

# Сибирское медицинское обозрение

# Siberian Medical Review

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

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

№ 5 (143), 2023



МЕДИЦИНСКИЙ





# Сибирское медицинское обозрение

Сентябрь-октябрь 2023 **5** (143)

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

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

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

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

Подписано в печать 13.10.2023 г. Дата выхода в свет 31.10.2023 г.

Формат 60×84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 357. 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. Калининченко (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А. 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



September-october 2023 **5** (143)

## 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 13.10.2023. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 357. 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. Vizel (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>Шабалина Д. О., Храмченко М. А., Зулкайдарова А. Р., Субочева С. А., Аброськина М. В., Прокопенко С. В.</i> Дистанционная реабилитация пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы).....	5
<i>Енисеева Е. С., Протасов К. В.</i> Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению.....	12
<i>Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Неклюдова Г. В., Кужель Д. А., Карпов Р. С.</i> Особенности физиологии детского сердца: роль верхушки в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности.....	23

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Фролов П. А., Короткевич А. Г., Май С. А.</i> Оценка двух техник постбульбарной блокады в предупреждении постманипуляционного панкреатита .....	32
<i>Кондрашова Е. А., Невзорова В. А., Присеко Л. Г., Бородий А. О., Бондарева Ж. В.</i> Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина .....	38
<i>Новикова В. В., Кучевасова М. В.</i> Эпидемиологические особенности микозов волосистой части головы в Пермском крае.....	46
<i>Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Семяхина С. В., Агаркова А. Д., Лукинов В. Л.</i> Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий.....	52
<i>Нотов К. Г., Селятицкая В. Г., Севрюков Ф. А., Феофилов И. В., Еркович А. А., Новикова Е. Г., Нотов И. К., Митрофанов И. М.</i> Влияние гинекологических заболеваний на течение хронического цистита .....	59
<i>Киселева Е. А., Михеенко Г. А., Белокоровий Е. В.</i> Качество жизни пациенток с краурозом вульвы, получающих комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию .....	66
<i>Ковалева А. Я., Николаев К. Ю., Агамян Е. Р., Лифшиц Г. И.</i> Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.....	74
<i>Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Перфильев В.Ю., Куликов Е.С., Бойков В.А., Нестерович С.В., Антипина Е.А., Лещева Д.Д.</i> Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией.....	81
<i>Petrova M. M., Reznichenko P. A., Alyabyeva P. V., Romanova I. V., Nasyrova R. F., Shnayder N. A.</i> The RS7314935 (117718837 g>a) is biomarker of arterial hypertension and tension-type headache phenotype .....	88
<i>Дымова М. А., Кулигина Е. В., Рихтер В. А., Артюшенко П. В., Рогова А. В., Щугорева И. А., Томилин Ф. Н., Кичкайло А. С., Замай Т.Н.</i> Получение высокоселективных аптамеров к онколитическому вирусу VV-GMCSF-Lact. Теоретические и экспериментальные подходы.....	95

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Румянцева З. С., Ткач В. В., Сулима А. Н., Резниченко Н. А., Ткач А. В.</i> Тактика ведения беременности и родов у пациентки со спинальной дизрафией и врожденным пороком развития позвоночника (случай из практики).....	102
<i>Бабкин А. А., Щербак В. А., Леонтьева Е. В.</i> Флюорона у ребенка: клинический случай.....	106
<i>Баракин А.О., Балакирев Е.А., Стальмахович В.Н., Марчук А.А., Толстикова Т.В.</i> Клиническое наблюдение: мозаичный вариант мужского кариотипа с присутствием клона с моносомией хромосомы X.....	111

---

## CONTENTS

### SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Shabalina D. O., Khramchenko M. A., Zulkaidarova A. R., Subocheva S. A., Abros'kina M. V., Prokopenko S. V.</i> Remote rehabilitation of patients with multiple sclerosis (a literature review) .....	5
<i>Eniseeva E. S., Protasov K. V.</i> Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis and modern approaches to treatment.....	12
<i>Pavlyukova E. N., Kolosova M. V., Neklyudova G. V., Kugel D. A., Karpov R. S.</i> Features of the child's heart physiology: the role of apex in formation of the reverse type of left ventricular twist in prematurity.....	23

### ORIGINAL RESEARCH

<i>Frolov P. A., Korotkevich A. G., May S. A.</i> Evaluation of two postbulbar blockade techniques in prevention of postmanipulation pancreatitis.....	32
<i>Kondrashova EA, Nevzorova VA, Priseko LG, Borodiy AO, Bondareva JV.</i> Vascular dysfunction in young adults using different nicotine delivery devices.....	38
<i>Novikova V. V., Kuchevasova M. V.</i> Epidemiological peculiarities of scalp mycoses in the Perm region.....	46
<i>Ostanina Yu. O., Yakhontov D. A., Semyahina S. V., Agarkova A. D., Lukinov V. L.</i> Coronary vascular bed lesion and micro-RNA levels in stable coronary artery disease patients with borderline coronary artery stenosis.....	52
<i>Notov K. G., Selyatitskaya V. G., Sevryukov F. A., Feofilov I. V., Erkovich A. A., Novikova E. G., Notov I. K., Mitrofanov I. M.</i> Influence of gynaecological diseases on the course of chronic cystitis.....	59
<i>Kiseleva E. A., Mikheenko G. A., Belokoroviy E. V.</i> Life quality of patients with vulvar kraurosis receiving combined photodynamic and antioxidant therapy.....	66
<i>Kovaleva A. Ya., Nikolaev K. Yu., Agamian E. R., Lifshits G. I.</i> Role of procalcitonin in diagnosis and prognosis of pneumonia caused by the new coronavirus infection 2019 (COVID-19).....	74
<i>Perfileva D. Yu., Miroshnichenko A. G., Perfilev V. Yu., Kulikov E. S., Boykov V. A., Nesterovich S. V., Antipina E. A., Leshcheva D. D.</i> Clinical and epidemiological characteristics of patients with infections associated with previous hospitalisation.....	81
<i>Petrova M. M., Reznichenko P. A., Alyabyeva P. V., Romanova I. V., Nasyrova R. F., Shnayder N. A.</i> The RS7314935 (117718837 g>a) is biomarker of arterial hypertension and tension-type headache phenotype.....	88
<i>Dymova M. A., Kuligina E. V., Richter V. A., Artyushenko P. V., Rogova A. V., Shchugoreva I. A., Tomilin F. N., Kichkailo A. S., Zamay T. N.</i> Obtaining highly selective aptamers to the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus. Theoretical and experimental approaches.....	95

