом, мы зарегистрировали 1792, 714 и 620 соответственно по сравнению с соответствующими контрольными группами, для которых результаты показали: 2464, 1671,4 и 1005,4.

Заключение

В нашем исследовании мы обратили внимание на метаболические нарушения, вызванные экспериментальным диабетом у крыс Вистар после введения аллоксана, вызванного экспериментальным диабетом. Результаты показали, что эта патология является сложной и многофакторной. Аллоксан приводит к развитию диабета, характеризующийся полиурией, полидипсией, связанный с гипергликемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Кроме того, результаты, полученные в ходе нашего исследования, показали, что введение инсулина и метформина аллоксанизированным крысам привело к регрессу метаболических нарушений. Мы зафиксировали: - антигипергликемическое действие, снижение уровня холестерина, триглицеридов, а также снижение уровня ЛПНП и ЛПВП. При сравнительной характеристике инсулина и метформина обнаружено, что инсулин оказывает более сильное гипогликемическое действие, но не предотвращает потерю веса экспериментальных животных. На уровне биохимического метаболизма мет-

формин значительно влияет на метаболические процессы и действует через более короткий период времени в отличие от инсулина (уровень триглицеридов и холестерина). Следовательно, инсулин обладает большим гипогликемическим эффектом, метформин лучше влияет на регуляцию биохимического метаболизма, его эффект проявляется в более короткое время.

Литература/References

1. Кузнецова ЛА, Давыдова ДВ, Чернавский СВ, Стремouxов АА. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему. *Лечащий врач*. 2022;(5-6):84-90. [Kuznetsova LA, Davydova DV, Chernavsky SV, Stremoukhov AA. Classification of diabetes mellitus: a new look at the problem. *The Attending Physician*. 2022;(5-6):84-90. (In Russian)] DOI:10.51793/OS.2022.25.6.015
2. Даренская МА, Колесникова ЛИ, Колесников СИ. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 2(171):136-149. [Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in the development of diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 2(171):136-149. (In Russian)]
3. Яшанова МИ, Щербатюк ТГ, Николаев ВЮ. Валидность моделей экспериментального диабета для изучения окислительного стресса. *Журнал медико-биологических исследований*. 2019; 1(7): 66-78. [Yashanova MI, Shcherbatyuk TG, Nikolaev VU. Validity of experimental diabetes models for the study of oxidative stress. *Journal of Biomedical Research*. 2019; 1(7):66-78. (In Russian)] DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.66
4. Тронько НД, Зак КП. Современные достижения клинической патофизиологии в изучении патогенеза сахарного

диабета 1-го и 2-го типа у человека. *Международный эндокринологический журнал*. 2019; 6(15):422-434. [Tronko ND, Zak KP. Modern achievements of clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *International Endocrinological Journal*. 2019; 6(15):422-434. (In Russian)] DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403

5. Батищева ГА, Бибики ЕЮ, Кетова ЕС. Экспериментальные модели сахарного диабета (литературный обзор). *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022; 90:25-31. [Batishcheva GA, Bibik EV, Ketova EU. Experimental models of diabetes mellitus (Literature review). *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem region*. 2022; (90):25-31. (In Russian)]

6. Бафаев ЖТ, Мавланов АА, Хамидова ЗН. Особенности типологических свойств животных в клиническом течении экспериментальной модели аллоксанового диабета. *Новый день в медицине*. 2022; 1(39):257-263. [Bafaev ZT, Mavlanov AA, Khamidova ZN. Features of typological properties of animals in the clinical course of the experimental model of alloxan diabetes. *A New Day in Medicine*. 2022; 1(39):257-263. (In Russian)]

7. Косимова ДС. Изучение элементного спектра крови у мышей с сахарным диабетом. *Современные инновации*. 2020; 4(38):11-12. [Kosimova DS. Study of the elemental spectrum of blood in the mice with diabetes mellitus. *Modern Innovations*. 2020; 4(38):11-12. (In Russian)]

8. Ральченко ИВ, Герберт ИЯ, Грачева НВ, Ральченко ЕС. Состояние липидного обмена, гемокоагуляции и антиоксидантная активность у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом при обычной терапии и терапии дополненной Компливитом. *Вестник гинекологии*. 2011; 1(7):118-118. [Ralchenko IV, Herbert IA, Gracheva NV, Ralchenko ES. The state of lipid metabolism, hemocoagulation and antioxidant activity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with conventional therapy and therapy supplemented with Complivit. *Bulletin of Gynecology*. 2011; 1(7):118-118. (In Russian)]

9. Среднева ЛА, Ключева ЮН, Емельянов ВВ, Мухлынина ЕА, Гетте ИФ, Данилова ИГ. Взаимосвязь между морфофункциональным состоянием эндокринного аппарата и островковым фиброзом поджелудочной железы старых крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом и при его коррекции альфа-липоевой кислотой. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2022; 3(19):210-221. [Sredneva LA, Klyueva YN, Emelyanov VB, Mukhlynina EA, Gette IF, Danilova IG. The relationship between the morphofunctional state of the endocrine apparatus and islet fibrosis of the pancreas of old rats with experimental alloxan diabetes and its correction with alpha-lipoic acid. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2022; 3(19):210-221. (In Russian)] DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-210-221

10. Деркач КВ, Романова ИВ, Зорина ИИ, Бахтюков АА, Перминова АА, Иванцов АО, Шпаков АО. Влияние высокой дозы метформина на метаболические показатели и функциональное состояние печени у мышей линии AGOUTIC меланокортиновым типом ожирения. *Успехи геронтологии*. 2019; 3(32):431-438. [Derkach KV, Rommanova IV, Zorina II, Bakhtuykov AA, Perminova AA, Ivantsov AO, Shpakov AO. The effect of a high dose of metformin on metabolic parameters and functional state of the liver in AGOUTIC mice with melanocortin type of obesity. *The Successes of Gerontology*. 2019; 3(32):431-438. (In Russian)]

11. Телушкин ПК, Потапов ПП, Медведева НБ. Инсулиновая гипогликемия и активация глюконеогенеза в печени крыс с сахарным диабетом. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; (1):90. [Telushkin PC, Potapov PP, Medvedeva

NB. Insulin hypoglycemia and activation of gluconeogenesis in the liver of rats with diabetes mellitus. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; (1):90. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.31510

12. Паштаев НП, Поздеева НА, Гаглоев БВ, Школьник ГС, Крестов ДС, Аль Дарраджи ИОХ. Влияние краткосрочной инсулинотерапии на концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) во внутриглазной жидкости в эксперименте. *Вестник офтальмологии*. 2020; 3(136):59-63. [Pashataev NP, Pozdeyeva NA, Gagloev BV, Shkolnik GS, Krestov DS, Al Darraji IOH. The effect of short-term insulin therapy on the concentration of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in the intraocular fluid in the experiment. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020; 3(136):59-63. (In Russian)] DOI: 10.17116/oftalma202013603159

13. Куркин ДВ, Морковин ЕИ, Бакулин ДА, Горбунова ЮВ, Стрыгин АВ, Робертус АИ, Макаренко ИЕ, Сапарова ВБ, Драй РВ, Петров ВИ. Современные представления о патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Вестник волгоградского государственного медицинского университета*. 2022; 4(19):34-49. [Kurkin DV, Morkovin EI, Bakulin DA, Gorbunova YV, Strygin AV, Robertus AI, Makarenko IE, Saparova WB, Dry RV, Petrov VI. Modern ideas about the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2022; 4(19):34-49. (In Russian)] DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-34-49

14. Телесманич НР, Микашенович ЗИ, Коновальчик МА. Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 7(203):177-184. [Tyelesmanich NR, Mikashenovich ZI, Konovalchik MA. Molecular and metabolic mechanisms of type 1 and type 2 diabetes mellitus, laboratory diagnostics. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 7(203):177-184. (In Russian)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-177-184

15. Вольхина ИВ, Бутолин ЕГ. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2022; 3(25):249-255. [Volkhina IV, Butolin EG. Oxidative stress and changes in liver sialoglycoconjugate metabolism in rats with alloxan diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022; 3(25):249-255. (In Russian)] DOI: 10.14341/DM12763

Сведения об авторах

Ральченко Ирина Викторовна, д.б.н., профессор, Тюменский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3; тел.: +8(3452)597433, e-mail: ralchenko-i@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4375-078X>

Шилали Самия, аспирант, Тюменский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3; тел.: +8(3452)597433, e-mail: samiachilali2015@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-7236-2436>

Толстогузов Сергей Николаевич, к.б.н., доцент, Тюменский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3; тел.: +8(3452)597455, e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2332-7543>

Author information

Irina V. Ralchenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Tyumen State University; Address: 3 Pirogova str., Tyumen, Russian Federation 625003; Phone: +8(3452)597433, e-mail: ralchenko-i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4375-078X>

Samiya Shilali, Postgraduate student, Tyumen State University; Address: 3 Pirogova str., Tyumen, 625003, Russian Federation; Phone: +8(3452)597433, e-mail: samiachilali2015@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7236-2436>

Sergey N. Tolstoguzov, Cand. of Biol. Sci. Associate Professor, Tyumen State University; Address: 3 Pirogova str., Tyumen, Russian Federation 625003; Phone: +8(3452)597455, e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2332-7543>

Дата поступления: 03.03.2023

Дата рецензирования: 29.04.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 03 March 2023

Revision Received 29 April 2023

Accepted 25 May 2023

© ПЕРЕГОЕДОВА В. Н., БОГОМОЛОВА И. К.

УДК 616.9-07-053.4

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-84-92

Некоторые диагностические маркеры формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста

В. Н. Перегоедова, И. К. Богомолова

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить возможности использования комплексного анализа содержания некоторых хемокинов сыворотки крови в качестве диагностических биомаркеров формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста.

Материал и методы. Мультиплексный анализ использовался для количественного определения содержания хемокинов CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) в сыворотке крови с помощью проточной цитометрии у детей с COVID-19 (основная группа, n=21), классифицированный как бессимптомные (n=7), легкие (n=7) и среднетяжелые (n=7) формы, по сравнению со здоровыми детьми (группа контроля, n=25).

Результаты. Уровни хемокинов CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) у дошкольников выше, чем у здоровых. Концентрация CXCL9 (MIG) и CXCL11 (I-TAC) не различалась между двумя группами. Не зарегистрировано статистически значимых различий между содержанием хемокинов сыворотки крови и тяжестью течения COVID-19. Комплексная оценка уровней CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) служит показателями ранней диагностики тяжести COVID-19 у детей.

Заключение. Определение иммунных биомаркеров может помочь дифференцировать различные варианты формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста на момент поступления в стационар. Подробный анализ хемокинового профиля представляет дополнительную информацию для оценки степени тяжести COVID-19 у детей, что будет определять дальнейшую тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, хемокины, дети, дошкольный возраст.

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

Для цитирования: Перегоедова В.Н., Богомолова И.К. Некоторые диагностические маркеры формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):84-92. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-84-92

Some diagnostic markers of COVID-19 severity in preschool children

V. N. Peregodedova, I. K. Bogomolova

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research. To study the possibility of complex analysis of some blood serum chemokines as diagnostic biomarkers of the severity of COVID-19 in preschool children.

Material and methods. Multiplex analysis was conducted for quantification of chemokines CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) in blood serum using flow cytometry in children with COVID-19 (main group, n=21; divided into asymptomatic (n=7), mild (n=7) and moderate (n=7) forms in comparison with healthy children (control group, n=25).

Results. The levels of chemokines CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) were higher in preschool children with COVID-19 than in healthy ones. The blood level of CXCL9 (MIG) and CXCL11 (I-TAC) did not differ between two groups. There were no statistically significant differences between the levels of separate chemokines and the severity of COVID-19. However, it has been shown that comprehensive assessment of CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) serves as an indicator of early diagnosis of the severity of COVID-19 in children.

Conclusion. Analysis of immune biomarkers can help differentiate the severity of COVID-19 in preschool children when they are admitted to a hospital. A detailed assessment of the chemokine profile provides additional information about the severity of COVID-19 in children that can help to determine further patient management.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, chemokines, children, preschool age.

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

Citation: Peregodedova VN, Bogomolova IK. Some diagnostic markers of COVID-19 severity in preschool children. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):84-92. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-84-92

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является мощным индуктором провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые участвуют в защите от вирусных инфекций [1].

В настоящее время распознано и систематизировано 50 хемокинов и 20 хемокиновых рецепторов. Хемокины названы в соответствии с последней но-

менклатурой, которая классифицирует их по химической структуре: семейства C, CC, CXC и CX₃C [2].

Хемокины представляют собой низкомолекулярные белки, которые быстро секретируются различными клетками в ответ на вирусные или микробные инфекции, характеризуются значительным хемотаксическим эффектом [3]. Хемокины действуют как хемоаттрактанты при миграции клеток иммунной системы

во время воспаления, участвуют в развитии и функционировании врожденной и адаптивной иммунной системы, эмбриогенезе [4]. Хемокины играют важную роль в воспалительной реакции, привлекая лейкоциты в очаг инфекции, также способствуют гомеостатической циркуляции лейкоцитов в тканях [4,5].

Связывание хемокинов с хемокиновыми рецепторами, которые экспрессируются, в основном, на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, обеспечивает хемоаттрактантную способность [6]. Многие функции хемокинов включают контроль пролиферации и дифференцировки клеток, регуляцию ангиогенеза, иммунных и воспалительных реакций [7].

Иммунная защита, связанная с хемокинами и хемокиновыми рецепторами, является основным препятствием для обхода вирусами. Кроме того, некоторые хемокины оказывают прямое противовирусное действие за счет активации апоптоза или прямого уничтожения инфицированных клеток активированными иммунными клетками [8]. В нескольких исследованиях изучалось участие хемокинов при коронавирусной инфекции у взрослых [9,10,11,12]. Выяснилось, что определенные хемокины играют решающую роль в развитии симптомов, связанных с COVID-19 и острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), тем самым, подтверждая факты, ранее известные для других типов коронавирусов, таких как SARS и MERS [8].

В связи с чем, исследование хемокинов как важных факторов тяжести, течения и исходов коронавирусной инфекции у детей дошкольного возраста обосновывает научный интерес данной работы.

Цель исследования: оценить возможности использования комплексного анализа содержания некоторых хемокинов сыворотки крови в качестве диагностических биомаркеров формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста.

Материал и методы

Одноцентровое одномоментное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №101 от 15.04.2020г.). Каждый родитель/законный представитель ребенка предоставил письменное информированное добро-

вольное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Критерии включения в основную группу: лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция методом полимеразной цепной реакции мазков, взятых из ротоглотки и носоглотки; возраст от 0 до 6 лет; информированное добровольное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля: отрицательный результат на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР, возраст от 0 до 6 лет; дети на момент обследования I-II группы здоровья (согласно заключению участкового педиатра); отсутствие инфекций дыхательных путей на протяжении последних 3 месяцев; подписанное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Всего в исследование включен 21 ребенок (основная группа) в возрасте 4,0 [3,0; 4,0] лет (52 % (11/21) девочек, 48 % (10/21) мальчиков) с подтвержденной коронавирусной инфекцией, поступивших в инфекционное отделение ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы, в апреле-июле 2020г. Пациенты основной группы разделены на подгруппы в зависимости от формы тяжести COVID-19: 1 подгруппа (n=7) включала детей, которые прошли тест ПЦР только из-за контакта в анамнезе, не имели признаков вирусной инфекции и не предъявляли никаких жалоб (бессимптомные); 2 подгруппа (n=7) – легкая форма тяжести, пациенты с симптомами поражения верхних дыхательных путей без признаков вирусной пневмонии или гипоксии; 3 подгруппа (n=7) – средняя степень, пациенты с подтвержденной пневмонией без потребности в кислороде. Тяжесть коронавирусной инфекции определялась в соответствии с методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 1 от 24.04.2020г.) [13]. В течение периода исследования Министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендовало госпитализацию всех детей с COVID-19 для мониторинга, карантина, снижения рисков распространения новой коронавирусной инфекции даже при отсутствии клинических проявлений (бессимптомная форма) [14], поэтому

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп детей

Table 1

Characteristics of the surveyed groups of children

Показатели	Группа контроля (n=25)	Основная группа (n=21)	Тестовая статистика
Мужской пол	44 % (11/25)	52 % (11/21)	$\chi^2=0,321$, p=0,571
Возраст, годы	3,0 (2,9; 3,7)	4,0 (3,0; 4,0)	U=246,0, p=0,710

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий; χ^2 - критерий хи-квадрат Пирсона.

Note: n is the number of observations; p is the statistical significance of differences; χ^2 - Pearson's chi-square test.

треть пациентов в нашей работе не имели симптомов заболевания. Тяжелых случаев за период исследования не наблюдалось.

В группу контроля отобраны 25 детей I-II группы здоровья при посещении педиатра во время планового осмотра в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» (г. Чита) соответствующего возраста (3,0 [2,9; 3,7] лет) и пола (56 % (14/25) девочек, 44 % (11/25) мальчиков) (табл. 1).

Вирус SARS-CoV-2 выявлен в мазках из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз новая коронавирусная инфекция основан на комплексе клинико-эпидемиологических, лабораторных и рентгенологических данных в соответствии с методическими рекомендациями [13].

Образцы крови детей основной группы получены утром (08:00-09:00) натощак с использованием системы Vacutainer (Kometaline, КНП) путем венепункции периферической вены в течение 48 часов от момента поступления в больницу после подписания информированного согласия. Образцы крови в качестве здоровых контролей для сравнения набраны в течение периода исследования. Тестирование проведено одномоментно после сбора биологического материала от всех участников на базе лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Уровни 10 хемокинов сыворотки крови: CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC); макрофагальный воспалительный белок - CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), хемотаксический белок эозинофилов - CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) количественно определены методом проточной флуориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием панели LEGENDplexTM Human Proinflammatory Chemokine Panel 1 (BioLegend, США), каталожные номера 741080 и 741082, следуя инструкции фирмы-производителя. Количественное содержание цитокинов выражали в пикограмме вещества на миллилитр (пг/мл).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США) [15]. Учитывая численность исследуемых групп, анализ нормальности распределения признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q₁; Q₃) ввиду распределения признаков, отличного от нормального во всех исследуемых группах. Качественные данные опи-

саны с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение качественных данных исследования выполнено при помощи критерия χ^2 Пирсона. Учитывая наличие малых выборок, для сравнения использовали хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для сравнения количественных показателей двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни (U). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения четырех независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий, проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,008$). Определенные в ходе исследования статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Для оценки прогностической ценности разработанной технологии использовали ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Обнаружено (табл. 2), что циркулирующие концентрации хемокинов CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) статистически значимо выше у детей дошкольного возраста при коронавирусной инфекции по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Исходные уровни хемокинов CXCL9 (MIG) и CXCL11 (I-TAC) в основной группе находились в пределах референсных значений детей контрольной группы ($p = 0,070$ и $p = 0,120$ соответственно).

Провоспалительный хемокин CXCL1 (GRO α) статистически значимо повышен у детей основной группы в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p = 0,005$), что совпадает с результатами, полученными у взрослых пациентов с COVID-19 [16].

Нами выявлены статистически значимо высокие концентрации CXCL5 (ENA-78) сыворотки крови детей с COVID-19, чем у пациентов группы контроля ($p < 0,001$). CXCL5 (ENA-78), участвующий в различных воспалительных заболеваниях и онкогенезе, продуцируется эпителиальными клетками легких и тромбоцитами во время воспаления легких [17]. Предыдущее исследование Mei et al. раскрыло критическую роль CXCL5 (ENA-78) в контроле удаления хемокинов и других цитокинов врожденного иммунитета против тяжелой бактериальной пневмонии [18]. CXCL5 (ENA-78) влияет на накопление В-лимфоцитов в легких, увеличивает концентрацию других нейтрофильных хемокинов в крови, регулируя приток нейтрофилов в легкие на стадии врожденного иммунитета во время пневмонии. Дефицит CXCL5 (ENA-78) приводит к повышенному накоплению В-лимфоцитов в инфицированных легких, способствуя усилению иммунного ответа В-клеток, и индуцирует образование ассоциированной с бронхами лимфоидной ткани в инфицированных легких на поздних стадиях инфекции и выздоровления [17].