### CASES FROM PRACTICE

<i>Rumyantseva Z. S., Tkach V. V., Sulima A. N., Reznichenko N. A., Tkach A. V.</i> Tactics of pregnancy and delivery management for a patient with spinal dysraphism and congenital defect of the spine (a clinical case).....	102
<i>Babkin A. A., Shcherbak V. A., Leontieva E. V.</i> Flurona in a child: a clinical case.....	106
<i>Barakin A. O., Balakirev E. A., Stalmahovich V. N., Marchuk A. A., Tolstikova T. V.</i> A. clinical case: a mosaic variant of male karyotype with presence of a clone with monosomy of the X chromosome.....	111

# Научные обзоры / Scientific reviews



© ШАБАЛИНА Д. О., ХРАМЧЕНКО М. А., ЗУЛКАЙДАРОВА А. Р., СУБОЧЕВА С. А., АБРОСЬКИНА М. В., ПРОКОПЕНКО С. В.

УДК 616.832-004.2-085:004.738.5

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

## Дистанционная реабилитация пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы)

Д. О. Шабалина, М. А. Храмченко, А. Р. Зулкайдарова, С. А. Субочева, М. В. Аброськина, С. В. Прокопенко

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

**Резюме.** Рассеянный склероз является важной медико-социальной проблемой, так как поражает лиц преимущественно молодого и трудоспособного возраста. Современное развитие патогенетической терапии позволяет эффективно контролировать частоту обострений и прогрессирование заболевания, что приводит к увеличению продолжительности жизни больных. В связи с этим, актуальной темой на сегодняшний день является реабилитация пациентов с рассеянным склерозом. Развитие дистанционной реабилитации способствует улучшению качества жизни и восстановлению двигательных функций, позволяя пациентам оставаться социально активными и трудоспособными членами общества. В литературном обзоре рассмотрены современные методики дистанционной нейрореабилитации пациентов с рассеянным склерозом, описаны экономические преимущества. Анализ проводился на основании 35 научных статей на русском и английском языке, опубликованные в период с 2013 по 2022 год. Литературные источники были взяты из доступных баз данных: E-Library, PubMed, Cochrane.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, дистанционная реабилитация, телемедицина, нейрореабилитация, двигательные функции, когнитивные функции.

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

**Для цитирования:** Шабалина ДО, Храмченко МА, Зулкайдарова АР, Субочева СА, Аброськина МВ, Прокопенко СВ. Дистанционная реабилитация пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-5-11

## Remote rehabilitation of patients with multiple sclerosis (a literature review)

D. O. Shabalina, M. A. Khranchenko, A. R. Zulkaidarova, S. A. Subocheva, M. V. Abros'kina, S.V. Prokopenko

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

**Abstract.** Multiple sclerosis is an important medical and social problem, as it affects people mainly of young and productive age. The modern development of pathogenetic therapy makes it possible to effectively control the frequency of exacerbations and the progression of the disease, which leads to an increase in the life expectancy of the patients. In this regard, a relevant topic today is the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. The development of remote rehabilitation contributes to quality of life improvement and restoration of motor functions, allowing patients to remain socially active and able-bodied members of society. In this literature review, modern methods of remote neurorehabilitation of multiple sclerosis patients are considered, economic advantages are described. The analysis was based on 34 scientific articles in Russian and English, published in the period from 2013 to 2022. Literary sources were obtained from available databases: E-Library, PubMed, Cochrane.

**Key words:** multiple sclerosis, remote rehabilitation, telemedicine, neurorehabilitation, motor functions, cognitive functions.

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

**Citation:** Shabalina DO, Khranchenko MA, Zulkaidarova AR, Subocheva SA, Abros'kina MV, Prokopenko SV. Remote rehabilitation of patients with multiple sclerosis (a literature review). *Siberian Medical Review*. 2023;(5):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-5-11

### Введение

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы [1], приводящее к социальной дезадаптации и инвалидизации [2], встречающееся преимущественно у лиц молодого и трудоспособного возраста.

В связи с современными достижениями в патогенетическом лечении пациентов с рассеянным склерозом отмечается увеличение продолжительности жизни больных, а по некоторым источникам, данный показатель существенно не отличается от

продолжительности жизни популяции в целом [3, 4], что повышает актуальность проведения реабилитационных мероприятий [5]. Согласно результатам обзоров и метаанализов, получено большое количество убедительных данных о положительном влиянии применения лечебной физкультуры, высокоинтенсивных аэробных интервальных тренировок, кинезиотерапии, когнитивной реабилитации, применения виртуальной реальности, массажа, физиотерапии на стационарном и амбулаторных этапах реабилитации пациентов с рассеянным склерозом [1, 3, 6, 7, 8, 9]. Существующие данные показывают,



что индивидуально созданная программа тренировок может улучшить функциональные возможности и качество жизни пациентов с РС [6, 10].

Одним из основных принципов медицинской реабилитации является ее непрерывность, что подразумевает осуществление реабилитационных мероприятий на стационарном и амбулаторном этапах без прекращения тренировок с целью достижения их максимальной эффективности. Однако в настоящее время существует ряд ограничений к широкому применению этапной, преемственной и непрерывной реабилитации у больных с рассеянным склерозом: удаленность крупных центров РС, логистические особенности направления и трансфера больных, ограничения в связи с пандемией COVID-19, необходимость посещения работы трудоспособными и социально активными пациентами. Таким образом, развитие дистанционной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом является актуальной проблемой [11, 12].

Дистанционная нейрореабилитация (ДНР) – это раздел телемедицины, позволяющий проводить восстановление и коррекцию нарушенных функций организма у пациентов, имеющих неврологический дефицит, на амбулаторном этапе реабилитации с использованием компьютерных и телекоммуникационных технологий [13].

Целью данной публикации является обобщение опыта применения дистанционной нейрореабилитации у больных с рассеянным склерозом в мировой практике.

### Материал и методы

Обзор составлен на основании результатов анализа 35 опубликованных ранее статей на русском и английском языках из доступных баз данных: PubMed, Cochrane, E-Library. Поиск проводился с использованием ключевых слов «дистанционная реабилитация», «телемедицина» и «рассеянный склероз». Для обзора были отобраны все материалы, которые соответствовали теме исследования, опубликованные в период с 2013 по 2022 гг. Была проведена оценка эффективности методов дистанционной реабилитации, доступности и перспектива использования телекоммуникационных технологий на амбулаторном этапе ведения пациентов с рассеянным склерозом.

### Результаты и обсуждение

Наиболее часто используемым инструментом удаленной реабилитации больных являлось взаимодействие с помощью интернета. При этом стоит отметить, что методология дистанционной реабилитации с использованием интернет-технологий также была неоднородна. В ряде исследований реабилитация проводилась с помощью приложения Skype [14, 34], в других - врачи проводили видеотренинги [34] или использовали платформы обратной связи на веб-сайте [15, 33]. Так же в последнее время популярными методами реабилитации пациентов с РС стало использование специальных мобильных приложений [31] и виртуальной реальности [32]. Реже

использовались комбинированные методы, например, интернет-связь и ношение шагомера или телефонная связь [14, 16, 17, 18].

S. Di Tella et al. в 2019 году провели систематический обзор девяти оригинальных исследований по определению эффективности дистанционной реабилитации в общей сумме у 716 пациентов с диагнозом рассеянный склероз [19]. Авторы обзора анализировали данные об эффективности использования дистанционных методов нейрореабилитации, таких как использование веб-платформ, видео-тренировок, эксергейминга (комбинация видеоигры и физических упражнений, которая требует от участника выполнения определенных заданий и позволяет отслеживать его движения), консультаций по телефону в восстановлении двигательных функций, а также компьютерных программ и игр с целью уменьшения выраженности когнитивных нарушений. Параллельно производилась оценка их влияния на уровень депрессии, усталости, качества жизни у данной категории больных. Результаты исследований показали, что использование методов дистанционной нейрореабилитации приводило к значительному улучшению общей физической активности, однако показатели функции ходьбы и равновесия имели умеренное улучшение. Незначительно улучшались когнитивные функции. Также отмечено умеренное положительное влияние на уровень депрессии; показатели усталости и качества жизни оставались прежними. Наибольшая эффективность реабилитации наблюдалась в исследованиях, которые включали формирование мотивации и консультирование больного.

В ходе рандомизированного контролируемого исследования Tallner et al., включавшего 126 пациентов с диагнозом РС, проведена оценка влияния дистанционных методов двигательной реабилитации на качество жизни пациентов, связанное со здоровьем (HRQoL), их мышечную силу, функцию легких, физическую активность и утомляемость [20]. Нейрореабилитация заключалась в выполнении аэробных упражнений (езда на велосипеде, скандинавская ходьба, выгул собаки, бег трусцой, плавание, ходьба, тренажерный зал) с частотой 1 раз в неделю и силовых тренировок 2 раза в неделю в исследуемой группе в течение 6 месяцев, а в группе контроля в течение 3 месяцев после 3 месячного периода отсутствия восстановительной терапии. Статистически значимые различия между группами наблюдались только в отношении мышечной силы. В обеих группах было отмечено положительное влияние удаленных тренировок на мышечную силу, функцию легких и физическую активность и его отсутствие на HRQoL. Также по результатам данного исследования выявлено, что дистанционная реабилитация не изменяла уровень имевшейся утомляемости у пациентов, а иногда даже приводила к нарастанию данного показателя, что вероятно связано с возможным отсутствием обратной связи с пациентом, либо с плохим

инструктажем больного перед выполнением курса реабилитации и недостаточным контролем за ним.

В работу, посвященную оценке эффективности дистанционной реабилитации равновесия у больных с РС с применением игрового тренажера Nintendo Wii Balance Board (WBBS), было включено 36 пациентов. WBBS состоит из четырех датчиков, реагирующих на смещение центра тяжести игрока. Исследуемые ежедневно выполняли упражнения в специально подобранной игре для восстановления координации [21, 22] без активного контроля врача. В основной группе пациенты проходили 12-недельный период домашних тренировок на WBBS, с последующим 12-недельным периодом наблюдения без тренировок, а в группе сравнения реабилитация проходила в обратном порядке. Оценка эффективности проводилась дважды – после 12 и 24 недель при помощи следующих тестов: тест шагов в четырех квадратах (FSST), 25-футового теста ходьбы на время (25-FWT), шкалы воздействия рассеянного склероза (MSIS-29) и смещение центра давления тела за 30 секунд на стабилметрической моноаксиальной силовой платформы «ProKin». Статистически значимое увеличение эффективности лечения было установлено в основной группе пациентов, у которых реабилитационный период был начат сразу после включения в исследование [21]. Таким образом, использование в домашних условиях игрового компонента WBBS может быть эффективным в восстановлении функции равновесия у пациентов с РС, но необходимо сопоставлять риск травматизации и пользы при использовании данной платформы в домашних условиях.