По сравнению с контролем уровни медиаторов хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, CCL3 (MIP-1 α) и CCL4 (MIP-1 β), сыворотки крови в нашей работе статистически значимо выше показателей основной группы ($p < 0,001$). В отличие от ранее проведенного исследования [19], где при сравнении здоровых и детей с COVID-19 обнаружены более низкие уровни CCL4 (MIP-1 β) последних ($p = 0,006$). Однако концентрация CCL3 (MIP-1 α) статистически значимо выше у детей с COVID-19 по сравнению со взрослыми пациентами ($p = 0,045$) [19].

Нами установлено, что сывороточная концентрация CCL5 (RANTES) у дошкольников основной группы в 40 раз статистически значимо превышала аналогичный показатель группы контроля ($p < 0,001$). В работе Moratto D. et. al. показано значительное повышение уровня CCL5 (RANTES) как у детей, так и взрослых с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [20]. Высокие концентрации CCL5 (RANTES) в крови на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2 предполагают его потенциальную роль в мобилизации Т-лимфоцитов и моноцитов в легкие, где CCL5 продуцируется в больших количествах, что объясняет его обнаружение в легочной ткани пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Доказано участие CCL5 (RANTES) в повреждении артерий и поддержании ответа Т-клеток CD8+ во время вирусной инфекции [20].

У детей дошкольного возраста с инфекцией SARS-CoV-2 в нашем исследовании содержание CCL11 (Eotaxin) статистически значимо превышало параметры контроля в 2,3 раза, что соответствует данным Venkataraman A. et. al. [21]. Повышенные уровни CCL11 (Eotaxin) в сыворотке крови и легочной ткани продемонстрированы и у взрослых пациентов с COVID-19

[9]. CCL11 (Eotaxin) приводит к высвобождению нейротоксина при дегрануляции эозинофилов, что потенциально может объяснить эозинопению и неврологические симптомы при COVID-19. [22].

Содержание CCL20 (MIP-3 α) в основной группе нашего исследования статистически значимо превышало аналогичный показатель группы контроля в 4,4 раза ($p = 0,002$). По сведениям индийских авторов дети с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с инфицированием SARS-CoV-2, демонстрировали повышенные уровни CCL20 (MIP-3 α) по сравнению с детьми с COVID-19 и здоровыми ($p < 0,001$) [21]. Недавно высказано предположение, что продукция CCL20 (MIP-3 α) инфицированными SARS-CoV-2 альвеолярными макрофагами или воспалительными макрофагами стимулирует привлечение Т-клеток в легкие и, таким образом, играет роль в устойчивом альвеолярном воспалении [23].

Далее мы исследовали содержание хемокинов у детей дошкольного возраста с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции (табл. 3). Статистически значимых различий в сывороточных уровнях CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) среди подгрупп детей с COVID-19 не обнаружено ($p > 0,008$).

В отличие от взрослых, где установлена прямо пропорциональная связь между тяжестью COVID-19 и содержанием воспалительных хемокинов CXCL1 (GRO α) и CCL11 (Eotaxin) в сыворотке крови [10], нами, несмотря на увеличение концентрации CXCL1 (GRO α) и CCL11 (Eotaxin) в несколько раз относительно контрольных параметров, не получено статисти-

Таблица 2

Содержание хемокинов сыворотки крови у детей дошкольного возраста с COVID-19

Table 2

The content of blood serum chemokines in preschool children with COVID-19

Исследуемый хемокин (пг/мл)	Группа контроля (n=25)	Основная группа (n=21)	Тестовая статистика
CXCL1 (GRO α)	34,9 [33,0; 81,1]	75,4 [75,2; 169,1]	U=135,0 $p=0,005$
CXCL5 (ENA-78)	110,9 [106,8; 185,1]	830,4 [830,1; 1471,5]	U=12,0 $p < 0,001$
CXCL9 (MIG)	12,7 [12,6; 15,5]	12,5 [12,0; 14,9]	U=245,0 $p=0,070$
CXCL11 (I-TAC)	8,6 [8,4; 13,2]	10,3 [10,3; 19,0]	U=192,0 $p=0,120$
CCL3 (MIP-1 α)	30,9 [30,9; 34,5]	40,5 [40,1; 43,0]	U=38,0 $p < 0,001$
CCL4 (MIP-1 β)	20,9 [20,7; 22,0]	28,5 [28,5; 29,4]	U=21,0 $p < 0,001$
CCL5 (RANTES)	1568,0 [1568,0; 3086,3]	63885,6 [44616,8; 64006,0]	U=0,0 $p < 0,001$
CCL11 (Eotaxin)	47,8 [47,3; 63,5]	110,9 [97,5; 123,0]	U=99,0 $p < 0,001$
CCL17 (TARC)	110,6 [110,6; 366,2]	515,1 [430,8; 650,8]	U=159,0 $p=0,020$
CCL20 (MIP-3 α)	19,0 [19,0; 68,2]	84,2 [81,9; 124,6]	U=120,0 $p=0,002$

чески значимых различий между тремя подгруппами детей с коронавирусной инфекцией ($p > 0,008$). В другом исследовании уровень CCL11 (Eotaxin), который участвует в привлечении эозинофилов в различные ткани, оказался повышен у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами с тяжелыми формами заболевания. Ранее показано, что эозинопения может служить важным предиктором тяжести заболевания, а изменения количества эозинофилов значимо коррелируют с прогрессированием COVID-19 у пациентов. Более того, количество эозинофилов значительно ниже у пациентов с критическим заболеванием относительно пациентов с умеренными и тяжелыми случаями, а также невыжившими [16].

В работе Y. Yang уровни CXCL9 (MIG) и CCL3 (MIP-1 α) значительно повышены как у тяжелых, так и у критических пациентов, что расценивалось как «цитокиновый шторм» [11]. Собственные данные напротив, не выявили статистически значимой разницы в содержании CXCL9 (MIG) как по сравнению с группой

контроля, так и между подгруппами, что, вероятно, свидетельствует о более легком течении коронавирусной инфекции у детей, а также об отсутствии тяжелых случаев на момент выполнения исследования.

CCL4 (MIP-1 β) активируется до высоких уровней у пациентов с легкой по сравнению с тяжелой и/или критической формой COVID-19 [10]. В нашей когорте сывороточная концентрация CCL4 (MIP-1 β) статистически значимо повышена у детей с COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), но не имела различий между пациентами с разной формой тяжести коронавирусной инфекции ($p > 0,008$).

При инфицировании SARS-CoV-2 дошкольников мы наблюдали равномерно повышенное содержание CXCL5 (ENA-78) сыворотки крови независимо от степени тяжести COVID-19, в том числе при бессимптомном течении ($p < 0,05$). В другом исследовании обнаружены высокие уровни CXCL5 (ENA-78) у бессимптомных пациентов, чем при наличии симптомов [24].

Table 3

The content of blood serum chemokines in preschool children with COVID-19 depending on the severity

Таблица 3

Содержание хемокинов сыворотки крови у детей дошкольного возраста с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Параметры исследования (пг/мл)	Группа контроля (n=25)	Основная группа (n=21)			Краскела-Уоллиса, df=3	Тестовая статистика	
		Подгруппа 1 (n=7)	Подгруппа 2 (n=7)	Подгруппа 3 (n=7)		Манна-Уитни	
						Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
CXCL1 (GRO α)	34,9 [33,0; 81,1]	75,4 [73,0; 120,9]	71,3 [49,0; 97,9]	111,7 [61,9; 342,2]	H=8,98, p=0,030	Ук-1=36,0, рк-1=0,019; Ук-2=61,0, рк-2=0,227; Ук-3=38,0, рк-3=0,024.	U1-2=18,0, p1-2=0,406; U1-3=23,0, p1-3=0,848; U2-3=17,0, p2-3=0,338.
CXCL5 (ENA-78)	110,9 [106,8; 185,1]	979,5 [787,4; 1236,8]	578,2 [532,7; 1196,9]	1035,5 [1035,5; 2463,4]	H=31,44, p<0,001	Ук-1=3,0, рк-1<0,001; Ук-2=7,0, рк-2<0,001; Ук-3=2,0, рк-3<0,001.	U1-2=16,0, p1-2=0,277; U1-3=17,0, p1-3=0,338; U2-3=11,0, p2-3=0,085.
CXCL9 (MIG)	12,7 [12,6; 15,5]	9,2 [9,2; 14,4]	16,5 [11,7; 17,7]	12,5 [10,7; 16,5]	H=0,95, p=0,810	Ук-1=70,0, рк-1=0,425; Ук-2=81,0, рк-2=0,767; Ук-3=81,0, рк-3=0,767.	U1-2=16,5, p1-2=0,306; U1-3=22,0, p1-3=0,749; U2-3=22,0, p2-3=0,749.
CXCL11 (I-TAC)	8,6 [8,4; 13,2]	10,4 [9,2; 16,1]	9,8 [9,8; 21,3]	8,7 [6,1; 28,4]	H=2,55, p=0,470	Ук-1=59,0, рк-1=0,194; Ук-2=64,0, рк-2=0,284; Ук-3=69,0, рк-3=0,399.	U1-2=24,0, p1-2=0,949; U1-3=21,0, p1-3=0,655; U2-3=24,0, p2-3=0,949.
CCL3 (MIP-1 α)	30,9 [30,9; 34,5]	39,4 [38,6; 41,7]	42,3 [40,0; 43,0]	40,7 [38,7; 47,3]	H=24,78, p<0,001	Ук-1=14,0, рк-1<0,001; Ук-2=11,0, рк-2<0,001; Ук-3=13,0, рк-3<0,001.	U1-2=17,0, p1-2=0,338; U1-3=21,0, p1-3=0,655; U2-3=20,0, p2-3=0,565.
CCL4 (MIP-1 β)	20,9 [20,7; 22,0]	27,9 [27,1; 28,3]	30,7 [29,3; 30,7]	28,9 [28,3; 30,2]	H=29,51, p<0,001	Ук-1=7,0, рк-1<0,001; Ук-2=7,0, рк-2<0,001; Ук-3=7,0, рк-3<0,001.	U1-2=7,0, p1-2=0,025; U1-3=13,0, p1-3=0,142; U2-3=18,0, p2-3=0,406.
CCL5 (RANTES)	1568,0 [1568,0; 3086,3]	63617,7 [32194,7; 57221,4]	61540,2 [33617,3; 63472,8]	64585,3 [51795,5; 68047,5]	H=33,69, p<0,001	Ук-1=0,0, рк-1<0,001; Ук-2=0,0, рк-2<0,001; Ук-3=0,0, рк-3<0,001.	U1-2=22,0, p1-2=0,749; U1-3=17,0, p1-3=0,338; U2-3=21,0, p2-3=0,655.
CCL11 (Eotaxin)	47,8 [47,3; 63,5]	110,9 [84,0; 124,8]	91,0 [75,6; 113,7]	149,0 [101,7; 161,5]	H=13,92, p=0,003	Ук-1=32,0, рк-1=0,011; Ук-2=43,0, рк-2=0,042; Ук-3=24,0, рк-3=0,004.	U1-2=22,0, p1-2=0,750; U1-3=19,0, p1-3=0,482; U2-3=14,0, p2-3=0,180.
CCL17 (TARC)	110,6 [110,6; 366,2]	525,1 [340,5; 700,2]	628,9 [450,4; 809,7]	251,8 [204,6; 739,5]	H=7,04, p=0,070	Ук-1=54,0, рк-1=0,127; Ук-2=37,0, рк-2=0,021; Ук-3=68,0, рк-3=0,374.	U1-2=17,0, p1-2=0,338; U1-3=16,0, p1-3=0,277; U2-3=14,0, p2-3=0,180.
CCL20 (MIP-3 α)	19,0 [19,0; 68,2]	107,6 [65,5; 127,1]	47,0 [41,4; 115,6]	89,2 [85,0; 184,9]	H=10,39, p=0,015	Ук-1=40,0, рк-1=0,030; Ук-2=47,0, рк-2=0,065; Ук-3=33,0, рк-3=0,013.	U1-2=23,0, p1-2=0,848; U1-3=21,0, p1-3=0,655; U2-3=16,0, p2-3=0,277

Согласно нашим данным, провоспалительные хемокины CXCL17 (TARC) и CCL4 (MIP-1 β) статистически значимо повышены при COVID-19 у детей по сравнению с контрольной группой, что не противоречит результатам, полученным у детей при новой коронавирусной инфекции с нейropsychиатрическими симптомами [25].

Нами отмечено статистически значимое увеличение сывороточной концентрации CXCL11 (I-TAC) у детей, инфицированных SARS-CoV-2, относительно контрольной группы, независимо от формы тяжести. Zhang Y. продемонстрировал противоположную информацию о значительном повышении CXCL11 (I-TAC) пациентов с критическим течением заболевания по сравнению со среднетяжелой ($p=0,040$) и тяжелой ($p=0,030$) степенью тяжести, что может свидетельствовать о роли CXCL11 (I-TAC) в качестве потенциального раннего маркера разграничения критических и некритических случаев COVID-19 [12]. По результатам ROC-анализа в исследовании Önal P. значение AUC было значимым для IP-10. Соответственно, уровень IP-10 связан с тяжестью заболевания у детей при коронавирусной инфекции и предсказывал прогноз заболевания [26].

Таким образом, учитывая отсутствие статистической значимости различий при сравнении групп попарно, следует предположить, что прогнозирование тяжести течения новой коронавирусной инфекции у детей дошкольного возраста возможно только на основании комплексного анализа уровня хемокинов, к которым относятся CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α).

Методика прогнозирования степени тяжести COVID-19 создана на базе многослойного перцептрона, количество неверных предсказаний в процессе обучения которого составило 6,5 %. В состав обучаемой нейронной сети вошли 10 входных нейронов (CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α)), два скрытых слоя, содержащего 2 единицы, и 4 выходных нейрона (рис. 1).

В качестве функции активации как в скрытом, так и в выходном слое выступала сигмоида, в качестве функции ошибки – сумма квадратов. На основе значений предсказанной псевдовероятности, созданная нейронная сеть практически не испытывает трудно-

сти в прогнозировании тяжести течения COVID-19, что подтверждается высокой чувствительностью и специфичностью разработанной технологии прогнозирования течения коронавирусной инфекции у детей дошкольного возраста (табл. 4).

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейросеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рис. 2).

Учитывая результаты оценки эффективности разработанной технологии с помощью ROC-анализа, следует сказать, что комплексное измерение в сыворотке крови таких хемокинов, как, CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CXCL9 (MIG), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α), лежащих в основе разработанной нейросети, позволяет эффективно предсказывать форму тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста в ранний доступный момент времени после получения положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2

Заключение

COVID-19 характеризуется интенсивной воспалительной реакцией с повышенными уровнями биомаркеров, указывающих на активацию различных типов иммунных клеток, включая моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты и эпителиальные клетки. Продукция хемокинов, индуцированная SARS-CoV-2, наблюдалась не только у детей с клиническими симптомами, но и при отсутствии таковых. Повышенные уровни CXCL1 (GRO α), CXCL5 (ENA-78), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CCL20 (MIP-3 α) в бессимптомных случаях могут помочь выявить скрытые инфекции SARS-CoV-2, что поможет контролировать новые вспышки. Характер реакции хемокинов на разных стадиях заболевания может служить диагностическими маркерами для оценки тяжести и исхода у пациентов с COVID-19. Таким образом, использование комплексного анализа содержания некоторых хемокинов сыворотки крови в качестве диагностических биомаркеров формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста на ранней стадии заболевания может представлять полезную информацию для разработки конкретной стратегии лечения.

Таблица 4

Информативность разработанной технологии в прогнозировании течения COVID-19 у детей дошкольного возраста

Table 4

Informative value of the developed technology in predicting the course of COVID-19 in preschool children

Исследуемые группы	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
Здоровые	1,000	$p<0,001$	1,000	1,000
Бессимптомное течение	0,956	$p<0,001$	1,000	0,825
Легкое течение	0,971	$p<0,001$	0,855	1,000
Среднетяжелое течение	0,941	$p<0,001$	1,000	0,925

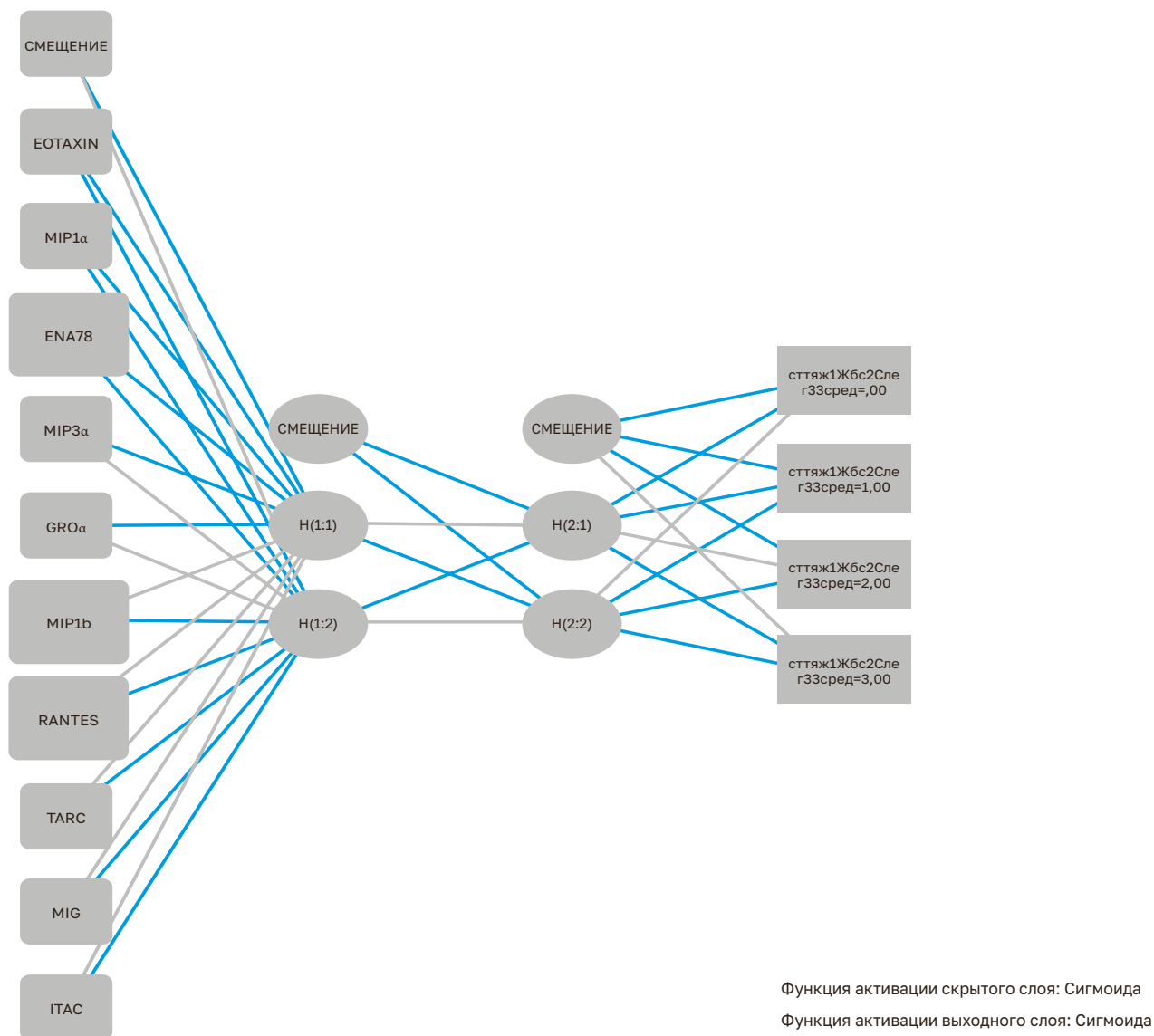


Рисунок 1. Конфигурация многослойного перцептрона.
Figure 1. Multilayer perceptron configuration.

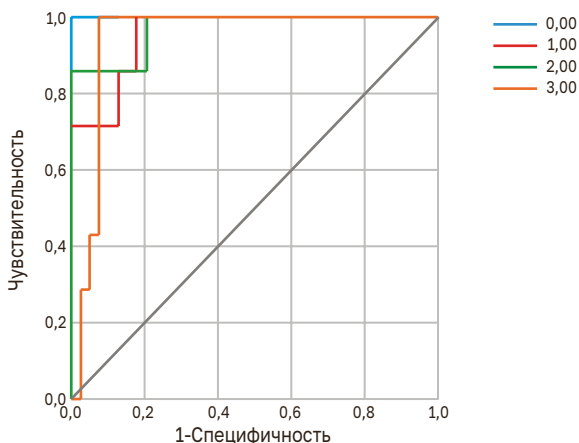


Рисунок 2. Площадь под ROC-кривыми.

Примечание: зависимая переменная: 0 – группа контроля, 1 – 1 подгруппа основной группы, 2 – 2 подгруппа основной группы, 3 – 3 подгруппа основной группы.

Figure 2. Area under the ROC curves.

Note: dependent variable: 0 - control group, 1 - 1 subgroup of the main group, 2 - 2 subgroup of the main group, 3 - 3 subgroup of the main group.

Литература / References

- Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, Liu J, Guo X, Huang C, Jiao Y, Zhu F, Zhu B, Cui L. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;4;222(5):746-754. DOI: 10.1093/infdis/jiaa363
- Bacon K, Baggiolini M, Broxmeyer H, Horuk R, Lindley I, Mantovani A, Maysushima K, Murphy P, Nomiyama H, Oppenheim J, Rot A, Schall T, Tsang M, Thorpe R, Van Damme J, Wadhwa M, Yoshie O, Zlotnik A, Zoon K; IUIS/WHO Subcommittee on Chemokine Nomenclature. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *Journal of interferon and cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2002;22(10):1067-8. DOI: 10.1089/107999002760624305
- Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Van Damme J, Mantovani A. Chemokine receptors: interaction with HIV-1 and viral-encoded chemokines. *Pharmaceutica acta Helvetiae*. 2000;74(2-3):305-12. DOI: 10.1016/s0031-6865(99)00040-0
- Rotondi CF, Latrofa M, Chiovato L. Role of chemokines in thyroid cancer microenvironment: is CXCL8 the main player? *Frontiers in Endocrinology. (Lausanne)*. 2018; (9):314. DOI: 10.3389/fendo.2018.00314
- Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):492-520. DOI: 10.1210/er.2006-0044
- Bachelier F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, Combadiere C, Farber JM, Graham GJ, Horuk R, Sparre-Ulrich AH, Locati M, Luster AD, Mantovani A, Matsushima K, Murphy PM, Nibbs R, Nomiyama H, Power CA, Proudfoot AE, Rosenkilde MM, Rot A, Sozzani S, Thelen M, Yoshie O, Zlotnik A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacological Reviews*. 2013;11;66(1):1-79. DOI: 10.1124/pr.113.007724
- Tiberio L, Del Prete A, Schioppa T, Sozio F, Bosisio D, Sozzani S. Chemokine and chemotactic signals in dendritic cell migration. *Cellular and Molecular Immunology*. 2018;15(4):346-352. DOI: 10.1038/s41423-018-0005-3
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2020;(53):25-32. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
- Gebremeskel S, Schanin J, Coyle KM, Butuci M, Luu T, Brock EC, Xu A, Wong A, Leung J, Korver W, Morin RD, Schleimer RP, Bochner BS, Youngblood BA. Mast Cell and Eosinophil Activation Are Associated With COVID-19 and TLR-Mediated Viral Inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody. *Frontiers in Immunology*. 2021;10(12):650331. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650331
- Xu ZS, Shu T, Kang L, Wu D, Zhou X, Liao BW, Sun XL, Zhou X, Wang YY. Temporal profiling of plasma cytokines, chemokines and growth factors from mild, severe and fatal COVID-19 patients. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;19;5(1):100. DOI: 10.1038/s41392-020-0211-1
- Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, Wang F, Li G, Li Y, Xing L, Peng L, Yang M, Cao M, Zheng H, Wu W, Zou R, Li D, Xu Z, Wang H, Zhang M, Zhang Z, Gao GF, Jiang C, Liu L, Liu Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):119-127.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
- Zhang Y, Xu C, Agudelo Higuera NI, Bhattacharya R, Chakrabarty JH, Mukherjee P. Evaluation of I-TAC as a potential early plasma marker to differentiate between critical and non-critical COVID-19. *Cell Stress*. 2021; 21;6(1):6-16. DOI: 10.15698/cst2022.01.262
- Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей; версия 1 (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 02.03.2023. [Guidelines: features of clinical symptoms and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children; version 1 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 24.04.2020). Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Accessed March 02, 2023. (In Russian).] https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. N 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Ссылка активна на 02.03.2023. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №198n from March 19th 2020 «On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19». Accessed March 02, 2023. (In Russian)] <https://base.garant.ru/73769697/>
- Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком): учебное пособие. М. : Логосфера. 2022. 143 с. [Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language): a tutorial. 2022. 143 p. (In Russian)]
- Kalinina O, Golovkin A, Zaikova E, Aquino A, Bezrukikh V, Melnik O, Vasilieva E, Karonova T, Kudryavtsev I, Shlyakhto E. Cytokine Storm Signature in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;10;23(16):8879. DOI: 10.3390/ijms23168879

17. Guo L, Li N, Yang Z, Li H, Zheng H, Yang J, Chen Y, Zhao X, Mei J, Shi H, Worthen GS, Liu L. Role of CXCL5 in Regulating Chemotaxis of Innate and Adaptive Leukocytes in Infected Lungs Upon Pulmonary Influenza Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021;18:12:785457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.785457

18. Mei J, Liu Y, Dai N, Favara M, Greene T, Jeyaseelan S, Poncz M, Lee JS, Worthen GS. CXCL5 regulates chemokine scavenging and pulmonary host defense to bacterial infection. *Immunity*. 2010;23:33(1):106-17. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.009

19. Ozsurekci Y, Aykac K, Er AG, Halacli B, Arasli M, Oygur PD, Gürlevik S, Cura Yayla BC, Karakaya J, Alp A, Topeli A, Cengiz AB, Akova M, Ceyhan M. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(5):2828-2837. DOI: 10.1002/jmv.26683

20. Moratto D, Giacomelli M, Chiarini M, Savarè L, Saccani B, Motta M, Timpano S, Poli P, Paghera S, Imberti L, Cannizzo S, Quiros-Roldan E, Marchetti G, Badolato R. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. *European Journal of Immunology*. 2020;50(9):1412-1414. DOI: 10.1002/eji.202048724

21. Venkataraman A, Kumar NP, Hanna LE, Putlibai S, Karthick M, Rajamanikam A, Sadasivam K, Sundaram B, Babu S. Plasma biomarker profiling of PIMS-TS, COVID-19 and SARS-CoV2 seropositive children - a cross-sectional observational study from southern India. 2021;(66):103317. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103317

22. Lippi G, Henry BM. Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2020;1;113(7):511-512. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa137

23. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, Abbott DA, Donnelly HK, Donayre A, Goldberg IA, Klug ZM, Borkowski N, Lu Z, Kihshen H, Politanska Y, Sichizya L, Kang M, Shilatifard A, Qi C, Lomasney JW, Argento AC, Kruser JM, Malsin ES, Pickens CO, Smith SB, Walter JM, Pawlowski AE, Schneider D, Nannapaneni P, Abdala-Valencia H, Bharat A, Gottardi CJ, Budinger GRS, Misharin AV, Singer BD, Wunderink RG; NU SCRIPT Study Investigators. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia.

Nature. 2021;590(7847):635-641. DOI: 10.1038/s41586-020-03148-w

24. Soares-Schanoski A, Sauerwald N, Goforth CW, Periasamy S, Weir DL, Lizewski S, Lizewski R, Ge Y, Kuzmina NA, Nair VD, Vangeti S, Marjanovic N, Cappuccio A, Cheng WS, Mofsowitz S, Miller CM, Yu XB, George MC, Zaslavsky E, Bukreyev A, Troyanskaya OG, Sealfon SC, Letizia AG, Ramos I. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection Is Associated With Higher Levels of Serum IL-17C, Matrix Metalloproteinase 10 and Fibroblast Growth Factors Than Mild Symptomatic COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;5(13):821730. DOI: 10.3389/fimmu.2022.821730

25. Ngo B, Lapp SA, Siegel B, Patel V, Hussaini L, Bora S, Philbrook B, Weinschenk K, Wright L, Anderson EJ, Rostad CA, Gombolay GY. Cerebrospinal fluid cytokine, chemokine, and SARS-CoV-2 antibody profiles in children with neuropsychiatric symptoms associated with COVID-19. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;(55):103169. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103169

26. Önal P, Kılınç AA, Aygün FD, Aygün F, Durak C, Akkoç G, Ağbaş A, Elevation M, Çokuğraş H. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Coronavirus Disease 2019 in Children. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2022;3;68(2):fmac003. DOI: 10.1093/tropej/fmac003

Сведения об авторах

Переогодова Валентина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7-914-494-04-34; тел.: +7(3022)354324; e-mail: v.peregoedova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9684-2864>

Богомолова Ирина Кимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: bogomolova_ik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4668-6071>

Authors information

Valentina N. Peregoedova, Cand. of Med. Sci., Associate Professor at the Pediatrics Department of Dental and Medical Faculties, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorkogo Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7-914-494-04-34; +7(3022)354324; e-mail: v.peregoedova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9684-2864>

Irina K. Bogomolova, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of the Pediatrics Department of Dental and Medical Faculties, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorkogo Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: bogomolova_ik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4668-6071>

Дата поступления 03.03.2023

Дата рецензирования 03.05.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 03 March 2023

Revision Received 03 May 2023

Accepted 25 May 2023

© ГРИГОРЬЯН А. Ю., БЕЖИН А. И., ПАНКРУШЕВА Т. А., ЖИЛЯЕВА Л. В., МИШИНА Е. С., ЧЕКМАРЕВА М. С.

УДК 616-001.4-08-092.9

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-93-99

Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия

А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева, Л. В. Жилиева, Е. С. Мишина, М. С. Чекмарева

Курский государственный медицинский университет, Курск 305041, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить в сравнительном аспекте течение раневого процесса на модели гнойной раны при применении разработанного многокомпонентного раневого покрытия.

Материал и методы. Материалом для исследования послужило разработанное авторами и запатентованное (патент на изобретение 2603490) раневое покрытие в виде пленки, которое применяли для лечения на модели гнойной раны в опытной группе. В контрольной группе животных лечение проводили официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом. Предварительно официальный препарат и разработанное раневое покрытие были изучены на предмет спектра противомикробной и фунгицидной активности, а также была изучена местноанестезирующая активность разработанного покрытия в сравнении с лидокаиновой мазью. В последующем был выполнен эксперимент на 72 лабораторных крысах, разделенных на две равные группы, которым моделировали гнойную рану. Течение раневого процесса оценивали по внешнему состоянию раны, рассчитывали процент уменьшения площади ран, скорость заживления, уровень обсемененности ран, а также проводили подсчет клеточных элементов на микропрепаратах срезов ран (процентное содержание фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов), рассчитывали клеточный индекс и определяли уровень pH раневой поверхности.

Результаты. В опытной группе сокращение площади ран наступало быстрее по сравнению с контрольной группой, и к 15 суткам сократилась более чем на 98%, а в контрольной на 88,3%, максимальная скорость заживления приходилась на первые 5 суток эксперимента. В опытной группе достоверно быстрее происходило снижение обсемененности раны, и восстанавливались показатели pH раневой поверхности. Морфометрические показатели указывали на быстрый прирост фибробластов и снижение уровня гранулоцитов в опытной группе по сравнению с контрольной, различия были статистически достоверны. Преобладание пролиферативных процессов над воспалительными наступало достоверно раньше в опытной группе (клеточный индекс был более 1 уже на 3 сутки лечения).

Заключение. Комплексное изучение особенностей течения раневого процесса показало, что применение разработанного раневого покрытия благоприятно влияло на процесс заживления гнойной раны.

Ключевые слова: гнойная рана, раневой процесс, местное лечение ран, раневое покрытие, модель гнойной раны.

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

Для цитирования: Григорьян АЮ, Бежин АИ, Панкрушева ТА, Жилиева ЛВ, Мишина ЕС, Чекмарева МС. Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):93-99. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-93-99

Experimental evaluation of the features in the course of the wound process using an original wound dressing

A. Yu. Grigoryan, A. I. Bezhin, T. A. Pankrusheva, L. V. Zhilyaeva, E. S. Mishina, M. S. Chekmareva

Kursk State Medical University, Kursk 305041, Russian Federation

The aim of the research. To carry out a comparative study of the wound process on a purulent wound model using a developed multicomponent wound dressing.

Material and methods. The material for the study was a wound dressing in the form of a film developed by the authors and patented (patent for invention 2603490), which was used for treatment of a purulent wound model in the experimental group. In the control group of animals, the treatment was carried out with the official dioxomethyltetrahydropyrimidine ointment with chloramphenicol. Preliminarily, the official drug and the developed wound dressing were studied for the spectrum of antimicrobial and fungicidal activity, and the local anaesthetic activity of the developed dressing was studied in comparison with lidocaine ointment. Subsequently, an experiment was performed on 72 laboratory rats, divided into two equal groups, to which a purulent wound was modelled. The course of the wound process was assessed by the external state of the wound, the percentage of decrease in the of wound area, the rate of healing, the level of contamination of wounds were calculated, and cellular elements were counted on histological preparations of wound sections (percentage of fibroblasts, macrophages, lymphocytes and granulocytes), the cellular index was calculated and the level of pH of the wound surface was determined.

Results. In the experimental group, the reduction in the of wound area occurred faster compared to the control group, and by the fifteenth day it decreased by more than 98%, and by 88.3% in the control group, with the maximum healing rate on the first five days of the experiment. In the experimental group, the decrease in the contamination of the wound was significantly faster, and the pH values of the wound surface were restored. Morphometric parameters indicated a rapid increase in fibroblasts and a decrease in the level of granulocytes in the experimental group compared to the control group, the differences were statistically significant. The predominance of proliferative processes over inflammatory ones occurred significantly earlier in the experimental group (the cellular index was more than 1 as early as on the third day of treatment).

Conclusion. A comprehensive study of the features of the wound process has shown that the use of the developed wound dressing influenced the healing process of a purulent wound favourably.

Key words: purulent wound, wound process, local wound treatment, wound dressing, purulent wound model.

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

Citation: Grigoryan AYU, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Zhilyaeva LV, Mishina ES, Chekmareva MS. Experimental evaluation of the features in the course of the wound process using an original wound dressing. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):93-99. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-93-99

Введение

Известно, что частота поражения кожи и подлежащих тканей различной этиологии составляет в среднем 8,24%, а распространенность длительно незаживающих гнойных ран мягких тканей составляет 2,21 на 1000 населения. В то же время гнойно-некротическое воспаление встречается более чем в 45% случаях от общего числа кожных ран хирургического профиля, при этом инвалидизация и летальность составляет от 25% до 50% [1, 2, 3].

По мнению многих авторов, при наличии в распоряжении у врача различных инновационных методов для оказания местного физического и механического влияния на гнойно-воспалительный процесс, терапия ран с применением перевязочных средств является важной задачей, особенно на этапе амбулаторного лечения [3, 4, 5].

Многолетний опыт изучения и применения антибиотиков не смог предотвратить рост удельного веса локального воспаления кожи и мягких тканей, не уменьшил сроки терапии при гнойных ранах. Напротив, повсеместное, а порой, и бесконтрольное применение антибиотиков привело к возникновению патогенной микрофлоры со множественной антибиотикорезистентностью [6, 7].

Распространение резистентных штаммов микроорганизмов в стационарах приводит к внутригоспитальному инфицированию с развитием тяжелых осложнений. В настоящее время такие микроорганизмы как *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* отличаются полирезистентностью к антибактериальным препаратам, в том числе и из группы резерва [8, 9].

В связи с этим целью исследования явилось изучение в сравнительном аспекте течения раневого процесса на модели гнойной раны при применении разработанного многокомпонентного раневого покрытия.

Материал и методы

В качестве материала для настоящего исследования послужило раневое покрытие (пленка), которая была разработана авторами (патент на изобретение РФ номер 2603490) и включала в свой состав следующие компоненты: бензалкония хлорид - 0,02 г; метронидазол - 1,0 г; лидокаина гидрохлорид - 2,0 г; глицерин - 1,0 г; диметилсульфоксид - 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы - 1,75 г; вода очищенная - 93,23 г. Данным раневым покрытием проводили лечение в опытной группе. В контрольной группе лечение проводили официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом (коммерческое название «Левомеколь», АО «Нижфарм»).

Эксперимент был выполнен на 72 крысах породы «Вистар», массой 180-200г, разделенных на 2 равнозначные группы, которым моделировали гнойную рану, а также для определения местноанестезирующей активности эксперимент был проведен на половозрелых кроликах породы «Шиншилла» (по 20 измерений). Исследование было одобрено и выполнялось под наблюдением регионального этического комитета

при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол №2 от 05.11.2013г.). Лабораторные животные содержались в виварии экспериментально-биологической клиники, а эксперимент был выполнен в условиях лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии при НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г. Курск).

Воспалительный процесс (гнойную рану) вызывали в соответствии с методикой П.И. Толстых, которая заключалась в иссечении участка кожи с подлежащей клетчаткой размером 16x16 мм в области спины экспериментального животного. Рану контаминировали взвесью суточной культуры *Staphylococcus aureus* 5921, содержащей 1 млрд. на 1 мл микробных тел, после чего рану ушивали. Через 48 часов после проведенной процедуры у экспериментальных животных раскрывали рану, удаляли гной и начинали лечение, с этого момента вели отсчет суткам эксперимента.

Измерение диапазона антибактериальной и фунгицидной активности исследуемых в данном эксперименте раневых покрытий проводили по стандартной диско-диффузной методике на плотных питательных средах в отношении тест-штаммов *S. aureus* ATCC 6538-P, *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653.

С целью выявления возможности разработанного раневого покрытия проявлять локальный обезболивающий эффект применяли метод Ренье, при котором раневое покрытие вносили в конъюнктивальный мешок глаза кролика и смачивали 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для перехода покрытия в гелеобразное состояние. В данном исследовании в качестве контрольного средства использовали 2% лидокаиновую мазь, в связи с тем, что мазь «Левомеколь» не содержит в своем составе анестетик. Первое измерение проводили в течение 1 минуты и повторяли каждые 5 минут, вплоть до 105 минуты опыта. Отсутствие смыкания век в течение одной минуты при ста прикосновениях расценивали, как признак полной анестезии. Таким образом, максимальный показатель индекса Ренье мог составить 1900, а минимальный – 19. В соответствии с результатами, полученными в ходе данного метода исследования, фиксировали начало, продолжительность полной анестезии, общую длительность обезболивания.

Динамике раневого процесса давали оценку по клиническим изменениям в ране, планиметрическим и микробиологическим показателям, проводили морфометрию клеточных элементов в ране с последующим расчетом клеточного индекса, а так же измеряли уровень pH на поверхности раны. Измерения проводили на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки от начала лечения.

При ежедневном обзоре раны протоколировали сроки ее полного очищения, исчезновение отека тканей вокруг раневого дефекта, а также появления грануляций и краевой эпителизации.

С целью математической объективизации изменения размеров раны, в связи с протекающими процессами эпителизации раны, измеряли ее площадь и

оценивали динамику планиметрических показателей, используя метод Л.Н. Поповой. В каждой экспериментальной группе рассчитывали: процент уменьшения площади ран (ПУП) и скорость заживления (СЗ) по формулам: $ПУП = ((\text{исходная площадь раны} - \text{площадь раны на момент измерения}) / \text{исходная площадь раны}) \times 100$; $СЗ = (ПУП_{\text{от исходной на момент измерения}} - ПУП_{\text{при предыдущем измерении}}) / \text{количество дней между измерениями}$.