Нарушение когнитивных функций является важной составляющей клинической картины у пациентов с рассеянным склерозом. Более чем у половины больных наблюдаются интеллектуально-мнестические нарушения, влияющие на внимание, обучение и обработку информации. Известно, что когнитивные нарушения в легкой степени могут быть выявлены уже на самой ранней стадии заболевания и требуют активной продолжительной реабилитации. L. E. Charvet et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение влияния дистанционной реабилитации на когнитивные функции больных с РС [23]. В исследование было включено 135 пациентов с РС, у всех были выявлены отклонения по данным теста модальностей символов и цифр (SDMT). Пациенты были рандомизированы в две группы. Первая группа занималась на онлайн-адаптивном когнитивном обучающем портале. Программа включала 15 упражнений, направленных на тренировку внимания, памяти, скорости мышления, а также на улучшение функций зрительной и слуховой области коры головного мозга. Программа содержала в себе алгоритм, позволяющий каждый раз увеличивать или уменьшать уровень сложности, в зависимости от процента выполнения предыдущих заданий. Во второй груп-

пе использовался обычный компьютерный игровой тренинг. Исследование проводилось в течение 12 недель. Результаты исследования показали, что применение онлайн-адаптивной программы улучшает когнитивные функции у пациентов с РС и может быть применено для больных с широким спектром когнитивных проблем. Как отмечают исследователи, основным преимуществом подхода было использование программы в домашних условиях.

В исследовании, посвященном оценке влияния физической активности на когнитивную сферу и функцию ходьбы ( $n = 82$ ), пациенты с РС были рандомизированы в две группы [14]. В основной группе проводились регулярные онлайн-занятия с реабилитологом через интернет и еженедельные поддерживающие мотивацию поведенческие семинары, также больные регулярно использовали шагомер и специальное программное обеспечение для постановки целей и отслеживания достигнутых результатов. В группе контроля пациенты однократно получали рекомендации по выполнению упражнений в домашних условиях с дальнейшим динамическим наблюдением и еженедельными поддерживающими мотивацию семинарами. Все участники исследования заполняли опросники по оценке физической активности (IPAQ), шкалу оценки инвалидности (PDDS), прошли устный тест для оценки когнитивных способностей (SDMT), а также тест на 6-минутную ходьбу (6MW) до и после 6-месячного периода амбулаторной дистанционной реабилитации. По результатам исследования было установлено статистически значимое увеличение расстояния, которое проходили больные в основной группе за 6 минут, а также улучшение выполнения теста SDMT по сравнению с контрольной группой. Таким образом, авторы делают вывод об улучшении когнитивных функций и ходьбы на фоне физической активности, подчеркивая важность активного контроля в реабилитации пациентов с РС [14]. Данное исследование демонстрирует улучшение когнитивных функций и результатов ходьбы на фоне двигательной реабилитации у лиц с рассеянным склерозом. Реабилитация, описанная в дизайне исследования, может быть использована для улучшения показателей физической активности, когнитивной способности и продления дистанции ходьбы.

Реабилитация пациентов с РС продолжает активно развиваться, в том числе с использованием нестандартных методик; так, например, в работе D. Frevel, M. Mäurer [15] проводилось исследование с участием 18 пациентов, где сравнивалось применение иппотерапии и реабилитации в домашних условиях с помощью сети интернет. Авторы получили значимое улучшение статического и динамического равновесия, разницы между обеими группами не наблюдалось. Однако показатели усталости были выше у пациентов, получавших иппотерапию. Таким образом, был сделан вывод, что реабилитация с помощью домашних тренировок больных через интернет



более эффективна, удобна и малозатратна для людей с рассеянным склерозом. Авторы подчеркивают удобство для пациентов с ограничениями к передвижению, вместе с тем дистанционная реабилитация требует приверженности и регулярности лечения.

Одной из немаловажных задач на сегодняшний день является не только оценка эффективности дистанционной реабилитации при РС с позиции улучшения тех или иных функций, но и оценка экономической выгоды для страны, больницы и пациентов. В ряде литературных обзоров была подробно рассмотрена данная проблема. В литературном обзоре S. Yeroushalmi et al. [11] было проанализировано 28 исследований с участием 3252 пациентов. Телемедицинские технологии были классифицированы и оценивались по следующим критериям: общая помощь при РС, реабилитация, нейропсихологическое/психическое здоровье. В нескольких исследованиях было показано улучшение общего эмоционального состояния у пациентов с рассеянным склерозом, получавших дистанционную когнитивно-поведенческую терапию (КПТ). Данная методика была особенно полезна для больных с РС, так как было выявлено сокращение времени и средств, необходимых для участия в очной традиционной КПТ, а также своевременность нейропсихологической помощи. В целом, исследования показали ряд результатов, указывающих на положительное влияние долгосрочной телемедицинской реабилитации на психоэмоциональное благополучие и снижения уровня тяжести депрессии, а также экономическую выгоду и удовлетворенность как пациентов, так и медицинских работников. В ходе обсуждения были выявлены основные препятствия для проведения дистанционной реабилитации: отсутствие требуемых технических средств и постепенно снижающаяся вовлеченность пациентов при использовании дистанционных технологий в течение длительного периода времени.