Динамику обсемененности раневой поверхности в расчете на 1 грамм ткани производили следующим образом: иссеченный фрагмент раны взвешивали и высчитывали коэффициент пересчета на 1 грамм ткани, после чего изготавливали суспензированный раствор на основе 0,9% натрия хлорида из расчета 1:10. Затем производили десятикратные разведения полученной суспензии до 10^{-3} или более в случае необходимости. В последующем по 0,1 мл суспензии из каждого разведения засеивали на плотной питательной среде (агар). Посевы, после выдержки в течение 20 часов в термостате (37 ± 1) °С, сутки хранили при температуре 22-24°С, затем проводили подсчет выросших изолированных колоний на образцах, где их число было не более 300. Численность микроорганизмов на 1 грамм ткани рассчитывали по формуле: $N = n \times 10 \times 10$ (или 100, или 1000) $\times K$; где N – количество микроорганизмов в 1 г биоптата, n – количество микроорганизмов, выросших на плотной питательной среде, 10 – пересчет на 1 грамм суспензии, 10, 100 или 1000 – разведение материала, засеянного на питательную среду, с которой ведут подсчет колоний, K – коэффициент пересчета навески на 1 грамм ткани раны.

На основании микроскопии гистологических препаратов ран было проведено морфометрическое исследование, подсчет клеточного компонента (гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов) проводился на 100 клеток в 10 непересекающихся полях зрения на увеличении $\times 400$, полученные данные были выражены в условных единицах (усл. ед.). С целью математической объективизации морфометрического исследования был проведен расчет клеточного индекса (КИ), который выражали формулой: $КИ = (\text{макрофаги} + \text{фибробласты}) / (\text{гранулоциты} + \text{лимфоциты})$.

Клетки, находящиеся в числителе, отражали репаративные процессы, а в знаменателе – проявление воспалительной реакции. При значении $КИ < 1$ давали

заключение о превалировании воспалительных изменений, которые характерны для течения первой фазы раневого процесса, при значении $КИ > 1$ давали заключение о превосходстве пролиферативных процессов над воспалительными изменениями, что характерно для течения второй фазы раневого процесса.

Также проводили рН-метрию раневой поверхности, с целью оценки уровня кислотности, исследование проводили с применением рН метра РН 98110 «Kelilong» (Китай).

Статистический анализ был выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 13.0. Так как в данном исследовании проводился анализ результатов малых выборок (от 6 до 36 наблюдений) проверка гипотезы о нормальном распределении изучаемых признаков не проводилась, распределение считали отличным от нормального, в связи с этим применяли методы непараметрической статистики, полученные данные выражали в виде медианы, 25 и 75 перцентиля ($Me(25;75)$), U критерий Манна-Уитни применяли для определения статистически значимых различий между сопоставляемыми группами. Критический уровень значимости статистических различий принимали при $p < 0,05$. Кроме того, был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента r-Спирмена, корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования спектра противомикробного и фунгицидного действия в отношении тест-штаммов *S. aureus* ATCC 6538-P, *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653 отражена в таблице 1.

Разработанное раневое покрытие показало широкий спектр противомикробной и фунгицидной активности в отношении всех изучаемых в рамках данного исследования тест-штаммов, причем в отношении *S. aureus*, *B. cereus* и *C. albicans* зоны задержки роста статистически значимо превосходили показатели мази Левомеколь, а в отношении *P. aeruginosa* наблюдалась обратная картина, в отношении *E. coli* и *P. vulgaris* статистически значимых различий не выявлено.

С целью изучения возможностей разработанного раневого покрытия проявлять локальный анестезирующий эффект применяли метод Ренье, результаты представлены в таблице 2. В связи с тем, что исполь-

Таблица 1

Зоны задержки роста исследуемых тест-штаммов (мм, $Me(25;75)$, $n=6$)

Table 1

Zones of growth inhibition of the test strains under study (mm, $Me(25;75)$, $n=6$)

Исследуемые тест-штаммы	Группа		U критерий Манна-Уитни
	Контрольная	Опытная	
<i>S. aureus</i>	30 (29,3; 30,8)	33 (32; 34)	$p=0,009$
<i>B. cereus</i>	22 (20,5; 22,8)	30 (27; 32)	$p=0,002$
<i>E. coli</i>	26,5 (26; 27,8)	26,5 (23; 28)	$p=0,818$
<i>P. vulgaris</i>	26 (25,3; 26,8)	32,5 (25; 33)	$p=0,240$
<i>P. aeruginosa</i>	27 (24,8; 27,8)	19 (19; 20)	$p=0,002$
<i>C. albicans</i>	11,5 (11; 12,8)	33,5 (33; 34)	$p=0,002$

зованный нами официальный препарат для сравнения не обладает местноанестезирующим действием, в качестве контрольного средства в данном исследовании была применена 2% лидокаиновая мазь.

При анализе показателей местноанестезирующей активности выявлено, что по времени наступления анестезии статистически значимых различий не было, а по остальным трем параметрам показатели опытной группы статистически значимо превосходили контрольную группу.

В эксперименте *in vivo* при осмотре раневого дефекта было выявлено, что статистически значимых отличий между группами не выявлено, так исчезновение перифокального отека в опытной группе происходило на 7 (6; 8) сутки, а в контрольной – на 8 (7; 8), очищение раны в опытной группе наступало на 8 (8; 9) сутки, а в контрольной – на 9 (8; 9), появление грануляций в опытной группе наблюдалось на 8 (7; 8) сутки, а в контрольной – на 8 (7,5; 9), начало краевой эпителизации в опытной группе наблюдалось на 9 (9; 10) сутки, а в контрольной – на 10 (9; 10).

Динамика планиметрических показателей представлена в таблице 3, из данных которой следует, что площадь ран в экспериментальных группах на 1 сутки находилась в пределах 250 мм². В ходе проводимой терапии наблюдали планомерное сокращение величины раневого дефекта и, соответственно этому, возрастание показателя ПУП ран. В сравниваемых группах между показателями площади ран и ПУП наблюдались статистически значимые различия на протяжении всего срока эксперимента в пользу опытной группы, что в разные периоды наблюдения составляло от 1,3 раза (на 3 сутки) до 6,4 раза (на 15 сутки).

Показатели скорости заживления (%/сутки) в исследуемых группах были следующие: на 1-3 сутки в опытной группе 19,3 (17,9; 20,9), в контрольной - 10,4 (9,2; 11,4), на 3-5 сутки 12,7 (8,8; 14,1) и 12,6 (10,5; 14), на 5-8 сутки 5,5 (4,9; 6,8) и 4,9 (3,3; 5,3), на 8-10 сутки 5 (3,7; 6,1) и 10,1 (8,7; 11,2), а на 10-15 сутки 1,6 (1,4; 1,7) и 2 (2; 2,2), соответственно. Отмечено, что максимальная СЗ в опытной группе была на отрезке 1-3 сутки (отличие от контрольной статистически значимо, $p=0,000001$), так же отмечены статистически значимые различия между группами на 8-10 сутки.

Обсемененность ран на первые сутки в опытной группе составляла 14,1 (13,9; 14,2) $\times 10^7$ КОЕ/г, а в контрольной - 14,4 (13,9; 15,3) $\times 10^7$ КОЕ/г, статистически значимых различий на первые сутки между группами не выявлено. В ходе терапии наблюдали снижение уровня обсемененности раневой поверхности во всех экспериментальных группах, так на 8 сутки было зафиксировано наличие статистически значимого отличия между группами (опытная 0,9 (0,9; 1,1) $\times 10^5$ КОЕ/г, контрольная 1,4 (1,2; 1,7) $\times 10^5$ КОЕ/г, $p=0,004$). На 10 сутки наблюдения уровень микробной контаминации ран в опытной группе уменьшился в 2251 раз, а в контрольной группе - в 1991 раз, что говорило о позитивном ранозаживляющем действии разработанного раневого покрытия при влиянии на гнойно-воспалительный процесс мягких тканей.

При проведении корреляционного анализа между площадью ран и уровнем обсемененности ран была зафиксирована положительная (прямая) корреляционная связь, которая составила в опытной группе $r=0,967$ ($p<0,001$)

Таблица 2

Результаты местноанестезирующей активности по методу Ренье, Me(25;75), n=20

Table 2

The results of local anesthetic activity according to the Rainier method, Me(25;75), n=20

Исследуемый состав	Группа		U критерий Манна-Уитни
	Контрольная	Опытная	
время наступления анестезии, секунд	60,5 (60; 61)	60 (59; 61)	$p=0,302$
индекс Ренье, условные Единицы	1044 (954; 1169)	1278 (1049; 1378,5)	$p=0,007$
длительность полной анестезии, минут	45 (40; 50)	60 (55; 67,5)	$p<0,001$
длительность общей анестезии, минут	72,5 (65; 80)	100 (85; 105)	$p<0,001$

Таблица 3

Результат изменения площади (S) ран (мм²) и ПУП ран (%), Me (25;75)

Table 3

The result of the change in the area (S) of wounds (mm²) and the percentage of reduction in the area of wounds (%), Me (25; 75)

Группа	Показатель	1 сутки (n=36)	3 сутки (n=30)	5 сутки (n=24)	8 сутки (n=18)	10 сутки (n=12)	15 сутки (n=6)
Опытная	S раны	250 (249; 250)	153,5 (145; 160)	91 (86,5; 95)	48,5 (44; 56)	22,5 (20; 25,5)	4,5 (4; 5)
	ПУП	-	38,7 (36; 41,8)	63,5 (62; 65,4)	80,6 (77,7; 82,4)	91 (89,8; 92)	98,2 (98; 98,4)
Контрольная	S раны	250 (250; 253)	200 (196; 205)	138,5 (131,5; 142,8)	103 (100; 108)	57 (49,5; 60)	29 (28; 31)
	U критерий Манна-Уитни	$p=0,668$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,000003$	$p=0,004$
	ПУП	-	20,9 (18; 22)	44,8 (42,9; 47,8)	59,2 (56,8; 60,2)	77,1 (76; 80,1)	88,3 (87,6; 88,8)
	U критерий Манна-Уитни	-	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,000003$	$p=0,004$

Результаты рН-метрии ран, Ме (25;75)

Table 4

The results of wound pH evaluation, Me (25; 75)

Группа	1 сутки (n=36)	3 сутки (n=30)	5 сутки (n=24)	8 сутки (n=18)	10 сутки (n=12)	15 сутки (n=6)
Опытная	8 (7,79; 8,03)	7,03 (6,87; 7,11)	6,56 (6,41; 6,73)	6,22 (6,15; 6,31)	6 (5,88; 6,08)	5,77 (5,74; 5,8)
Контрольная	7,9 (7,85; 8,1)	7,3 (7,14; 7,39)	7,01 (6,69; 7,12)	6,6 (6,45; 6,8)	6,22 (6,15; 6,34)	6,01 (6; 6,16)
U критерий Манна-Уитни	p=0,933	p=0,00002	p=0,00006	p=0,000007	p=0,000003	p=0,030

Развитие раневого процесса контролировали с применением метода рН-метрии ран (табл. 4). В ходе эксперимента было обнаружено, что показатель рН не-вредимой кожи крыс составлял 5,4 (5,2; 5,9). Показатели рН-метрии ран свидетельствовали о том, что на 1 сутки среда ран была слабощелочной, подобная среда благоприятна для размножения микроорганизмов, в дальнейшем в процессе лечения происходило снижение рН в кислую сторону, что благоприятно влияло на процесс заживления. При сравнении рН ран в группах было выявлено, что статистически значимые различия между группами наблюдались на протяжении всего срока эксперимента и к 15 суткам в опытной группе рН достигало значений неповрежденной кожи.

Кроме того в обеих группах была выявлена положительная (прямая) корреляционная взаимосвязи между значением рН и площадью ран, скоростью заживления и уровнем микробной обсемененности ран (в опытной группе $r=0,946$ при $p<0,001$, $r=0,859$ при $p<0,001$, $r=0,944$ при $p<0,001$, соответственно; в контрольной группе $r=0,847$ при $p<0,001$, $r=0,337$ при

$p=0,003$, $r=0,899$ при $p<0,001$, соответственно).

Морфометрические показатели клеточных элементов микропрепаратов ран в обеих группах имели тенденцию к сокращению количества гранулоцитов и увеличению количества фибробластов (рис.), данные различия были статистически значимы между сравниваемыми группами на протяжении всего срока наблюдения, количество фибробластов статистически значимо быстрее нарастало, а количество гранулоцитов быстрее снижалось в опытной группе. Статистически значимые различия по уровню лимфоцитов и макрофагов между сравниваемыми группами наблюдалось лишь на 10 сутки. В опытной группе на 8 сутки происходило уменьшение количества макрофагов относительно лимфоцитов, а в контрольной группе выравнивание их количества происходило на 10 сутки наблюдения.

Так же была выявлена отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь между уровнем фибробластов и показателями рН ран (в опытной группе $r=-0,937$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,860$ при $p<0,001$), уровнем обсемененности ран (в опытной груп-

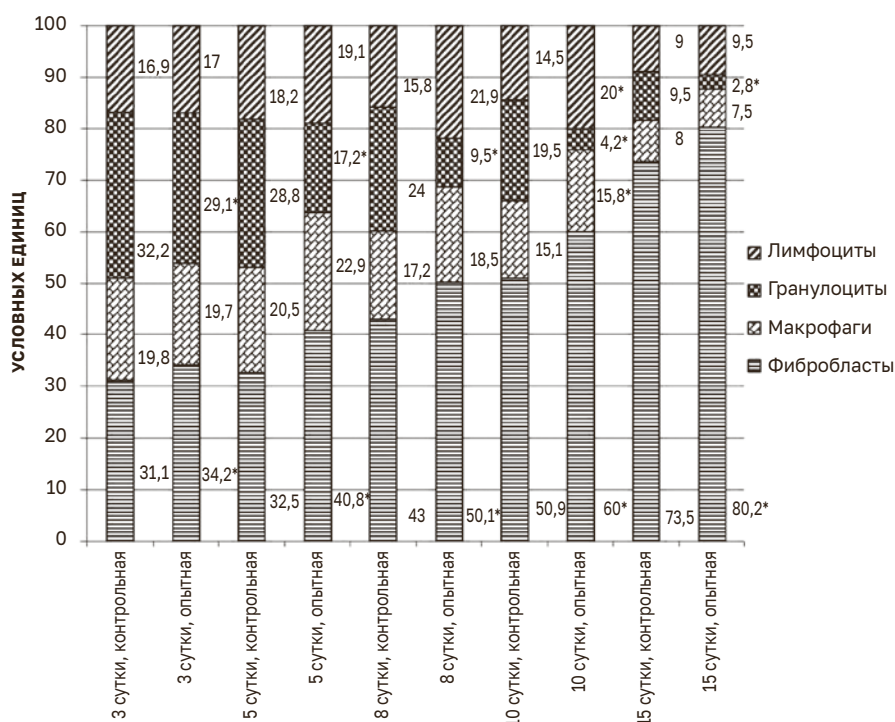


Рисунок. Динамика клеточного состава ран в группах.

Примечание: * $p<0,05$ при сопоставлении опытной и контрольной групп.

Figure. The dynamics of the cellular composition of wounds in groups.

Note: * $p<0.05$ when comparing the experimental and control groups.

пе $r = -0,929$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,902$ при $p < 0,001$), скорости заживления (в опытной группе $r = -0,887$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,520$ при $p = 0,0002$), площади ран (в опытной группе $r = -0,959$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,895$ при $p < 0,001$).

Показатели клеточного индекса в группах статистически значимо отличались на всех сроках наблюдения в пользу опытной группы, где уже на 3 сутки КИ составлял 1,15 (1,13; 1,22), различия с контрольной группой статистически значимы ($p = 0,009$), а в контрольной группе переход КИ через 1 происходил на 5 сутки наблюдения и составлял 1,12 (1,09; 1,15). На 10 сутки наблюдения КИ в опытной группе составлял 3,17 (2,7; 3,55), а в контрольной группе 1,83 (1,77; 1,94), различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Кроме того при проведении корреляционного анализа было выявлено, что КИ находился в отрицательной (обратной) корреляционной взаимосвязи с показателями рН ран (в опытной группе $r = -0,922$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,879$ при $p < 0,001$), уровнем обсемененности ран (в опытной группе $r = 0,933$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,910$ при $p < 0,001$), скорости заживления (в опытной группе $r = -0,873$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,476$ при $p = 0,001$), площади ран (в опытной группе $r = -0,952$ при $p < 0,001$, в контрольной группе $r = -0,909$ при $p < 0,001$).

Механизм действия бензалкония хлорида заключается в том, что представляя собой, четвертичное аммониевое соединение он уменьшает поверхностное натяжение на границе раздела двух сред. Впоследствии отрицательно заряженные частицы притягиваются к нему, к таковым относятся и микроорганизмы, что ведет к нарушению целостности мембран клеток, денатурации внутриклеточных белков, а также к расстройству процессов обмена веществ в клетках, приводя к выходу жизненно важных элементов в межклеточное пространство, что и ведет к элиминации микроорганизмов [10]. Известно, что раствор с бензалкония хлоридом, значительно уменьшает критическую концентрацию мицеллообразования, что способствует проявлению значительной поверхностной активности при низких концентрациях и обеспечивает тесный контакт препарата с биологическими объектами за счет более производительного смачивания и растекания. Чаще всего бензалкония хлорид применяется в качестве консерванта глазных капель, однако его широкое использование в практической офтальмологии показало и негативные стороны, так было отмечено неблагоприятное воздействие бензалкония хлорида на роговицу и конъюнктиву глаз [10]. В исследованиях Я.Л. Бутрина с соавт. [11] был апробирован биодеградируемый гидрогель «Аргакол», в состав которого входит бензалкония хлорид в комплексе с диоксидином и повидарголом, в клиническом исследовании при использовании гидрогеля «Аргакол» у пострадавших с глубокими ожогами лица авторы отмечали сокращение сроков формирования грануляций перед аутодермопластикой в отличие от контрольной группы (крем сульфадиазина серебра

1%), так же отмечали статистически значимое снижение обсемененности ран в сравнении с контролем.

Обнаружено, что бензалкония хлорид, иммобилизованный на основе, которая состоит преимущественно из комплекса макрогенов, демонстрирует отчетливо выраженную противомикробную активность, не только к патогенным бактериям, но и грибам рода *Candida*, что так же было отражено в наших исследованиях, так в исследованиях Н.И. Безусовой [12] продемонстрирована выраженная противомикробная активность схожих лекарственных препаратов касательно различных штаммов микроорганизмов, что интерпретируется весьма высоким высвобождением бензалкония хлорида из основы, на которой последний был иммобилизован, а также его сильным бактерицидным эффектом, что соответствует полученным в ходе настоящего эксперимента данным при сочетании бензалкония хлорида с метронидазолом.

Заключение

В настоящем исследовании было показано, что разработанное и запатентованное нами раневое покрытие показало высокую степень противомикробной, фунгицидной и местноанестезирующей активности. Было выявлено, что данное раневое покрытие имеет выраженную антибактериальную активность в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов, но в меньшей степени в отношении *P. aeruginosa*. Разработанное нами раневое покрытие в ходе эксперимента *in vivo* на модели гнойной раны оказало положительное влияние на течение раневого процесса и способствовало скорейшему угасанию клинических признаков воспаления, уменьшению площади раневой поверхности более чем на 90% уже к 10 суткам лечения, снижению обсемененности ран более чем в 2200 раз, быстрому приросту фибробластов по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанное раневое покрытие для дальнейшего доклинического исследования в аспекте местного лечения при гнойно-воспалительных процессах кожи и мягких тканей.