М. Т. Shaw et al. [24] провели исследование теле-реабилитации с использованием tDCS (транскраниальной стимуляции постоянным током) в сочетании с когнитивной реабилитацией на дому и дистанционным наблюдением (RS-tDCS). В исследование были включены 44 пациента с рассеянным склерозом с неврологическими нарушениями различной степени выраженности. Всем пациентам перед началом исследования был проведен опрос, в ходе которого участники сообщали среднее время, затрачиваемое на дорогу от дома до клиники, стоимость посещения занятий и трудности, связанные с посещением клиники. Оценка результатов проводилась по порядковой шкале от 1 до 5 баллов, где 1 балл – отсутствие трудностей, а 5 баллов указывает на то, что поездка практически невозможна. Пациенты, находящиеся под дистанционным наблюдением, в 95 % случаев показывали приверженность к лечению, и 93 % участников сообщили об удовлетворенности результатами лечения в домашних условиях. Данное исследование показало, что дистанционная

реабилитация может восполнить объем ежедневной физической реабилитации, необходимый для формирования оптимальной клинической пользы и получения максимального эффекта. В исследовании также отмечалось, что посещение клиники для прохождения очной реабилитации сопряжено со значительными затратами для пациентов, даже в городских условиях [24]. Таким образом, дистанционная реабилитация облегчает доступ к лечению для больных, которые проживают, как в сельской местности, так и в городских условиях [24].

Так же в ходе еще одного исследования прошло анонимное анкетирование 200 пациентов с РС [25] с целью получения информации о потребности в доступе к реабилитационным и телекоммуникационным технологиям, а также об интересах и перспективах дистанционной реабилитации среди этих пациентов. Авторы получили очень интересные данные, доказав, что наличие легкой степени инвалидности и профессиональной деятельности связаны с большим интересом к телереабилитации. И напротив, пациенты с инвалидностью от умеренной до тяжелой степени и неработающие, по данным анкетирования, имеют меньший доступ и меньше возможностей в использовании необходимых технологий.

В оригинальном исследовании I. Voigt et al. 2020 года по использованию веб-портала «Integrated Care Portal Multiple Sclerosis (IBMS)» в очной и дистанционной реабилитации пациентов с рассеянным склерозом проведен опрос 210 больных с данным заболеванием и 24 родственников пациентов с РС после апробации данной платформы [26]. Особенностью данного веб-портала является его направленность на долгосрочный мониторинг пациентов с РС, получающих нейрореабилитацию, а также его многофункциональность. В связи с чем было отмечено повышение комплаентности пациентов к процессу как лечения, так и реабилитации.

Пилотное исследование Y. Suh et al. включило выборку из 68 больных с РС, которые были разделены на исследуемую и контрольную группы. Все пациенты на начало исследования имели низкий уровень мотивации и выраженную астенизацию. Пациентам из исследуемой группы в течение 6 недель проводилась когнитивно-поведенческая терапия, осуществляемая посредством рассылки информационных бюллетеней и регулярных телефонных звонков с целью коррекции имевшихся у них целей и формирования адекватных ожиданий от реабилитации. С участниками данной группы также регулярно проводились беседы по поводу интересующих их вопросов, касавшихся трудностей, возникших во время самой реабилитации. Контрольной группе пациентов в течение 6 недель рассылалась информация по поводу методов управления стрессом. По окончании исследования, пациенты заполняли анкеты, в результате обработки которых было выявлено, что в исследуемой группе наблюдалось значительное увеличение показателей мотивации, самодисциплины и

значительное снижение астенизации, в то время как в контрольной группе данные показатели остались прежними [27].

Резюмируя, обзор литературных данных показал, что дистанционные технологии имеют значимые преимущества перед традиционными методами реабилитации в приверженности к лечению и доступности [28, 29, 35], а также являются экономически целесообразными [20]. Что касается нашей страны, то, учитывая протяженность территорий России и удаленность некоторых населенных пунктов от крупных клиник, внедрение дистанционных методов реабилитации позволяет облегчить доступ к лечению для больных, которые проживают как в городских условиях, так и в сельской местности [24].

Однако на данный момент остается открытым вопрос соблюдения врачебных рекомендаций со стороны пациентов при использовании телемедицинских методов реабилитации в течение длительного периода времени [29, 30]. Данная проблема требует дальнейших исследований и подбора методов наблюдения с целью сохранения мотивации больных к систематическому выполнению реабилитационных упражнений.

### Заключение

Результаты литературного обзора подтверждают эффективность применения дистанционной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом. Использование дистанционных методов приводит к улучшению показателей физической активности и когнитивных способностей, а также способствует снижению уровня тяжести депрессии и инвалидизации пациентов. Данные методы реабилитации, в особенности использование веб-сайтов, экономически выгодны и удовлетворяют как пациентов, так и медицинских работников. Сделан вывод о том, что в течение длительного времени приверженность пациентов к систематическому выполнению реабилитационных упражнений дистанционно снижается, в связи с чем падает и показатель эффективности, что требует продолжения исследований в этом направлении. Также при отборе пациентов на данную форму нейрореабилитации стоит внимательнее относиться к пациентам со зрительными и когнитивными нарушениями, в связи с возможными трудностями у них при использовании телемедицинских систем.

### Литература / References

1. Рябов СА, Бойко АН. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом с точки зрения доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; (1): 38-43. [Ryabov SA, Boyko AN. Rehabilitation of patients with multiple sclerosis from the point of view of evidence-based medicine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; (1): 38-43. (In Russian)] DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43
2. Помников ВГ, Крицкая ЛА, Делокян ГА, Сенькина АГ. Особенности формирования индивидуальной

программы реабилитации при рассеянном склерозе. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2020;(S3):147-148. [Pomnikov VG, Kritskaya LA, Delokyan GA, Sen'kina AG. Features of the formation of an individual rehabilitation program for multiple sclerosis. *Vestnik of Russian military medical Academy*. 2020;(S3):147-148. (In Russian)] DOI: 10.17816/0869-2106-2021-27-3-265-271

3. Соловьева ЕА. Сущность комплексной реабилитации инвалидов с рассеянным склерозом. *International Scientific Review*. 2020: 111-114. [Solov'eva EA. The essence of complex rehabilitation of disabled people with multiple sclerosis. *International scientific review*. 2020: 111-114. (In Russian)]

4. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(6):329-342. DOI: 10.1038/s41582-019-0183-3

5. Centonze D, Leocani L, Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2020;33(3):255-261. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000816

6. Иванчук ЕВ, Бойко ЕА, Бойко АН, Климов ЮА, Троицкая ЛА, Батышева ТТ. Эффективность активных физических упражнений в комплексной когнитивной реабилитации взрослых и детей с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(7-2):38-42. [Ivanchuk EV, Boyko EA, Boyko AN, Klimov YuA, Troitskaya LA, Batysheva TT. The effectiveness of active physical exercises in complex cognitive rehabilitation of adults and children with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2020;120(7-2):38-42. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro202012007238

7. Коржова ЮЕ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Ключков АС, Закройщикова ИВ, Супонева НА, Аскарлова ЛШ, Захарова МН. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(7-2):13-21. [Korzhova YuE, Bakulin IS, Poydasheva AG, Klochkov AS, Zakroyshchikova IV, Suponeva NA, Askarova L.Sh, Zakharova MN. Rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2021;121(7-2):13-21. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro202112107213

8. Литвинова НЮ, Белова АН, Шейко ГЕ, Израельян ЮА, Шакурова ДН, Соловьева ВС. Физическая реабилитация больных рассеянным склерозом. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2019;1(149):40-51. [Litvinova NYu, Belova AN, Sheyko GE, Israelyan YuA, Shakurova DN, Solov'eva VS. *Physical rehabilitation of patients with multiple sclerosis. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina*. 2019;1(149):40-51. (In Russian)]

9. Захаров АВ, Хивинцева ЕВ, Колсанов АВ, Воронин АС. Эффективность реабилитации пациентов с рассеянным склерозом в виртуальной реальности. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):25-29. [Zakharov AV, Khivintseva EV, Kolsanov AV, Voronin AS. The effectiveness of rehabilitation of patients with multiple sclerosis in virtual

- reality. *Science and Innovations in Medicine*. 2019;4(3):25-29. (In Russian)] DOI 10.35693/2500-1388-2019-4-3-25-29
10. Motl RW. Exercise and Multiple Sclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;(1228):333-343. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1\_22
  11. Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin M. Telemedicine and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Literature Review. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2020; 26(7-8):400-413. DOI: 10.1177/1357633x19840097
  12. Коржова ЮЕ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Ключков АС, Закройщикова ИВ, Супонева НА, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(7-2):13-21. [Korzhoval YuE, Bakulin IS, Poydasheva AG, Klochkov AS, Zakroyshchikova IV, Suponeva NA, Askarova LSh, Zakharova MN. Rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2021;121(7-2):13-21. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro202112107213
  13. Иванилова ТН, Василенко ИВ, Семенов ВА, Днепровская МА, Юринский ЮА, Мирбадиев ШЗ, Прокопенко СВ, Субочева СА. Портал дистанционной реабилитации «Нейродом»: реализация и тестирование. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2020;8(1):1-14. [Ivanilova TN, Vasilenko IV, Semenov VA, Dneprovskaya MA, Yurinskiy YuA, Mirbadiev ShZ, Prokopenko SV, Subocheva SA. Portal of remote rehabilitation "Neurodome": implementation and testing. 2020;8(1):1-14 (In Russian)]. DOI: 10.17586/2226-1494-2019-19-5-925-930
  14. Sandroff B, Klaren R, Pilutti L, Dlugonski D, Benedict R, Motl R. Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2014; (261): 363–372. DOI: 10.1007/s00415-013-7204-8
  15. Frevel D, Mäurer M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2015;(51):23–30.
  16. Truijien S, Abdullahi A, Bijsterbosch D, van Zoest E, Conijn M, Wang Y, Struyf N, Saeyns W. Effect of home-based virtual reality training and telerehabilitation on balance in individuals with Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2022;43 (5):2995-3006. DOI: 10.1007/s10072-021-05855-2
  17. Zasadzka E, Trzmiel T, Pieczyńska A, Hojan K. Modern Technologies in the Rehabilitation of Patients with Multiple Sclerosis and Their Potential Application in Times of COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):549. DOI: 10.3390/medicina57060549
  18. Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, Negaresh R, Motl RW. Home-Based Exercise Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Implications for Future Research. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;(55):103177. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103177
  19. Tella SD, Pagliari C, Blasi V, Mendozzi L, Rovaris M, Baglio F. Integrated telerehabilitation approach in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2020; 26(7-8):385-399. DOI: 10.1177/1357633x19850381
  20. Tallner A, Streber R, Hentschke C, Morgott M, Geidl W, Mäurer M, Pfeifer K. Internet-supported physical exercise training for persons with multiple sclerosis: A randomised, controlled study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(10):E1667. DOI: 10.3390/ijms17101667
  21. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Marchetti MR, Pozzilli C. Home-based balance training using the Wii balance board: a randomized, crossover pilot study in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013; (27):516–525. DOI: 10.1177/1545968313478484
  22. Cimino V, Chisari CG, Raciti G, Russo A, Veca D, Zagari F, Calabrò RS, Patti F. Objective evaluation of Nintendo Wii Fit Plus balance program training on postural stability in Multiple Sclerosis patients: a pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2020;43(3):199-205. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000408
  23. Charvet L, Yang J, Shaw M, Sherman K, Haider L, Xu J, Lauren B. Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177177. DOI: 10.1371/journal.pone.0177177
  24. Shaw MT, Best P, Frontario A, Charvet LE. Telerehabilitation benefits patients with multiple sclerosis in an urban setting. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 2021; 27(1):39-45. DOI:10.1177/1357633x19861830.
  25. Remy C, Valet M, Stoquart G, El Sankari S, Van Pesch V, De Haan A, Lejeune Th Telecommunication and rehabilitation for patients with multiple sclerosis: access and willingness to use. A cross-sectional study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2020;56(4):403-411. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06061-X.
  26. Voigt I, Benedict M, Susky M, Scheplitz T, Frankowitz S, Kern R, Müller O, Schlieter H, Ziemssen T. A Digital Patient Portal for Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2020;(11):1-14. DOI: 10.3389/fneur.2020.00400.
  27. Suh Y, Motl RW, Olsen C, Joshi I. Pilot Trial of a Social Cognitive Theory-Based Physical Activity Intervention Delivered by Nonsupervised Technology in Persons With Multiple Sclerosis. *Journal of Physical Activity and Health*. 2015;12:924-930. DOI: 10.1123/jpah.2014-0018.
  28. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Jan; 2019(1): CD012732. DOI:10.1002/14651858.CD012732. pub2.
  29. Tarakci E, Tarakci D, Hajebrahimi F, Budak M. Supervised exercises versus telerehabilitation. Benefits for persons with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;144(3):303-311. DOI: 10.1111/ane.13448.
  30. Gopal A, Bonanno V, Block VJ, Bove RM. Accessibility to Telerehabilitation Services for People With Multiple Sclerosis: Analysis of Barriers and Limitations. *The International Journal of MS Care*. 2022;24(6):260-265. DOI: 10.7224/1537-2073.2022-002.



31. Thirumalai M, Rimmer JH, Johnson G, Wilroy J, Young HJ, Mehta T, Lai B. TEAMS (Tele-Exercise and Multiple Sclerosis), a Tailored Telerehabilitation mHealth App: Participant-Centered Development and Usability Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(5):e10181. DOI: 10.2196/10181.

32. Nascimento AS, Fagundes CV, Mendes FADS, Leal JC. Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;(54):103128. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103128.

33. Jeong IC, Liu J, Finkelstein J. Association Between System Usage Pattern and Impact of Web-Based Telerehabilitation in Patients with Multiple Sclerosis. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2020;272:346-349. : 10.3233/SHTI200566.

34. Kahraman T, Savci S, Ozdogar AT, Gedik Z, Idiman E. Physical, cognitive and psychosocial effects of telerehabilitation-based motor imagery training in people with multiple sclerosis: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2020; 26(5):251-260. DOI: 10.1177/1357633X18822355

35. Landi D, Ponzano M, Nicoletti CG, Cola G, Cecchi G, Grimaldi A, Mataluni G, Mercuri NB, Sormani MP, Pacileo G, Marfia GA. Patient's point of view on the use of telemedicine in multiple sclerosis: a web-based survey. *Neurological Sciences*. 2022;43(2):1197-1205. DOI: 10.1007/s10072-021-05398-6

тел.: +7(902)9560138; e-mail: clery6796@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6164-1659>  
Зулкайдарава Александра Руслановна, студентка 5 курса лечебного факультета, Красноярский медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(983)2802070; e-mail: alexzulkaidarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1114-0493>

Субочева Светлана Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом ПО, Красноярский медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(923)3138885; e-mail: Sveta162007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9916-6235>

Аброскина Мария Васильевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом ПО, Красноярский медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(902)9402336; e-mail: mabroskina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>

Прокопенко Семен Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом ПО, Красноярский медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(960)7681010; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>

### Author information

Daria O. Shabalina, 6th year student of the Faculty of General Medicine, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(950)4284401; e-mail: dar.shabalina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9161-5235>

Maria A. Khramchenko, resident of the Department of Nervous Diseases with a course of PE, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902)9560138; e-mail: clery6796@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6164-1659>

Alexandra R. Zulkaidarova, 5th year student of the Faculty of General Medicine, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(983)2802070; e-mail: alexzulkaidarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1114-0493>

Svetlana A. Subocheva, Cand. Med. Sci., assistant of the Department of Nervous Diseases with a course of PE, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)3138885; e-mail: Sveta162007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9916-6235>

Maria V. Abroskina, Dr. Med. Sci., assistant professor of the Department of Nervous Diseases with a course of PE, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902)9402336; e-mail: mabroskina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>

Semen V. Prokopenko, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Nervous Diseases with a course of PE, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(960)7681010; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>

### Сведения об авторах

Шабалина Дарья Олеговна, студентка 6 курса лечебного факультета, Красноярский медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(950)4284401; e-mail: dar.shabalina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9161-5235>

Храмченко Мария Анатольевна, ординатор кафедры нервных болезней с курсом ПО, Красноярский медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1;

Дата поступления: 04.06.2022

Дата рецензирования: 19.04.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 04 June 2022

Revision Received 19 April 2023

Accepted 28 September 2023

© ЕНИСЕЕВА Е. С., ПРОТАСОВ К. В.

УДК 616.132.2-007.2-036.11-07-08

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-12-22

## Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению

Е. С. Енисеева<sup>1,2</sup>, К. В. Протасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

**Резюме.** Спонтанная диссекция коронарных артерий является одной из причин острого коронарного синдрома, не связанного с атеросклерозом и чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста. В связи с небольшой распространенностью, нередкими случаями ошибок диагностики и отсутствием общепризнанных алгоритмов лечения состояние представляет собой нерешенную клиническую проблему. Целью настоящего обзора явилось представление данных современной литературы о распространенности, этиопатогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и особенностях лечения спонтанной диссекции коронарных артерий. Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE и e-library за период с 2018 по 2022 гг. по ключевым словам “spontaneous coronary artery dissection”, “coronary artery intramural hematoma”, “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction”, “fibromuscular dysplasia”, «спонтанная диссекция коронарных артерий», «интрамуральная гематома коронарной артерии», «острый коронарный синдром», «инфаркт миокарда», «фибромускулярная дисплазия».

**Ключевые слова:** спонтанная диссекция коронарных артерий, интрамуральная гематома коронарной артерии, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, фибромускулярная дисплазия.