Литература / References

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Car J, Järbrink K, Upton Z, Schmidtchen A. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;(29):8-15. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005
2. Курлаев ПП, Гриценко ВА, Белозерцева ЮП. Предикторы неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими осложнениями нейропатической и нейроишемической форм синдрома диабетической стопы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(4):4-10. [Kurlaev PP, Gritsenko VA, Belozertseva YuP. Predictors of unfavorable course of wound process in postoperative period in patients with purulent-necrotic complications of neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and His Health*. 2020;(4):4-10. (In Russian)] DOI: 10.21626/vestnik/2020-4/01

3. Каторкин СЕ, Быстров СА, Лисин ОЕ, Розанова АА, Безбородов АИ. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Амбулаторная хирургия*. 2019;(1-2):146-152. [Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treatment of purulent wounds. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;(1-2):146-152. (In Russian)] DOI:10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152

4. Остроушко АП, Глухов АА, Андреев АА, Маркин ДА, Лаптиёва АЮ. Физико-химические основы инновационных методов и технологий в лечении ран мягких тканей. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2021;(4(41)):64-72. [Ostroushko AP, Glukhov AA, Andreev AA, Markin DA, Laptiyova AYU. Physical and chemical bases of innovative methods and technologies in the treatment of soft tissue wounds. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2021;(4(41)):64-72. (In Russian)]

5. Архипов ДВ, Андреев АА, Атыкшин ДА, Глухов АА, Остроушко АП. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(1):41-45. [Arkhipov DV, Andreev AA, Atyakshin DA, Glukhov AA, Ostroushko AP. Inkjet Oxygen-Sorption Treatment in Local Treatment Purulent Soft Tissue Wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13(1):41-45. (In Russian)] DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45

6. Морозов АМ, Сергеев АН, Кадыков ВА, Аскеров ЭМ, Жуков СВ, Минакова ЮЕ, Морозова АД, Беляк МА. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):43-50. [Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, Zhukov SV, Minakova JuE, Morozova AD, Belyak MA. Development of antibiotic resistance in the aspect of outpatient services. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(5):43-50. (In Russian)] DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50.

7. Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):341-354. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):341-354. (In Russian)] DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782

8. Морозов АМ, Сергеев АН, Жуков СВ, Морозова АД, Муравлянцева ММ, Соболев ЕА. Золотистый стафилококк и его роль в развитии инфекции области хирургического вмешательства. *Врач*. 2022;33(10):33-36. [Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, Morozova AD, Muravlyantseva MM, Sobol EA. Staphylococcus aureus and its role in the development of surgical site infection. *Vrach (The Doctor)*. 2022;33(10):33-36. (In Russian)] DOI: 10.29296/25877305-2022-10-05

9. Hatlen TJ, Miller LG. Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(1):81-105. DOI: 10.1016/j.idc.2020.10.003

10. Суббот АМ, Нестерова ТВ, Габашвили АН, Егорова ГБ, Аверич ВВ. Цитотоксичность бензалкония хлорида в составе антиглаукомного препарата в эксперименте на культуре клеток лимба роговицы и возможности ее снижения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(7):33-37. [Subbot AM, Nesterova TV, Gabashvili AN, Egorova GB, Averich VV. Experimental study of the cytotoxicity of benzalkonium chloride as a component of the

antiglaucoma preparation on the culture of corneal limbal cells and the possibility of cytotoxicity reduction. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019;82(7):33-37. (In Russian)] DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-33-37

11. Бутрин ЯЛ, Чмырёв ИВ. Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017;(3(59)):56-62. [Butrin YaL, Chmyrev IV. The comparative characteristics of different methods of treatment of deep burns of the face. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(3(59)):56-62. (In Russian)]

12. Безусова НИ, Цунтимагомедова ПН, Климкина ЕА. Изучение современной номенклатуры мазей для лечения ран и ожогов. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(S1-1):43-44. [Bezusova NI, Tsuntimagomedova PN, Klimkina EA. The study of the modern nomenclature of ointments for treatment of wounds and burns. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(S1-1):43-44. (In Russian)]

Сведения об авторах

Григорьян Арсен Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(920)2675197; e-mail: grigorjanau@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-5039-5384

Бежин Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(910)3100604; e-mail: bezhinai@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3776-9449

Панкрушева Татьяна Александровна, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(910)7408174; e-mail: pankrushevata@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-1693-1892

Жилыева Людмила Владимировна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(915)5128276; e-mail: zhilyaeva@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-0390-4155

Мишина Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(906)6896589; e-mail: mishinaes@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3835-0594

Чекмарева Марина Семеновна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(910)2725327; e-mail: chekmarevams@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0001-5519-3709

Author information

Arсен Yu. Grigoryan, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(920)2675197; e-mail: grigorjanau@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-5039-5384

Alexander I. Bezhin, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)3100604; e-mail: bezhinai@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3776-9449

Tatyana A. Pankrusheva, Dr.Pharm.Sci., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)7408174; e-mail: pankrushevata@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-1693-1892

Lyudmila V. Zhilyaeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(915)5128276; e-mail: zhilyaeva@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-0390-4155

Ekaterina S. Mishina, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(906)6896589; e-mail: mishinaes@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3835-0594

Marina S. Chekmareva, Cand.Pharm.Sci., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)2725327; e-mail: chekmarevams@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0001-5519-3709

Дата поступления 26.12.2022

Дата рецензирования 13.05.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 26 December 2022

Revision Received 13 May 2023

Accepted 25 May 2023



Случаи из практики / Cases from practice

© ШНЯКИН П. Г., РУДЕНКО П. Г., БОТОВ А. В., МИЛЕХИНА И. Е., УСАТОВА И. С., ПУТИЛИН А. В.

УДК 616.13-007.64, 616.126.1

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-100-106

Опыт ведения пациентов с бактериальными церебральными аневризмами на фоне инфекционного эндокардита

П. Г. Шнякин^{1,2}, П. Г. Руденко^{1,2}, А. В. Ботов^{1,2}, И. Е. Милехина^{1,2}, И. С. Усатова^{1,2}, А. В. Путилин¹

¹Краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Бактериальные церебральные аневризмы - грозное осложнение инфекционного эндокардита, их разрыв сопровождается высокой летальностью. Лечение данной патологии в остром периоде кровоизлияния представляет сложную задачу. В настоящее время отсутствуют стандарты и клинические рекомендации по ведению таких пациентов, а современные публикации представлены только анализом отдельных серий наблюдений. В статье представлен опыт лечения 10 пациентов с бактериальными аневризмами в остром и подостром периодах инфекционного эндокардита. 6 пациентам проведено микрохирургическое, а 1 — рентгенэндоваскулярное выключение аневризмы. Во всех случаях аневризма выключалась вместе с несущим сосудом. Ни в одном наблюдении после операции не отмечалось появления (нарастания) неврологического дефицита или формирования зон ишемии в области хирургии. В связи с этим деструктивные вмешательства при дистальной локализации бактериальных аневризм являются безопасным методом лечения в большинстве случаев.

Ключевые слова: бактериальная аневризма, инфекционная аневризма, микотическая аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, инфекционный эндокардит.

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

Для цитирования: Шнякин ПГ, Руденко ПГ, Ботов АВ, Милехина ИЕ, Усатова ИС, Путилин АВ. Опыт ведения пациентов с бактериальными церебральными аневризмами на фоне инфекционного эндокардита. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):100-106. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-100-106

Experience in management of patients with bacterial cerebral aneurysm against the background of infectious endocarditis

P. G. Shnyakin^{1,2}, P. G. Rudenko^{1,2}, A. V. Botov^{1,2}, I. E. Milehina^{1,2}, I. S. Usatova^{1,2}, A. V. Putilin¹

¹Krasnoyarsk Regional Hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Bacterial cerebral aneurysms are a formidable complication of infective endocarditis, their rupture is accompanied by high mortality. Treatment of this pathology in the acute period of haemorrhage is a difficult task. Currently, there are no standards and clinical guidelines for the management of such patients, and modern publications are presented only by the analysis of individual series of observations. The article presents the experience of treating 10 patients with bacterial aneurysms in the acute and sub-acute periods of infective endocarditis. A total of 6 patients underwent microsurgical, and 1 was subject to X-ray endovascular exclusion of the aneurysm. In all cases, the aneurysm was excluded together with the carrier vessel. None of the observations after the operation showed the appearance (increase) of neurological deficit or formation of ischemic zones in the surgical area. In this regard, destructive interventions in the distal localisation of bacterial aneurysms are a safe method of treatment in most cases.

Key words: bacterial aneurysm, infectious aneurysm, mycotic aneurysm, subarachnoid haemorrhage, stroke, infective endocarditis.

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

Citation: Shnyakin PG, Rudenko PG, Botov AV, Milehina IE, Usatova IS, Putilin AV. Experience in management of patients with bacterial cerebral aneurysm against the background of infectious endocarditis. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):100-106. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-100-106

Введение

В 1885 году Уильям Ослер первым установил возможность формирования аневризм на фоне воспаления стенки артерии и назвал такие аневризмы «микотическими». Этот термин прочно вошел в обиход неврологов и нейрохирургов, однако данное определение все же подразумевают грибковое поражение, в то время как с современных позиций церебральный артериит наиболее часто вызывают бактерии. Следовательно, более верно называть такие аневризмы

«бактериальными» или «инфекционными». Грибковое же поражение стенки церебральной артерии, по данным А. Alawieh et al. (2018) составляет только 13,2% от всех инфекционных аневризм и в большинстве случаев встречается у пациентов с иммуносупрессивными состояниями.

В общей структуре церебральных аневризм бактериальные встречаются достаточно редко, в пределах 0,5-6,5% [2,3,6]. По своей сути они являются «эмболическими», поскольку связаны с заносом

инфекционных эмболов в *vasa vasorum* дистальных ветвей мозговых артерий, что способствует развитию артериита, ослабляющего способность сосудистой стенки противостоять артериальному давлению, и запускает процесс аневризмообразования [1]. Формирование данной патологии возможно при менингитах, абсцессах, синуситах и остеомиелитах, однако, по данным современной литературы, до 70% случаев приходится на инфекционный эндокардит [1,3,9].

По мнению ряда авторов, бактериальные аневризмы образуются в острый и подострый периоды инфекционного эндокардита у 5-10% пациентов, а их разрыв сопровождается 40-80% летальностью [1, 2, 3, 8, 9].

В отличие от бифуркационно-гемодинамических аневризм, бактериальные в короткие сроки могут значительно увеличиваться в размерах и склонны к разрывам [3]. По данным S. John et al. (2016) риск аневризмообразования возникает уже через 24 часа после развития воспаления в стенке артерии.

В остром периоде инфекционного эндокардита, особенно при тяжёлом течении, рекомендуется консервативное ведение пациентов с бактериальными аневризмами без разрыва, путем длительного назначения антибактериальных препаратов (4-6 недель) под динамическим ангиографическим контролем. На этом фоне аневризмы могут значительно уменьшаться в размерах или даже полностью исчезать [1,4].

Особую сложность представляют пациенты с разорвавшимися бактериальными аневризмами в остром периоде инфекционного эндокардита, когда на фоне общего тяжёлого состояния, нередко с явлениями сердечной недостаточности и выраженным системным воспалительным процессом, необходимо проводить оперативное лечение.

Хирургия этих аневризм имеет свои особенности, отличные от более знакомых нейрохирургам бифуркационно-гемодинамических. Во-первых, почти всегда, это аневризмы дистальных, нередко корковых ветвей мозговых артерий, что приводит к нестандартным хирургическим доступам, отличным от подходов к аневризмам проксимальных сегментов Виллизиевого круга, и сложностям их интраоперационного поиска, в чем существенную помощь оказывает нейронавигация. Во-вторых, бактериальные аневризмы часто не имеют четко оформленной шейки и являются фузиформными, что затрудняет проведение реконструктивного выключения с сохранением несущей артерии, как при открытой хирургии, так и при рентгенэндоваскулярных вмешательствах.

В данной статье мы анализируем собственный опыт хирургического лечения пациентов с бактериальными аневризмами у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материал и методы

За период 2016-2021г на базе регионального сосудистого центра КГБУЗ ККБ пролечено 10 пациентов с бактериальными аневризмами на фоне инфекционного эндокардита. Диагноз выставлялся на основании наличия у пациента инфекционного эндокардита (в остром или подостром периодах) и аневризм дистальной локализации вне зон бифуркаций церебральных артерий.

Хирургическое вмешательство выполнено 7 пациентам, остальные лечились консервативно из-за тяжести состояния.

Оценивались пол, возраст пациентов, локализация аневризм, их размеры, выраженность субарахноидального кровоизлияния по шкале Fisher и тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess. Исход лечения оценивался по шкале Рэнкин.

Результаты и обсуждение

Возраст больных колебался от 23 до 78 лет, средних – $40,6 \pm 10,2$ года, что соответствует данным литературы о наиболее частой встречаемости этой патологии в 30-50 лет [3,7,8].

Среди пациентов с бактериальными аневризмами было 7 мужчин и 3 женщины. Такое распределение обусловлено в первую очередь тем, что инфекционный эндокардит в 1,5-3 раза чаще встречается у представителей мужского пола.

Шесть больных страдали наркоманией, у одного в анамнезе была операция по протезированию митрального клапана.

У 8 пациентов бактериальные аневризмы располагались в М3-М4 сегментах средней мозговой артерии (СМА), у 2 в Р3-Р4 задней мозговой артерии. Это соответствует данным ряда авторов о том, что частота бактериальных аневризм СМА достигает 75-80% [1,3]. Интересно, что в нашей выборке не наблюдалось случаев расположения бактериальных аневризм в дистальных ветвях передней мозговой артерии. По данным литературы такая локализация также встречается крайне редко [10].

Величина инфекционных аневризм в нашей выборке колебалась от 6 до 15, составляя в среднем $8,8 \pm 2,3$ мм. По данным литературы, размеры данной патологии от 1 до 20 мм и выше, при средней величине 6-8 мм [3,4].

У 9 пациентов (90% случаев) диагностирована 1 аневризма, в 1 случае – 2 (ЗМА). По данным обзора литературы А. Alawieh et al. (2018), две и более бактериальных аневризмы встречается достаточно часто.

Разрыв в 88,8% случаев сопровождался формированием внутримозговых гематом (Fisher IV) объёмом от 22 до 68 мл^3 , в среднем – $38,8 \pm 15,4 \text{ мл}^3$. Это можно объяснить преимущественной локализацией инфекционных аневризм на ветвях средней мозговой артерии, что часто приводит к образованию внутри-

Таблица

Характеристика пациентов с бактериальными аневризмами, которым было выполнено оперативное лечение в КГБУЗ ККБ г. Красноярск в 2016-2021гг (n=7)

Table

Characteristics of patients with bacterial aneurysms who underwent surgical treatment at the Krasnoyarsk City Clinical Hospital in 2016-2021 (n=7)

Пол	Возраст	Состояние по шкале Hunt-Hess на момент операции	Локализация аневризмы	Метод выключения	Исход на момент выписки (Рэнкин)
М	43	0 (без разрыва)	M4-СМА	Открытое иссечение с несущим сосудом	1
М	32	III	2 аневризмы Р-4 ЗМА	Рентгенэндоваскулярное выключение вместе с несущими сосудами	2
М	78	III	P4-ЗМА	Открытое иссечение с несущим сосудом	2
Ж	38	III	M3-СМА	Треппинг аневризмы	4
М	46	III	M4-СМА	Открытое иссечение вместе с несущим сосудом	3
Ж	35	II	M4-СМА	Открытое иссечение вместе с несущим сосудом	3
М	26	III	M4-СМА	Открытое иссечение вместе с несущим сосудом	4

мозговых геморрагий, в силу расположения в глубине Сильвиевой щели. Только в одном случае, при разрыве аневризмы Р4-сегмента ЗМА определялось незначительное конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние в затылочной области.

Трое пациентов (30% случаев) с разрывами бактериальных аневризм на момент осмотра находились в коме (Hunt-Hess V), в связи с чем оперативное вмешательство им не проводилось. Все они умерли в сроки от 3 до 17 дней. У четверых состояние соответствовало Hunt-Hess III. Один на момент осмотра был в сопоре (Hunt-Hess IV), операция ему была отложена, а затем проведена через 2 недели в состоянии Hunt-Hess III. Лишь один больной прооперирован по поводу большой инфекционной аневризмы без разрыва (Hunt-Hess 0), еще в одном случае вмешательство выполнено в состоянии Hunt-Hess II.

В таблице представлены объёмы хирургического вмешательства и исходы у пациентов с бактериальными аневризмами.

Как следует из приведенных данных, всем пациентам в силу дистальной локализации и особенностей строения аневризм, выполнены деструктивные вмешательства – выключение вместе с несущим сосудом. Однако ни в одном случае мы не наблюдали формирования зон ишемии, приводящих к углублению дооперационного неврологического дефицита. Все прооперированные выжили, однако, учитывая исходную тяжесть по соматическому и неврологическому статусам, неудовлетворительные исходы хирургического лечения (Рэнкин 3-4) наблюдались в 57,1% случаев.

Общая летальность составила 30%, за счет больных, которые исходно находились в крайне тяжёлом состоянии и не подверглись хирургии.

Для иллюстрации особенностей тактики ведения пациентов с бактериальными аневризмами представим два собственных наблюдения.

Клинический случай 1

Пациент В., 43 лет 6 месяцев назад перенес бактериальный эндокардит с поражением аортального клапана и развитием аортальной недостаточности 3 ст. В анамнезе – наркомания в течение 10 лет. Мужчина наблюдался у кардиохирургов, планировалось оперативное лечение - протезирование аортального и ревизия митрального клапанов с решением вопроса о протезировании. Во время предоперационного осмотра невролога предъявил жалобы на головную боль и головокружение. Очаговой и менингеальной симптоматики не обнаружено. Назначена МРТ головного мозга, по результатам которой в конвекситальных отделах левой лобной доли выявлено образование округлой формы размерами 1,7х1,0см. Предположена кавернозная ангиома (рис. 1).

Выполнена МСКТ-ангиография. Образование интенсивно контрастируется в артериальную фазу, в связи с чем заподозрена дистальная аневризма СМА (рис. 2).

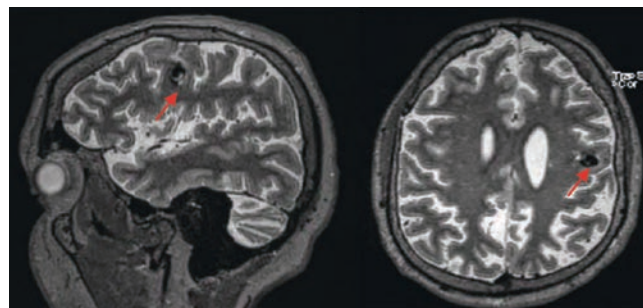


Рисунок 1. МРТ T2-ВИ головного мозга пациента В. Определяется округлое образование смешанной интенсивности.

Figure 1. MRI T2-WI of the brain of patient B. A rounded formation of mixed intensity is determined.

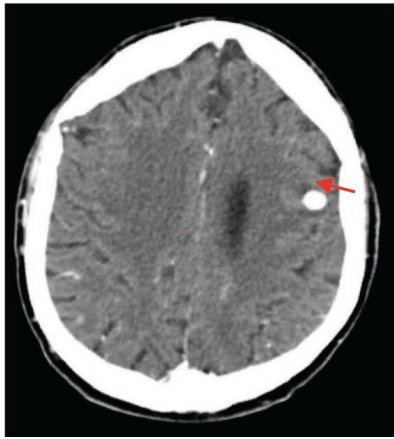


Рисунок 2. МСКТ-ангиография головного мозга пациента В. Контрастируется дистальная аневризма левой средней мозговой артерии.

Figure 2. MSCT angiography of the brain of patient B. The distal aneurysm of the left middle cerebral artery is contrasted.

Для окончательной дифференцировки дистальной аневризмы от артериовенозной мальформации, пациенту выполнена церебральная ангиография, на которой подтверждена дистальная аневризма М4-ветви левой средней мозговой артерии (рис.3).

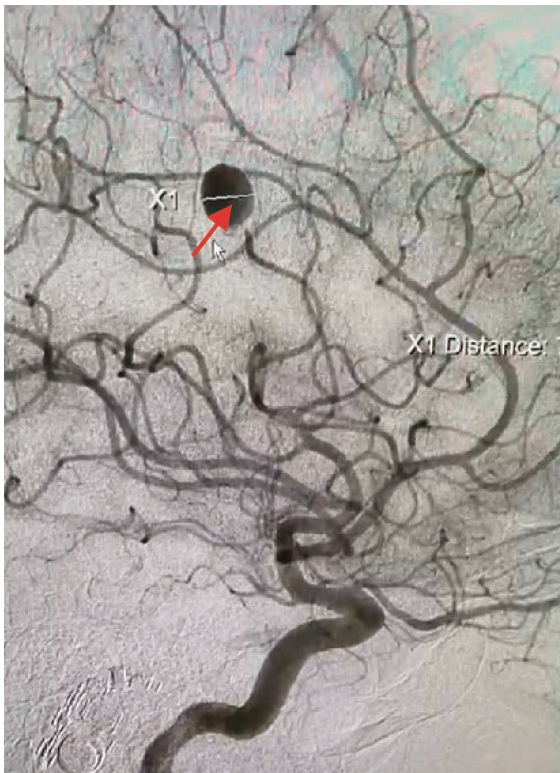


Рисунок 3. Церебральная ангиография пациента В., боковая проекция. Определяется аневризма М4 сегмента левой средней мозговой артерии.

Figure 3. Cerebral angiography of patient V, lateral view. An aneurysm of the M4 segment of the left middle cerebral artery is determined.

В связи с высоким риском разрыва, а также планируемым кардиохирургическим вмешательством, пациенту выставлены показания к выключению бактериальной аневризмы.

Выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа в левой лобно-височной области (птериональный доступ), микрохирургическое иссечение аневризмы М4-сегмента левой средней мозговой артерии под нейронавигационным контролем. Первично рассматривался вариант наложения экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА) для чего выделена поверхностная височная артерия. Однако на операции выявлено, что стенка артерии до входа в аневризму и после выхода из нее воспалена и изменена на протяжении, в связи с чем от варианта ЭИКМА решено отказаться. Аневризма иссечена и удалена. По данным контрольной МСКТ, участков ишемии не обнаружено. На 10-сутки после операции пациент выписан в удовлетворительном состоянии без неврологического дефицита.

Клинический случай 2

Пациент К., 78 лет, доставлен бригадой «скорой помощи» с жалобами на головную боль, тошноту и рвоту. Известно, что за 2 недели до госпитализации был выписан из кардиологического стационара, где проходил лечение по поводу инфекционного эндокардита. В анамнезе протезирование митрального клапана 10 лет назад. На момент осмотра пациент в умеренном оглушении, без очаговой и менингеальной симптоматики. Выполнена МСКТ головного мозга: определяется внутримозговая гематома в левой затылочной доле, субдуральная гематома в левой лобно-височной области (рис. 4).

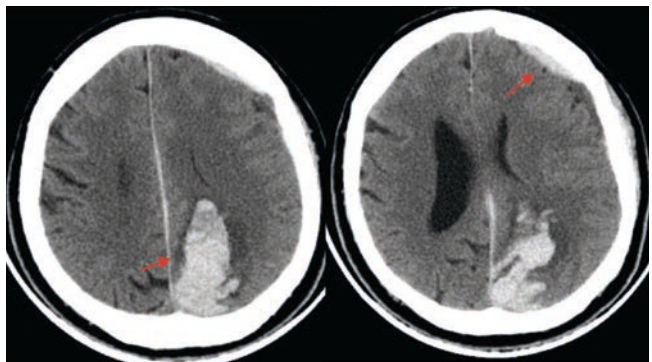


Рисунок 4. МСКТ головного мозга пациента К. Внутримозговая гематома в левой затылочной доле (Fisher IV), субдуральная гематома в левой лобно-височной области (указана стрелкой).

Figure 4. MSCT of the brain of patient K. Intracerebral hematoma in the left occipital lobe (Fisher IV), subdural hematoma in the left fronto-temporal region (indicated by an arrow).

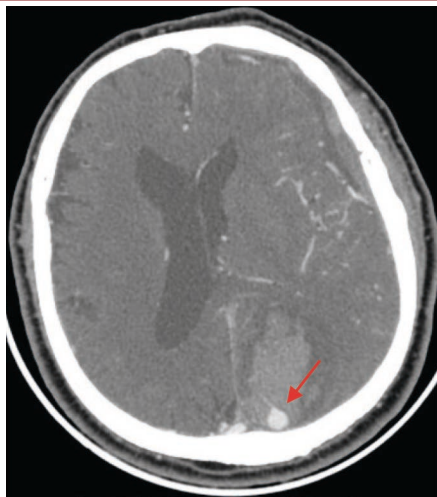


Рисунок 5. МСКТ-ангиография головного мозга пациента К. Определяется аневризма Р4-сегмента левой задней мозговой артерии (указана стрелкой).

Figure 5. MSCT angiography of the brain of patient K. An aneurysm of the P4 segment of the left posterior cerebral artery is determined (indicated by an arrow).

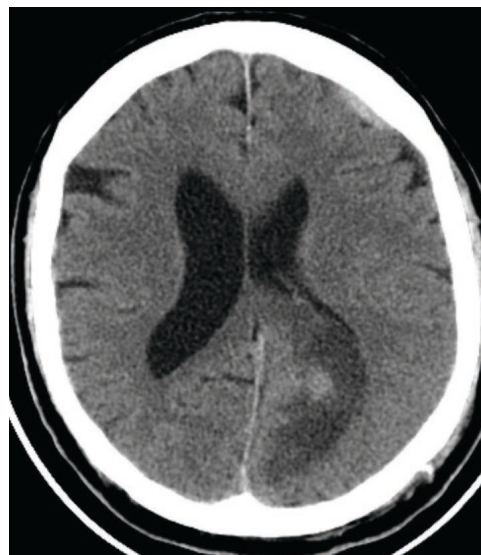


Рисунок 6. МСКТ головного мозга пациента К. 7-е сутки после операции.

Figure 6. MSCT of the brain of patient K. 7th day after surgery.

Объяснить субдуральную гематому в лобно-височной области прорывом крови из гематомы затылочной области в субдуральное пространство затруднительно. Отсутствие точек приложения травмы и переломов костей черепа позволило исключить травматический генез гематомы. Выполнена МСКТ-ангиография, по результатам которой выявлена дистальная аневризма Р4-сегмента левой задней мозговой артерии размером 7 мм, без выраженной шейки (рис.5).

Выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа в левой затылочной области, выключение аневризмы вместе с несущей артерией, удаление внутримозговой гематомы затылочной доли. Удаление субдуральной гематомы левой лобно-височной области из фрезевого отверстия.

После операции состояние пациента стабильное, в сознании, без очаговой и менингеальной симптоматики. На контрольных томограммах через 7 дней гематома удалена, дополнительных зон ишемии не сформировалось, сохраняется небольшое скопление крови в субдуральном пространстве, не требующее оперативного лечения (рис. 6).

Пациент выписан на 11-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии (Рэнкин 2) для дальнейшего лечения на амбулаторном этапе.

Неврологические осложнения развиваются у 15-40% пациентов с инфекционным эндокардитом и включают в себя ишемический и геморрагический инсульты, образование и разрывы бактериальных аневризм, менингит, абсцесс, токсическую энцефалопатию [1,8]. В этой связи, по рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015г) пациенты

с инфекционным эндокардитом должны лечиться в мультидисциплинарных клинических центрах, в том числе для определения тактики ведения неврологических осложнений и необходимости нейрохирургических вмешательств [1,10].

По мнению ряда авторов, церебральная ангиография остаётся «золотым стандартом» диагностики бактериальных аневризм, как при первично негативных результатах МСКТ/МРТ-ангиографии (особенно при дистальном расположении и милиарных размерах), так и для лучшей визуализации всех нюансов строения и локализации данной патологии с целью определения оптимальной хирургической тактики [3,10].

Согласно многочисленным публикациям, у пациентов с бактериальными аневризмами без разрыва, особенно при тяжёлом соматическом статусе, длительное назначение антибактериальных препаратов должно быть первой линией лечения. На этом фоне многие аневризмы уменьшаются в размерах и даже исчезают [8]. По наблюдениям L.M. Allen et al. (2013), подобная терапия при регулярном ангиографическом контроле позволила достигнуть полной редукции инфекционных аневризм в 64% случаев. Интересные данные представлены W. Park et al. (2017): бактериальные аневризмы величиной в $4,1 \pm 2,2$ мм в ответ на антибактериальную терапию уменьшались в размерах, а более крупные (в среднем $7,5 \pm 3,1$ мм) не меняли своих характеристик. Нам представляется очень верным замечание S. John et al. (2016) о том, что никогда не известно, как поведет себя аневризма на фоне антибактериальной терапии: может уменьшиться, остаться прежних размеров, а может увеличиться и разорваться.

Курация пациентов с разорвавшимися бактериальными аневризмами в остром периоде инфекционного эндокардита является очень сложной клинической задачей [1]. Так, A. Singla et al. (2016) проанализировали данные 393 таких пациентов, за период 2002-2011 гг, и выяснили, что только 18,6% из них проведено клипирование или рентгенэндоваскулярная эмболизация.

Тактика ведения таких пациентов должна быть индивидуальной в каждом конкретном случае с учетом общесоматического, неврологического статусов, лабораторных и инструментальных данных, необходимости и срочности операции на клапанах сердца, возможностей нейрохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов клиники [6].

Особую сложность представляют пациенты, требующие вмешательства на сердце по поводу поражения клапанов и соответственно послеоперационного назначения антитромботических препаратов [8]. Это необходимо учитывать при определении очередности проведения операций на сердце и головном мозге у больных с бактериальными аневризмами без разрыва. В остром периоде кровоизлияния приоритет следует отдавать нейрохирургическим вмешательствам (открытым или эндоваскулярным).

По современным данным, в остром периоде инфекционного эндокардита оптимальным методом исключения разорвавшейся бактериальной аневризмы является её рентгенэндоваскулярное выключение. Этот метод малоинвазивен и приводит к лучшим результатам [3,9]. Однако эндоваскулярно чаще всего невозможно достичь самых дистальных ветвей мозговых артерий (включая корковые), кроме того, анатомия бактериальных аневризм обычно не позволяет проводить реконструктивные вмешательства, а только выключение с несущим сосудом [7]. Также необходимо отметить, что разрыв бактериальных аневризм часто сопровождается формированием внутримозговых гематом, которые могут потребовать открытого хирургического удаления.

В последнее время стали появляться сведения об успешном рентгенэндоваскулярном выключении бактериальных аневризм с использованием стент-ассистенции [5]. Однако, как правило, речь идёт о поражении не самых дистальных ветвей (обычно уровня 2-3 сегментов). Кроме того, использование стент-ассистенции требует назначения двойной дезагрегантной терапии, не представляющееся возможным, учитывая вероятность операции на клапанах сердца и противопоказания для их применения в остром периоде кровоизлияния, согласно инструкциям к данным препаратам.

L.M. Allen et al. (2013) на основании опыта лечения 26 пациентов с 40 бактериальными аневризмами, не нашли разницы в исходах среди пациентов, прооперированных эндоваскулярно и открыто. M. Ohtake et al. (2017) провели анализ литературы и сравнили результаты открытой и эндоваскулярной хирургии у пациентов с инфекционными аневризмами (состояние по шкале Рэнкин на момент выписки) и тоже не выявили значимых отличий. В этой связи оба метода выключения бактериальных аневризм могут быть применимы и предпочтение следует отдавать исходя из наименьшей травматичности и большей безопасности для пациента в каждой конкретной ситуации.

В большинстве случаев при микрохирургии прибегают к треппингу аневризмы, либо к её иссечению вместе с несущим сосудом, в то время как клипирование выполняется достаточно редко [1]. По нашим наблюдениям, выключение дистальных (особенно корковых) аневризм вместе с несущей артерией является безопасным и не приводит к формированию или углублению неврологического дефицита. В литературе, однако, имеются сведения о развитии ишемии в подобных ситуациях [3]. Учитывая это, при проведении деструктивных вмешательств необходимо тщательно сопоставлять расположение аневризмы и локализацию функционально важных зон. M.R. Fusco et al. (2016) рекомендуют проводить Wada-test. перед рентгенэндоваскулярным выключением дистальных ветвей СМА вместе с бактериальной аневризмой.

Заключение

Бактериальные церебральные аневризмы являются редким, но грозным осложнением инфекционного эндокардита и их разрыв существенно ухудшает результаты лечения пациентов и сопровождается высокой летальностью.

В остром периоде кровоизлияния, при стабильном соматическом и неврологическом статусах, аневризма должна быть выключена открытым или эндоваскулярным способом в кратчайшие сроки из-за высокого риска повторного разрыва. Бактериальные аневризмы без геморрагии следует вести соответственно их размерам и общему состоянию пациента. При стабильной ситуации и больших размерах аневризмы (более 7 мм), необходимо рассмотреть вопрос о хирургии, особенно если требуется операция на сердце и длительное назначение антитромботической терапии. В случаях общего тяжёлого состояния пациента и бактериальной аневризме без разрыва - возможна длительная антибактериальная терапия (4-6 недель), на фоне которой большинство аневризм уменьшается в размерах, а некоторые полностью исчезают. Однако если на фоне назначения противомикробных препа-

ратов аневризма не исчезла и не уменьшилась в размере, то по стабилизации состояния пациента стоит рассматривать ее оперативное лечение.

Бактериальные аневризмы дистальных, особенно корковых ветвей, в большинстве случаев могут быть безопасно выключены вместе с несущим сосудом.

Учитывая высокую вероятность формирования бактериальных аневризм у пациентов с инфекционным эндокардитом (5-10%), для своевременного выявления данной патологии, во всех случаях следует рекомендовать плановое проведение МСКТ/МРТ-ангиографии.

Литература/ References

1. Данилов АИ, Козлов СН, Сливкин МД. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):48-52. [Danilov AI, Kozlov SN, Slivkin MD. Neurological complications of infective endocarditis. *Clinical Pharmacology And Therapy*. 2020;29(1):48-52. (In Russian)]
2. Люсов ВА, Соболева ВН, Евсиков ВМ. К вопросу о микотических аневризмах при инфекционном эндокардите. *Лечебное дело*. 2004;(2):72-76. [Lyusov VA, Soboleva VN, Evsikov VM. To the question of mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Medical Business*. 2004;(2):72-76. (In Russian)]
3. Alawieh A, Chaudry MI, Turner RD. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2018;10(7):708-716.
4. Allen LM, Fowler AM, Walker C Retrospective review of cerebral mycotic aneurysms in 26 patients: focus on treatment in strongly immunocompromised patients with a brief literature review. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(4):823-827.
5. Ding D, Raper DM, Carswell AJ. Endovascular stenting for treatment of mycotic intracranial aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(7):1163-1168.
6. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurgical Review*. 2010;33(1):37-46.
7. Esenkaya A, Duzgun F, Cinar C. Endovascular treatment of intracranial infectious. *Neuroradiology*. 2016;58(3):277-284.
8. Fukuda W, Daitoku K, Minakawa M. Infective endocarditis with cerebrovascular complications: timing of surgical intervention. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;14(1):26-30.
9. Fusco MR, Stapleton CJ, Griessnaue CJ. Endovascular treatment of intracranial infectious aneurysms in eloquent cortex with super-selective provocative testing: Case series and literature review. *Interventional Neuroradiology*. 2016;229(2):48-152.

10. Glucksman A, Naut E. Cerebral aneurysm from cardiobacterium hominis endocarditis. *Connecticut Medicine*. 2016;80(5):297-300.

Сведения об авторах

Шнякин Павел Геннадьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, врач-нейрохирург, заместитель руководителя регионального сосудистого центра, главный внештатный нейрохирург МЗ Красноярского края, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(391)2283469; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: shnyakinpavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Руденко Павел Геннадьевич, к.м.н., ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, врач-нейрохирург, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(391)2283469; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: rrg30@rambler.ru

Ботов Антон Витальевич, к.м.н., врач-нейрохирург, ведущий спинальный хирург, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(391)2283469; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: doktor_anton@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6393-0430>

Милехина Илона Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, врач-нейрохирург, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(391)2283469; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: eie-89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

Усатова Ирина Сергеевна, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, врач-нейрохирург, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(391)2283469; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: irinausatova01@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

Путлилин Александр Владимирович, врач-рентгенолог, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(391)2283469

Author information

Pavel G. Shnyakin, Dr.Med.Sci., Associate Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery Deputy Head of the Regional Vascular Center, chief freelance neurosurgeon of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory; Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: shnyakinpavel@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Pavel G. Rudenko, Cand.Med.Sci., neurosurgeon, assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery; Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: rrg30@rambler.ru

Anton V. Botov, Cand.Med.Sci., neurosurgeon, leading spinal surgeon, assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery; Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: doktor_anton@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0001-6393-0430>

Iлона E. Milehina, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, neurosurgeon, Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: eie-89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3275-614X>

Irina S. Usatova, neurosurgeon, assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery; Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: irinausatova01@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

Alexandr V. Putilin, radiologist, Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469

Дата поступления 15.03.2022
Дата рецензирования 14.02.2023
Принято к публикации 25.05.2023

Received 15 March 2022
Revision Received 14 February 2023
Accepted 25 May 2023

© ЛУБЯНСКИЙ В. Г., СЕРОШТАНОВ В. В., ЛУБЯНСКАЯ Т. Г.

УДК 616.37-089.86

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-107-111

Тактика при кровотечениях в просвет панкреатокишечного анастомоза после резекции поджелудочной железы

В. Г. Лубянский^{1,2}, В. В. Сероштанов^{1,2}, Т. Г. Лубянская¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

² Краевая клиническая больница, Барнаул 656045, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение причин кровотечений после дуоденумсохраняющих резекций, и разработка тактики хирургической коррекции.

Материал и методы. Обследовано 164 больных хроническим панкреатитом. Средний возраст больных достигал 47,5 лет. Мужчин было 122 (74,4%), женщин – 42 (25,6%). В анамнезе перенесенный острый панкреатит был у 47. Операция Фрея была выполнена 157 (95,7%) больным, семи (4,3%) была выполнена операция Бегера. Все больные обследованы с применением клинических анализов, компьютерной томографии с болюсным контрастированием, в ряде случаев ЭУС.

Результаты. Кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза возникли у 14 (8,5%) больных. Летальность составила 4% (7 больных). У 5 (3%) больных предпринята экстренная катетеризация и эмболизация гастродуоденальной артерии. В 4 случаях достигнут стойкий гемостаз. В случае, когда не представлялось возможным выполнить ангиографию предпринята релапаротомия, снятие передней губы панкреатокишечного анастомоза, ревизия анастомотической камеры, промывание, гемостаз. После эмболизации у одного больного регистрировались признаки острого панкреатита. В двух наблюдениях возникала несостоятельность панкреатокишечного анастомоза. У одной больной возник рецидив кровотечения после прошивания. Предложена технология профилактики кровотечений, включающая применение оригинального фибринового композита в анастомотическую камеру.

Заключение. Кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза после операции Фрея характеризуется снижением артериального давления и появлением мелены. Наиболее точная диагностика осуществляется ангиографией после катетеризации гастродуоденальной артерии. Последующая эмболизация может быть эффективной. При тяжелом состоянии больного показана экстренная релапаротомия, снятие передней губы панкреатокишечного анастомоза и осуществление гемостаза путем прошивания паренхимы с последующим восстановлением целостности анастомоза. Применение оригинального фибринового композита позволяет уменьшить риск возникновения кровотечения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, фибриновый клей, криопреципитат, несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза, операция Фрея.

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

Для цитирования: Лубянский ВГ, Сероштанов ВВ, Лубянская ТГ. Тактика при кровотечениях в просвет панкреатокишечного анастомоза после резекции поджелудочной железы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3): 107-111. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-107-111

Tactics for bleeding into the lumen of the pancreaticojejunal anastomosis after pancreatic resection

V. G. Lubianskii^{1,2}, V. V. Seroshtanov^{1,2}, T. G. Lubianskaia¹

¹ Altay State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

² Altay Regional Hospital, Barnaul 656038, Russian Federation

The aim of the research. The study of the causes of bleeding after duodenum-sparing resections, and the development of methods for surgical correction.

Material and methods. A total of 164 patients with chronic pancreatitis were examined. The mean age of the patients amounted to 47.5 years. There were 122 male (74.4%) and 42 female (25.6%) patients. Medical history of acute pancreatitis was in 47 patients. Frey's procedure was performed on 157 (95.7%) patients and Beger procedure was performed on 7 (4.3%) patients. All patients were examined using clinical tests, computed tomography with bolus contrast and EUS in some cases.

Results. Bleeding into the lumen of the pancreaticojejunal anastomosis occurred in 14 (8.5%) patients. The lethal outcome was registered for 7 patients (4%). In 5 (3%) patients, emergency catheterisation and embolisation of the gastroduodenal artery was performed. In 4 cases, stable haemostasis was achieved. Relaparotomy, removal of the anterior lip of the pancreaticojejunal anastomosis, revision of the anastomotic chamber, lavage and haemostasis were performed when it was not possible to carry out angiography. After embolisation, one patient had signs of acute pancreatitis. In two observations, there was a failure of the pancreaticojejunal anastomosis. One patient had a recurrent bleeding after stitching. A bleeding prevention technology was proposed, including the use of an original fibrin composite in the anastomotic chamber.

Conclusion. Bleeding into the lumen of the pancreaticojejunal anastomosis after Frey's procedure is characterised by a decrease in blood pressure and the appearance of melena. The most accurate diagnosis is carried out by angiography after catheterisation of the gastroduodenal artery. Subsequent embolisation may be effective. In a severe condition of the patient, an emergency relaparotomy, removal of the anterior lip of the pancreaticojejunal anastomosis and haemostasis by stitching the parenchyma with subsequent restoration of the integrity of the anastomosis are indicated. The use of the original fibrin composite reduces the risk of bleeding.

Key words: chronic pancreatitis, fibrin glue, cryoprecipitate, failure of pancreaticojejunal anastomosis, bleeding into the lumen of pancreaticojejunal anastomosis, Frey's procedure.

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

Citation: Lubianskii VG, Seroshtanov VV, Lubianskaia TG. Tactics for bleeding into the lumen of the pancreaticojejunal anastomosis after pancreatic resection. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):107-111. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-107-111

Актуальность

Число больных с хроническим панкреатитом в России ежегодно возрастает [1]. Это связано с ростом заболеваемости острым панкреатитом и процессом хронизации, который происходит у 30% больных из числа обратившихся в стационар [2,3]. Наряду с этим имеет значение структура питания и воздействие алиментарных и алкогольных факторов [4,5]. Показанием к хирургическому лечению являются кистозные и головчатые формы, сопровождающиеся в ряде случаев сдавлением ДПК и билиарной гипертензией [6,7]. Операцией выбора являются дуоденумсохраняющие резекции: операция Фрея [8] или операция Бегера [9]. Они позволяют сохранить паренхиму и избежать ферментативной недостаточности в отдаленном периоде. В тоже время в ранние сроки эти операции сопряжены с рядом осложнений, среди которых: несостоятельность панкреатокишечного анастомоза и панкреатические свищи (25%), абсцессы (5%), внутрибрюшные кровотечения (1%) [10,11]. Существенную долю занимают кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза от 5 до 9%. Наиболее часто они регистрируются после операции Фрея. Кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза встречаются и после гастропанкреатодуоденальной резекции, однако значительно реже, что связано с мобилизацией и резекцией поджелудочной железы [12, 13, 14].

Целью работы явилось изучение причин кровотечений после дуоденумсохраняющих резекций, и разработка методов профилактики и хирургической коррекции.

В клинике обследовано 164 больных хроническим панкреатитом. Средний возраст больных достигал 47,5 лет. Мужчин среди них было 122 (74,4%), женщин – 42 (25,6%). В анамнезе перенесенный острый панкреатит был у 47. Операция Фрея была выполнена 157 (95,7%) больным. Семи (4,3%) была выполнена операция Бегера.

Все больные обследованы с применением биохимических и клинических анализов, компьютерной томографии с болюсным контрастированием, в ряде случаев ЭУС.

Клинические формы хронического панкреатита среди больных распределились следующим образом: кистозная форма у 73 (44,5%), калькулезный панкреатит у 50 (30,5%), псевдотуморозный панкреатит у 20 (12,1%), воспалительный был у 19 (11,6%), обструктивный у – 2 (1,2%) больных.

Техника операции заключалась в мобилизации поджелудочной железы, иссечении измененной фиброзной ткани с резекцией головки и тела в направлении к хвосту. Формировалась полость в под-

желудочной железе с толщиной стенки не менее 0,5-1 см. Мобилизованная по Ру петля тонкой кишки пересекалась в 30 см от связки Трейтца. Отводящий заглушенный конец тонкой петли проводился через окно брыжейки ободочной кишки к месту формирования панкреатокишечного анастомоза и фиксировался изоперистальтически узловыми швами к нижнему краю поджелудочной железы. Просвет кишки открывался продольно по противобрыжечному краю. Окончательно панкреатокишечный анастомоз формировался с применением однорядного непрерывного шва атравматичной нитью 3/0. Кишечная петля выключалась наложением энтероэнтероанастомоза.

Кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза возникли у 14 (8,5%) больных. Летальность составила 4% (7 больных).

Клиника кровотечения включала в себя гемодинамический симптомокомплекс, который характеризовался наличием болевого синдрома в эпигастральной области, слабости, тахикардии, снижением артериального давления с последующим коллапсом. Тошнота и рвота регистрировались в единичных случаях. В последующем появлялась мелена. Снижение показателей гемоглобина, нестабильная гемодинамика были основными клиническими признаками кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза.

При выполнении ФГДС патологии не обнаружено. В последующем мы, в силу экстренной ситуации и тяжести состояния больных с кровотечением в просвет панкреатокишечного анастомоза, данное обследование не выполняли.

Применение МСКТ с болюсным контрастированием в диагностике кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза малоинформативно, поскольку при этом не создается высокой концентрации контраста в артериях малого диаметра. Наиболее информативным методом диагностики была селективная ангиография путем катетеризации гастродуоденальной артерии, регистрировалось выхождение контрастного вещества за пределы кровеносного русла с формированием депо контраста в области источника кровотечения.

У 5 (3%) больных предпринята экстренная катетеризация и эмболизация гастродуоденальной артерии микроэмболами и спиралями в условиях отделения эндоваскулярной хирургии (рис 1.). В 4 случаях достигнут стойкий гемостаз, за исключением одного больного. В этом случае, как и у 6 (3,7%) больных, которым не представлялось возможным выполнить ангиографию, в силу технических особенностей нами предпринята экстренная операция: Релапаротомия, снятие передней губы панкреатокишечного анастомоза, ревизия анастомотической камеры, про-

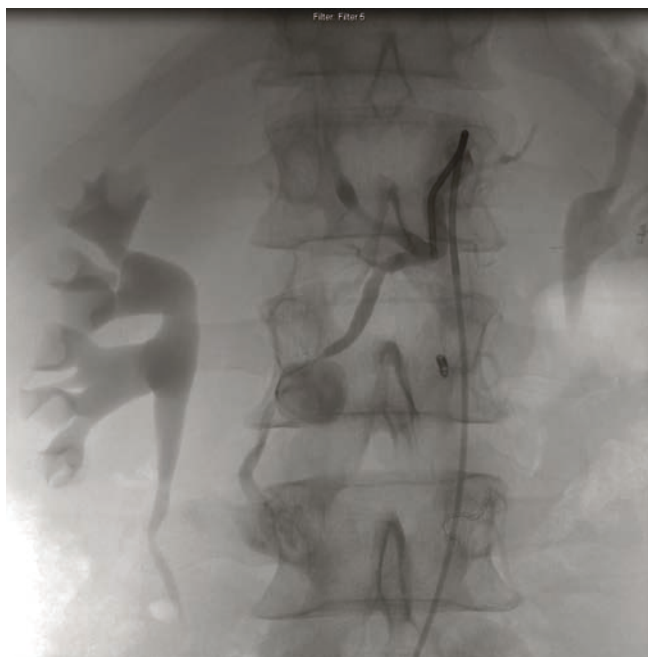


Рисунок 1. Селективная ангиография гастродуоденальной артерии у больного на 15-е сутки после операции Фрея. Экстравазация рентгеноконтрастного препарата в полость панкреатокишечного анастомоза после попытки эмболизации просвета кровоточащего сосуда.

Figure 1. Selective angiography of the gastroduodenal artery in a patient on the 15th day after Frey's procedure. Extravasation of a radiopaque preparation into the cavity of the pancreaticojejunal anastomosis after an attempt to embolise the lumen of a bleeding vessel.

мывание, гемостаз. Гемостаз осуществлялся путем прошивания атравматическим шовным материалом источника кровотечения или участка паренхимы подозрительного на неполный гемостаз. После этого накладывался новый атравматический однорядный шов на переднюю губу панкреатокишечного анастомоза. Источником кровотечения в большинстве случаев были мелкие ветви верхней панкреатодуоденальной артерии.

Послеоперационный период у большинства больных протекал благоприятно, после эмболизации у одного больного регистрировались признаки острого панкреатита. В случаях открытой операции в двух наблюдениях возникла несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, которая была пролечена консервативно с формированием панкреатического свища. У одной больной возник рецидив кровотечения после прошивания и ей было предпринята повторная релапаротомия с резекцией кишечной петли в области панкреатокишечного анастомоза его полным разобщением, повторным прошиванием паренхимы, с установкой аппарата отрицательного давления VivanoTес для непрерывной аспирации панкреатического сока с последующим формированием наружного панкреатического свища.

При анализе причин кровотечения следует отметить значение энтерogaстрального рефлюкса. Энтерокиназа в раннем послеоперационном периоде активизирует трипсиноген в зоне паренхимы железы и может способствовать разрушению свертков в дне анастомотической камеры. После резекции поджелудочной железы, по-видимому, в зону анастомоза выделяется большое количество панкреатического сока, который и лизирует сформировавшиеся сгустки в просвете сосудов. Причиной энтерogaстрального рефлюкса, прежде всего, может быть использование выключенной кишечной петли по Брауну, который не исключает сохранение пассажа по петле, как было в одном из наших наблюдений, а также применение короткой кишечной петли при выключении ее по Ру.

Среди оперированных нами больных с кровотечениями средняя длина выключенной петли составила до $40 \pm 1,2$ см.

С учетом полученных данных нами предложена технология профилактики кровотечений, которая включает применение клеевого композита на основе криопреципитата плазмы крови, который является донатором фибриногена. При взаимодействии криопреципитата с тромбином, возникает гель, которым заполняется анастомотическая камера при наложении анастомоза и который в дальнейшем становится пластическим материалом для фибрирования и ранней эпителизации анастомотической камеры (рис. 2.).

Эту технологию мы применили у 5 (3%) больных, в двух случаях нами произведено подведение криопреципитата в послеоперационном периоде через оставленный возле анастомотической полости катетер в течение 7 дней. Катетер выводится через отключенную петлю в виде разгрузочной энтеростомы. Через 1,5



Рисунок 2. Сформированный фибриновый сгусток, пломбирующий полость панкреатокишечного анастомоза.

Figure 2. A formed fibrin clot filling the cavity of the pancreaticojejunal anastomosis.



Рисунок 3. Энтероскопия панкреатокишечного анастомоза через 1,5 месяца после операции Фрея через выведенную на переднюю брюшную стенку еюностому. Просвет панкреатокишечного анастомоза эпителизирован. Имеется поступление сока в просвет тонкой кишки через панкреатический проток малого диаметра.

Figure 3. Enteroscopy of the pancreaticojejunal anastomosis 1.5 months after Frey's procedure through the jejunostomy placed on the anterior abdominal wall. The lumen of the pancreaticojejunal anastomosis is epithelialized. There is a flow of juice into the lumen of the small intestine through the pancreatic duct of small diameter.

месяца этим больным произведена энтероскопия, во время которой обнаружена эпителизация анастомотической камеры с наличием одного нового панкреатического устья, через которое поступал панкреатический сок из ткани железы (рис. 3.).

Применение предложенной нами технологии заполнения полости композитом [15] или укладка в нее пластин тахокомба способствует уменьшению риска осложнений. Назначение октреотида в дозировках 600 мг в сутки не исключает возникновения кровотечения в позднем периоде после отмены препарата как было в одном из наших наблюдений.

Таким образом, важную роль в развитии лизиса сгустков в анастомотической камере может играть энтеропанкреатический рефлюкс вследствие гипертензии в кишечной петле. Подведение через дренаж и энтеростому к анастомотической камере в течение 5-8 суток криопреципитат плазмы крови в сочетании с тромбином приводит к эпителизации анастомотической камеры через 1,5 месяца. Это период контрольного обследования. Возможно, что закрытие полости эпителием происходит и в более ранние сроки. Кроме того, у больных с панкреатическими свищами панкреатоэнтероанстомоза после операции Фрея мы никогда не наблюдали кровотечений. Возможно это связано с дренированием петли через свищ, который уменьшает экспозицию энтерокиназы с паренхимой поджелудочной железы и активацию ферментов в зоне тромбированных кровеносных сосудов.

Выводы

1. Кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза после операции Фрея возникают у 8,5% больных и манифестируются гемодинамическим симптомокомплексом, а в последующем появлением мелены.
2. Наиболее точная топическая диагностика осуществляется ангиографией с катетеризацией гастродуоденальной артерии. Последующая эмболизация, возможно может быть эффективной, но только в условиях отделения эндоваскулярной хирургии.
3. При тяжелом состоянии больного показана экстренная релапаротомия, снятие передней губы панкреатокишечного анастомоза и осуществление гемостаза путем прошивания паренхимы с последующим восстановлением целостности анастомоза.
4. Применение фибриновых композитов: криопреципитата плазмы крови в сочетании с тромбином, и заполнение анастомотической камеры позволяет уменьшить риск возникновения кровотечения. Риск кровотечения возрастает при использовании короткой Ру-петли.

Литература / References

1. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16(3):175-184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
2. Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155-1168. DOI:10.1007/s40265-020-01360-6
3. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Acute and Chronic Pancreatitis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2022;119(29-30):495-501. DOI:10.3238/arztebl.m2022.0223
4. Haber PS, Kortt NC. Alcohol use disorder and the gut. *Addiction*. 2021;116(3):658-667. DOI:10.1111/add.15147
5. Hammad AY, Ditillo M, Castanon L. Pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*. 2018;98(5):895-913. DOI:10.1016/j.suc.2018.06.001
6. Ray S, Basu C, Dhali A, Dhali GK. Frey procedure for chronic pancreatitis: A narrative review. *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*. 2022;80:104229. Published 2022 Aug 4. DOI:10.1016/j.amsu.2022.104229
7. Sato H, Ishida M, Motoi F, et al. Frey's procedure for chronic pancreatitis improves the nutritional status of these patients. *Surgery Today*. 2018;48(1):80-86. DOI:10.1007/s00595-017-1557-z
8. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic

head (Beger procedure). *World Journal Surgery*. 2003; (27): 11: 1217-1230. doi: 10.1007/s00268-003-7241-z.

9. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW, A Modified Technique of the Beger and Frey Procedure in Patients with Chronic Pancreatitis. *Digestive Surgery*. 2001; (18): 21-25. DOI: 10.1159/000050092

10. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. 2017;161(3):584-591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014

11. Воробей АВ, Шулейко АС, Гришин ИН, Лурье ВН, Орловский ЮН, Вижинис ЮИ, Бутра ЮВ, Лагодич НА. Послеоперационные осложнения резекционно-дренирующих операций на поджелудочной железе у пациентов с хроническим панкреатитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;7(142):68-73. [Vorobei AV, Shuleiko ACh, Grishin IN, Lur'e VN, Orlovsky YuN, Vizhinis YuI, Butra YuV, Lagodich NA. Postoperative complications of resection-drainage operations on the pancreas in patients with chronic pancreatitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;7(142):68-73. (In Russian)]

12. След НЮ, След ОН, Мерзликин НВ, Цхай ВФ, Наркевич АН, Бушланов ПС. Анализ ближайших и отдаленных результатов традиционных дуоденумсохраняющих резекций головки поджелудочной железы и оригинальной резекционно-дренирующей методики при хроническом панкреатите. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(8):116-124. [Sled NY, Sled ON, Merzlikin NV, Tskhai VF, Narkevich AN, Bushlanov PS. Analysis of the immediate and long-term results of traditional duodenum-preserving resections of the pancreatic head and the original resection-drainage technique in chronic pancreatitis. *Pirogov Journal of Surgery*. 2021;(8):116-124. (In Russian)] DOI:10.17116/hirurgia2021081116

13. Кригер АГ, Горин ДС, Гоев АА, Варава АБ, Берелавичус СВ, Ахтанин ЕА. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;2(22):36-44. [Krieger AG, Gorin DS, Goev AA, Varava AB, Berelavichus

SV, Akhtanin EA. Postoperative bleeding in pancreatic surgery. *Annals of Surgical Hepatology*. 2017;2(22):36-44. (In Russian)] DOI: 10.16931/1995-5464.2017236-44

14. Пропп АР, Деговцов ЕН. Сравнительный анализ результатов различных способов резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;2(9):238-250. [Propp AR, Degovtsov EN. Comparative analysis of the results of various methods of pancreatic head resection in chronic pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal of "Emergency Medical Care*. 2020;2(9):238-250. (In Russian)] DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-238-250

15. Патент РФ на изобретение №2749983/21.06.2021 Лубянский ВГ, Сероштанов ВВ, Момот АП. Способ герметизации панкреато-кишечного анастомоза с применением фибринового композита. Ссылка активна на 05.10.2022 [Patent RU №2749983/June 21, 2021, Lubyanskii VG., Seroshtanov VV., Momot AP A method for sealing pancreato-intestinal anastomosis using a fibrin composite. Accessed October 05, 2022.(In Russian)]. <https://findpatent.ru/patent/274/2749983.html>

Сведения об авторах

Лубянский Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40.; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1; тел.: +7 (3852) 689-674, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Сероштанов Василий Владимирович, ассистент кафедры госпитальной хирургии Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40.; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1; тел.: +7 (3852) 689-574, e-mail: basner89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Лубянская Татьяна Григорьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40; тел.: +7(3852) 566-934, e-mail: t.ovp.agtmu@mail.ru.

Author information

Vladimir G. Lubyansky, Dr.Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Altay State Medical University; Address: 40, Lenin Ave. Barnaul, Russian Federation 656038; Altay Regional Hospital, Address: 1, Lyapidevsky Str., Barnaul, Russian Federation 656045.; Phone: +7(385)2689674, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Vasily V. Seroshtanov, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Altay State Medical University; Address: 40, Lenin Ave. Barnaul, Russian Federation 656038; Altay Regional Hospital, Address: 1, Lyapidevsky Str., Barnaul, Russian Federation, 656045; Phone: +7(385)2689574, e-mail: basner89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Tatiana G. Lubyanskaya, Cand. Med. Sci., Associate Professor, department of therapy and general medical practice with course of additional professional education; Altay State Medical University; Address: 40, Lenin Ave. Barnaul, Russian Federation, 656038; Phone: +7(385)2566934, e-mail: t.ovp.agtmu@mail.ru.

Дата поступления: 08.07.2022

Дата рецензирования: 16.03.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 08 July 2022

Revision Received 16 March 2023

Accepted 25 May 2023

© БАРАНОВСКАЯ Е. И., МАЛАФЕЕВ И. А.

УДК [618.177-089.888.11:618.3/4]-06:618.36-091.8-08

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-112-116

Беременность с приращением плаценты после вспомогательных репродуктивных технологий: два случая успешного лечения

Е. И. Барановская¹, И. А. Малафеев²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск 220116, Республика Беларусь

²Городской клинический родильный дом №2, Минск 220015, Республика Беларусь

Резюме. Беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеет высокие акушерские и перинатальные риски, к которым относится приращение плаценты. Частота приращения плаценты возрастает как при использовании ВРТ в целом, так и при отдельных процедурах - криоконсервация эмбрионов, заместительная гормональная терапия при переносе эмбриона. В статье сообщается о двух случаях благоприятного исхода доношенной беременности, наступившей с применением ВРТ и осложненной частичным приращением плаценты. В обоих случаях выполнено плановое кесарево сечение. Интраоперационно диагностировано частичное приращение плаценты, объем операции расширен и выполнена резекция и реконструкция стенки матки. Кровопотеря во время операции 1100,0 мл и 1450,0 мл. Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 2 и 3 месяца после операции хорионический гонадотропин в крови <2 мМЕ/мл.

Ключевые слова: беременность, роды, приращение плаценты, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, кесарево сечение

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

Для цитирования: Барановская ЕИ, Малафеев ИА. Беременность с приращением плаценты после вспомогательных репродуктивных технологий: два случая успешного лечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):112-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-112-116

Pregnancy with placenta accreta after assisted reproductive technology: two cases of successful treatment

A. I. Baranouskaya¹, I. A. Malafeyeu²

¹Belarusian State Medical University, Minsk 220083, Republic of Belarus

²City Clinical Maternity Hospital №2, Minsk 220015, Republic of Belarus

Abstract. Pregnancy after assisted reproductive technology (ART) is associated with high obstetric and perinatal risks, including placenta accreta. The frequency of placenta accreta increases both with the use of ART in general and with the protocols of embryo cryopreservation and hormone replacement therapy in particular. The article reports on two cases of a favourable outcome of a term pregnancy that was followed ART and complicated by a partial placenta accreta. Both patients underwent planned caesarean section. Intraoperatively, partial placenta accreta was found, therefore, additional resection and reconstruction of the uterine wall was performed. There were blood loss 1100.0 ml and 1450.0 ml during surgeries. The postoperative period was uneventful. The level of chorionic gonadotropin in the blood was measured 2 and 3 months after surgery and was <2 mIU/ml.

Key words: pregnancy, delivery, placenta accreta, assisted reproductive technology, in-vitro fertilisation, caesarean section.

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

Citation: Baranouskaya AI, Malafeyeu IA. Pregnancy with placenta accreta after assisted reproductive technology: two cases of successful treatment. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):112-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-112-116

Введение

Крупные эпидемиологические исследования установили, что экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) относится к независимому фактору риска приращения плаценты (Placenta Accreta Spectrum, PAS). При общей частоте PAS к числу родов 0,05-0,84 % [1,2,3], после ЭКО и ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) частота PAS составляет 2,6 % [3], 4,7 % [2].

Криоконсервация эмбрионов (cryopreserved embryo transfer, CET) улучшает перинатальные исходы беременности после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), но увеличивает риск PAS по сравнению с переносом свежего эмбриона (aOR 3,51, 95 % CI 2,04-6,05) [4]. Заместительная гор-

мональная терапия при переносе эмбриона также увеличивает частоту PAS по сравнению с переносом эмбриона в естественном цикле (31,7 % против 7,4 %; $P < 0,01$) [5]. Также PAS является следствием патологии матки, перенесенных хирургических вмешательств на матке, в том числе ставших причиной бесплодия [6]. У пациенток, подвергшихся ЭКО и CET по сравнению с естественным зачатием, PAS имеет связь с трубно-перитонеальной причиной бесплодия (aOR 1,78; 95 % CI 1,10-2,89) и мужским фактором (aOR 2,05; 95 % CI 1,08-3,87) [7].

Одна из стратегий хирургического лечения PAS состоит в сохранении матки, когда имеются возможности для иссечения патологического участка стенки матки с частично приросшей плацентой после извлечения

плода [8]. Однако подобные операции возможны лишь в крупных клиниках с участием высококвалифицированных специалистов и с применением технологий, направленных на снижение кровопотери [9].

Цель настоящей статьи описать два клинических случая доношенной беременности, наступившей с применением ВРТ и осложненной частичным приращением плаценты с последующим кесаревым сечением (КС) и органосохраняющей операцией на матке.

Результаты и обсуждение

В обоих представленных случаях пациентки лечились и наблюдались в течение беременности, родоразрешены в Городском клиническом родильном доме №2 г. Минска, который относится к третьему технологическому уровню перинатальной помощи. В структуре роддома работает репродуктивный отдел, где с 2014г. выполняют ВРТ, пациентки состоят на диспансерном учете по беременности, в отделениях стационара лечатся и рожают. Для публикации получено письменное согласие пациенток.

Пациентка К. имела в прошлом 4 беременности. Первая естественная беременность 7 лет назад самопроизвольно прервалась на сроке 5-6 нед. Все последующие беременности с интервалом 1-2 года наступали с помощью ЭКО, каждая после 2-5 попыток. Вторая беременность доношена, на сроке 38⁺⁵ нед осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек и вследствие неэффективной индукции родов было сделано КС, исход родов благоприятный. При последующих двух беременностях на сроках 4-5 нед. плодный мешок без эмбриона в полости матки визуализирован при УЗИ, в первом случае произошел не полный выкидыш и части плодного яйца удалены кюреткой, во втором случае выкидыш полный без выскабливания полости матки. Хирургические операции в анамнезе: резекция доли легкого в связи с доброкачественной опухолью в возрасте 19 лет, лапароскопия диагностическая с целью установления причины бесплодия.

В течение настоящей беременности на сроке 7 нед. диагностирован гипотиреоз, получала эутирокс 12,5 мг/сут. В 29 нед. диагностирован гестационный сахарный диабет класса А0 (по P.White). До беременности при генетическом тестировании обнаружены аллели 4b/4a eNOS, Thr/Ala F1, 5G/4G PAI -1, связанные с риском сосудистых событий, поэтому с учетом репродуктивной функции пациентка в течение беременности получала далтепарин натрия 2500 МЕ/сут. подкожно. Сонографические признаки патологии плаценты и особенности ее кровоснабжения в антенатальном периоде не выявлены. Клинические данные, течение беременности показаны в таблицах 1 и 2.

На сроке 39⁺⁰ нед. выполнено плановое кесарево сечение. Извлечен плод весом 3400,0 г, длиной 50 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Плацента расположена на задней стенке матки, рукой не отделяется на участке 3,0x4,0 см, диагностировано частичное приращение плаценты (placenta accreta partialis). Интраоперационный консилиум врачей решил выполнить резекцию

стенки матки с участком приросшей плаценты. Для уменьшения кровопотери введен карбетоцин 100 мкг внутривенно, с целью деваскуляризации и транзиторной ишемии матки билатерально на уровне внутреннего зева по ходу а. uterina наложены лигатуры полигликолевой (ПГА) нитью. Участок стенки матки с приросшей плацентой резецирован, дефект закрыт трехрядным непрерывным швом нитью ПГА. Разрез на матке зашит двухрядным непрерывным швом. Установлена дренажная трубка в брюшную полость. Кровопотеря интраоперационная составила 1100,0 мл. Длительность операции 1 ч. 24 мин. Содержание гемоглобина до и после операции 123 г/л и 115 г/л. Родильница вместе с ребенком выписана домой на 6 сутки после операции.

Патогистологическое заключение резецированного участка миометрия: децидуальная оболочка отсутствует, трофобласт контактирует с миометрием, миометрий с очаговыми кровоизлияниями. Через 2 месяца после операции хорионический гонадотропин (ХГЧ) в крови <2 мМЕ/мл., выполнено УЗИ матки (рис. 1).

Пациентка Г. До беременности у нее диагностирована следующая сопутствующая хроническая патология: сколиоз грудопоясничный S-образный 4 степени; пролапс митрального клапана 1 ст. с регургитацией 1 ст. на митральном клапане, трикуспидальном и клапане легочной артерии; гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь в стадии ремиссии; варикозное расширение вен ног; хронический тонзиллит в стадии ремиссии; поливалентная аллергия на пыльцу растений и пищевые продукты. Во время пандемии COVID-19 шесть раз болела острой инфекцией верхних дыхательных путей, вакцину не вводила. Коронавирусная инфекция была подтверждена трижды: один раз за год до беременности и дважды в течение беременности. Гинекологическая патология, течение беременности показаны в таблицах 1 и 2.

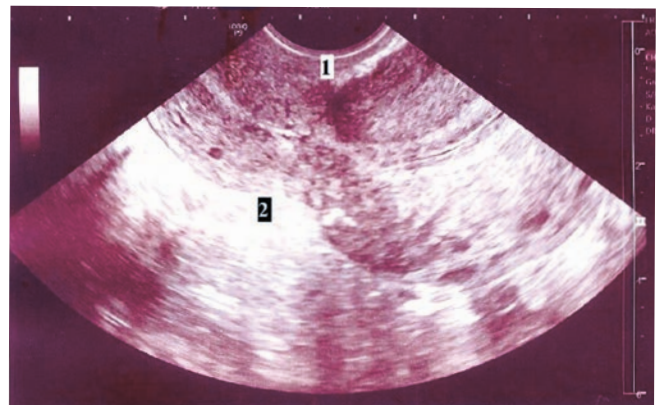


Рисунок 1. Пациентка К. Трансвагинальная сонография матки.

Примечание: 1 - после кесарева сечения; 2 - рубец после резекции задней стенки матки с участком плаценты.

Figure 1. Patient K. Transvaginal sonography of the uterus.
Note: 1 - after caesarean section; 2 - scar after resection of the posterior wall of the uterus with a piece of placenta.

В течение беременности 7 раз лечилась в стационаре по показаниям: коронавирусная инфекция с легким течением (10-11 и 36-37 нед.), рвота беременных (13 нед.), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН, 21-22 нед.), угрожающие преждевременные роды (29-30 и 32-33 нед.), снятие кругового шва шейки матки (37 нед.). Сонографических признаков патологии плаценты и особенностей кровоснабжения не выявлено.

Планово в срок родов выполнено кесарево сечение, извлечен ребенок весом 3400,0 г, длиной 52 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Плацента прикреплена к задней стенке матки, самостоятельно не отделяется, при попытке отделения рукой выявлено частич-

ное приращение плаценты (placenta accreta partialis) на участке 6,0x3,0 см в области левого угла по задней стенке матки. Интраоперационный консилиум врачей решил выполнить резекцию стенки матки с участком приросшей плаценты. Для уменьшения кровопотери введен карбетоцин 100 мкг внутривенно, с целью деваскуляризации и транзиторной ишемии матки билатерально на уровне внутреннего зева по ходу а. uterina наложены лигатуры ПГА. Участок стенки матки с приросшей плацентой резецирован, выполнена реконструкция матки. Перед закрытием поперечного разреза в нижнем сегменте в полость матки введен баллон Бакри, заполнен до объема 300,0 мл. Разрез на матке зашит двухрядным

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные о пациентах к началу беременности

Table 1

Clinical and medical history data of the patients prior to the pregnancy

Признаки	Пациент К.	Пациент Г.
Возраст, лет	33	33
Половой дебют, лет	17	28
Бесплодие причина длительность, лет	вторичное трубно-перитонеальная 2	первичное эндокринное+мужское 3
Индекс массы тела до беременности	23	26,7
Беременности в анамнезе	4 (КС-1, выкидыш-3)	0
Патология матки	Нет	Миома матки. Хронический эндометрит. Полип эндометрия.
Операции на матке	Кюретаж матки с удалением частей плодного яйца. Кесарево сечение	Гистероскопия: полипэктомия, кюретаж матки
Гинекологическая патология	Нет	Эндометриоз левого яичника.

Таблица 2

Течение настоящей беременности

Table 2

Course of the current pregnancy

Признаки	Пациент К.	Пациент Г.
Технология ВРТ	ЭКО, криоконсервация эмбриона, 2-я попытка трансфера 1 эмбриона	ЭКО+ИКСИ, криоконсервация эмбриона, срок хранения 6 месяцев. 2-я попытка трансфера 1 эмбриона
Гормональная поддержка	Эстрадиол 4,0 мг/сут, таблетки, внутрь, до 12 нед. Дидрогестерон 30 мг/сут, таблетки, внутрь, до 16 нед. Прогестерон 600 мг/сут, капсулы во влагалище, с 11 нед до 34 нед	Прогестерон, гель вагинальный до 12 нед. Дидрогестерон 20 мг/сут, таблетки, внутрь, до 16 нед. Прогестерон 600 мг/сут, капсулы во влагалище, с 13 нед до 34 нед
Осложнения беременности	Начавшийся выкидыш в 6-7 нед	ИЦН, циркулярный шов на сроке 22 нед и 5 дней
Аntenатальная профилактика РДС*	нет	В 27 нед
УЗИ: всего последнее локализация плаценты	6 33 нед. задняя стенка матки	10 39 нед. и 1 день задняя стенка и дно матки
Заболевания в течение беременности	Хроническая анемия легкой ст. Аутоиммунный тиреозит. Гипотиреоз, субкомпенсация. Гестационный сахарный диабет, класс А0	Хроническая анемия легкой ст. Гипертиреоз (11 нед), компенсация. Herpes labialis (27 нед). Covid-19 (10-11 нед., 36-37 нед.)
Срок родов, дней	39 нед	41 нед и 1 день

Примечание: *РДС – респираторный дистресс-синдром.
Note: *RDS - respiratory distress syndrome.



Рисунок 2. Пациентка Г. Трансабдоминальная сонография матки.

Примечание: 1 – рубец после резекции задней стенки матки с участком плаценты.

Figure 2. Patient G. Transabdominal sonography of the uterus.

Note: 1 - scar after resection of the posterior wall of the uterus with a piece of placenta.

непрерывным швом. Кровопотеря интраоперационная составила 1450,0 мл. Длительность операции 1 ч. 25 мин. В течение операции использована трансфузия донорской размороженной плазмы 1040,0 мл и эритроцитной массы 650,0 мл. Пациентка в течение суток находилась в отделении интенсивной терапии, за этот период гемостазиограмма оставалась в норме; в крови концентрация белка 45 г/л, С-реактивного белка 135,1 мг/л, Hb 90 г/л, лейкоцитов $21,8 \times 10^9$ /л, остальные показатели в норме. Баллон Бакри удален через 21 час после операции, матка оставалась плотной. На 6-е сутки родильница с ребенком выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Патогистологическое заключение: миометрий с частичным поверхностным приращением плаценты, отек миометрия, ткань плаценты с инволютивно-дистрофическими изменениями. Через 3 месяца после операции ХГЧ в крови < 2 мМЕ/мл., выполнено УЗИ матки (рис. 2).

Заключение

В обоих представленных случаях в анамнезе у пациенток были хирургические вмешательства на матке, беременность наступила в результате применения ЭКО с переносом криоконсервированного одного эмбриона в индуцированном цикле с заместительной гормональной терапией, что увеличивает риск PAS [4,5,6]. Беременность у обеих пациенток протекала на фоне нарушения функции щитовидной железы и хронической анемии. Различия заключались в репродуктивном анамнезе пациенток и причинах бесплодия, однако в обоих случаях это являлось дополнительным фактором риска PAS [7]. В наших случаях PAS не была диагностирована антенатально, хотя известен высокий риск PAS после ВРТ (adjusted relative risk, aRR 5.05; 95% CI 4.50-5.66) [10].

При PAS на сроках родов хирургическая операция включает всегда кесарево сечение с извлечением плода без попытки отделения плаценты, а затем возможен один из способов: 1) неотложная гистерэктомия вместе с плацентой; 2) ушивание разреза матки с оставшейся прикрепленной плацентой в матке; 3) резекция стенки матки с вросшей плацентой и восстановление целостности матки; 4) отсроченная гистерэктомия с оставшейся плацентой в матке. Выбор лечебной тактики определяется консилиумом врачей и зависит от многих факторов, в том числе от площади и глубины врастания плаценты в стенку матки [9]. Эксперты FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) при PAS рекомендуют гистерэктомию [11]. В приведенных нами клинических случаях имелось частичное приращение плаценты с минимальной глубиной инвазии ворсин и обеим пациенткам выполнена органосохраняющая операция - резекция стенки матки с приросшим участком плаценты и с использованием кровесберегающих методов. Описанные в литературе отдельные случаи беременности, наступившей в результате ВРТ и осложненной PAS, заканчивались гистерэктомией вследствие разрыва матки [12], массивного кровотечения [13, 14]. Единичные случаи беременности, наступившей в результате ЭКО и осложнившейся приращением плаценты, описанные в литературе, заканчивались благоприятно с выполнением органосохраняющей операции на матке [15, 16].

Литература/References

1. Matsuzaki S, Ueda Y, Nagase Y, Matsuzaki S, Kakuda M, Kakuda S, Sakaguchi H, Hisa T, Kamiura S. Placenta Accreta Spectrum Disorder Complicated with Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2022;10(2):390. DOI: 10.3390/biomedicines10020390
2. Kong F, Fu Y, Shi H, Li R, Zhao Y, Wang Y, Qiao J. Placental Abnormalities and Placenta-Related Complications Following In-Vitro Fertilization: Based on National Hospitalized Data in China. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;(13):924070. DOI: 10.3389/fendo.2022.924070
3. Tanaka H, Tanaka K, Osato K, Kusaka H, Maegawa Y, Taniguchi H, Ikeda T. Evaluation of Maternal and Neonatal Outcomes of Assisted Reproduction Technology: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020;56(1):32. DOI: 10.3390/medicina56010032
4. Ogawa K, Jwa SC, Morisaki N, Sago H. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;305(3):607-615. DOI: 10.1007/s00404-021-06189-2
5. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction*. *JBRA Assist Reproduction*. 2018;22(3):253-260. DOI: 10.5935/1518-0557.20180049

6. Sakai Y, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakayama M, Nakade K, Shitano Y, Yamazaki R, Fujiwara H. Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accrete spectrum. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(12):2394-2399. DOI: 10.1111/jog.14111
7. Imafuku H, Tanimura K, Shi Y, Uchida A, Deguchi M, Terai Y. Clinical factors associated with a placenta accreta spectrum. *Placenta*. 2021;(112):180-184. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.08.001
8. Wang J, Liu Q, Deng B, Chen F, Liu X, Cheng J. Pregnancy outcomes of Chinese women undergoing IVF with embryonic cryopreservation as compared to natural conception. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):39. DOI: 10.1186/s12884-020-03486-7
9. Барановская ЕИ, Воронецкий АН. Мультидисциплинарный подход в хирургическом лечении placenta accreta. *Проблемы репродукции*. 2022; 28(3):120-127. [Baranouskaya EI, Voronetsky AN. Multidisciplinary approach in placenta accreta surgical treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022; 28(3):120-127. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro202228031120
10. Chevalier G, Devisme L, Coulon C. Placenta du spectre accreta : prise en charge et morbidité dans une maternité française de niveau 3 [Placenta accreta spectrum disorder: Management and morbidity in a French type-3 maternity]. *Gynécologie, obstétrique, fertilité & sénologie*. 2020;48(6):500-505. (In French) DOI: 10.1016/j.gofs.2020.03.010
11. Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Papillon-Smith J, Belfort MA; FIGO. Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;140(3):281-290. DOI: 10.1002/ijgo.12409
12. Dahiya P, Nayar KD, Gulati AJ, Dahiya K. Placenta Accreta Causing Uterine Rupture in Second Trimester of Pregnancy after in vitro Fertilization: A Case Report. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2012;13(1):61-3
13. Okunowo AA, Ohazurike EO, Habeebu-Adeyemi FM. Undiagnosed placenta praevia percreta: A rare case report and review of management. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2019;26(1):61-64. DOI: 10.4103/npmj.npmj_191_18
14. Kassas JM, Blue LM, Brenner CA. In Vitro Fertilization in a Nulliparous Female Resulting in Placenta Increta and Postpartum Hemorrhage. *Cureus*. 2021;13(9):e18042. DOI: 10.7759/cureus.18042
15. Jin T, Kyozuka H, Fujimori M, Nomura S, Hakozaki Y, Suzuki D, Nomura Y. Unexpected placenta accreta spectrum after the use of assisted reproductive technology in women with adenomyomectomy. *Fukushima Journal of Medical Science*. 2021;67(1):45-48. DOI: 10.5387/fms.2021-02
16. Canda MT, Demir N, Doganay L. Velamentous and Furcate Cord Insertion with Placenta Accreta in an IVF Pregnancy with Unicornuate Uterus. Case Report of Obstetrics and Gynecology. 2013;(2013):539379. DOI: 10.1155/2013/539379

Сведения об авторах

Барановская Елена Игоревна, д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет; адрес: Республика Беларусь, 220083, г.Минск, пр. Дзержинского, д. 83; тел.: +375(29)6768137. e-mail: elena_baranovska@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2116-4675>

Малафеев Илья Александрович, врач акушер-гинеколог, Городской клинический родильный дом №2; Республика Беларусь, 220015 г. Минск, ул. Бельского, д. 60; тел.: +375(017)390-06-42; e-mail: malafilya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8893-4478>

Author information

Alena I. Baranouskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Belarusian State Medical University; Address: 83, Dzerzhinski Ave., Minsk 220083, Republic of Belarus; Phone: +375(29)6768137. e-mail: elena_baranovska@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2116-4675>

Ilya A. Malafeyev, obstetrician-gynecologist, City clinical maternity hospital №2; Address: 60, Belskogo str., Minsk, 220015, Republic of Belarus; Phone: +375(29)3537694; e-mail: malafilya@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-8893-4478>

Дата поступления: 28.01.2023

Дата рецензирования: 07.04.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 28 January 2023

Revision Received 07 April 2023

Accepted 25 May 2023