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

**Для цитирования:** Енисеева ЕС, Протасов КВ. Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):12-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-12-22

## Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis and modern approaches to treatment

E. S. Eniseeva<sup>1,2</sup>, K. V. Protasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

**Abstract.** Spontaneous coronary artery dissection is one of the non-atherosclerotic causes of acute coronary syndrome and is more common in young and middle-aged women. This condition is an unresolved clinical problem due to the low prevalence, frequent cases of diagnostic errors and the lack of generally accepted treatment algorithms. The purpose of this review is to present the data of modern literature on the prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, classification and diagnosis of spontaneous coronary artery dissection. The review was carried out using the search for papers published in the PubMed, MEDLINE and e-library databases within the period from 2018 to 2022 using the keywords “spontaneous coronary artery dissection”, “coronary artery intramural hematoma”, “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction” and “fibromuscular dysplasia”.

**Key words:** spontaneous coronary artery dissection, coronary artery intramural hematoma, acute coronary syndrome, myocardial infarction, fibromuscular dysplasia.

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

**Citation:** Eniseeva ES, Protasov KV. Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis and modern approaches to treatment. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):12-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-12-22

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) – диссекция коронарной артерии (КА), не связанная с атеросклерозом или травмой и не являющаяся ятрогенной. Преобладающий механизм повреждения миокарда при СДКА связан с обструкцией, обусловленной интрамуральной гематомой (ИМГ) или разрывом интимы [1, 2, 3]. Согласительные документы Американского и Европейского кардиологических обществ указывают, что СДКА не является редким заболеванием [1, 2, 3]. Однако ис-

тинная распространенность СДКА в общей популяции неизвестна. Это связано с трудностями диагностики [4]. Цель настоящего обзора – представить данные современной литературы о распространенности, этиопатогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики, особенностях ведения больных с СДКА. Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, e-library за период с 2018 по 2022 гг. Поиск проведен по ключевым словам “spontaneous dissection of coronary arteries”, “coronary

artery intramural hematoma”, “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction”, “fibromuscular dysplasia”, «спонтанная диссекция коронарных артерий», «интрамуральная гематома коронарной артерии», «острый коронарный синдром», «инфаркт миокарда», «фибромускулярная дисплазия».

#### *Распространенность*

Поскольку первым проявлением СДКА в большинстве случаев является клиника острого коронарного синдрома (ОКС), распространенность данного заболевания изучалась в когортах больных с ОКС. Среди всех случаев острого инфаркта миокарда (ИМ) СДКА встречается в 0,49–2,4 % [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. J. Saw с соавт. представили данные многоцентрового проспективного когортного исследования. Все случаи СДКА были подтверждены независимой оценкой индексных коронарных ангиограмм. За 4 года зарегистрировано 750 случаев СДКА в 22 центрах Канады и США, что свидетельствует о том, что заболевание не является редким и на один центр приходится около 9 пациентов в год. Авторы считают, что в аналогичных по количеству вмешательств центрах следует ожидать примерно один новый случай заболевания в месяц. Таким образом, глобальное бремя заболевания достаточно велико [12].

#### *Этиологические и предрасполагающие факторы.*

##### *Женский пол и молодой возраст*

Хорошо известно, что СДКА чаще развивается у женщин молодого и среднего возраста. Среди женщин моложе 50 лет доля СДКА в этиологической структуре ИМ возрастает до 6,6–7,3 % [8, 9]. В Новозеландском исследовании СДКА была причиной ОКС у 18 % женщин моложе 60 лет [10]. Доля женщин среди всех больных с СДКА преобладает и составляет 71–91 % [4, 5, 6, 13, 14, 15]. Однако по данным Национального популяционного когортного исследования, проведенного в США, она была существенно ниже – 44,2 % [11]. Такой широкий диапазон может объясняться разной осведомленностью врачей о данной патологии, о различных ангиографических вариантах, необходимостью применения внутрикоронарной визуализации для подтверждения диагноза при ИМГ [16].

Вместе с тем старший возраст пациента не является критерием исключения СДКА. Так, во Французском многоцентровом исследовании DISCO из 373 пациентов с СДКА 90,6 % были женщины, из них более 50 % в постменопаузальном периоде [15]. В канадском когортном исследовании женщины в постменопаузе составляли 62,3 % [12]. Развитие СДКА возможно у пациентов старческого возраста, вплоть до девятой декады жизни [2]. Описаны случаи многососудистой СДКА 2 типа в сочетании с диссекцией аорты у 73-летней женщины [17] и повторной верифицированной СДКА передней нисходящей артерии

и правой КА у 81-летней женщины с гипотиреозом и длительной артериальной гипертензией [18]. Возможно, что частота случаев СДКА недооценена у пожилых пациентов, так как вероятность атеросклеротического поражения у них высокая и диссекция может связываться с атеросклерозом [7].

Для пациентов с СДКА нехарактерна ассоциация с кардиоваскулярными факторами риска. Во Французском регистре 54,7 % пациентов с СДКА имели только один кардиоваскулярный фактор риска, у 22,2 % факторы риска отсутствовали [15]. У пациентов с СДКА реже, чем при ИМ, связанным с атеросклерозом, встречается артериальная гипертензия (у 26–37 %), дислипидемия (у 13–35 %) и курение [2, 5, 7, 9, 10, 12, 19].

#### *Перипартальный период*

СДКА является частой причиной острого ИМ во время беременности и в послеродовом периоде [2, 3, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Расчетная частота СДКА составляет 1,8 случай на 100 000 беременностей [28]. N.R. Smilowitz et al. провели анализ перипартальных ИМ в США. СДКА была документирована в 15 % случаев. По мнению авторов, относительно небольшая частота может отражать недостаточную диагностику и ошибки кодирования этого диагноза [23]. С другой стороны, перипартальная СДКА наблюдается в 3,6–9,9 % случаев среди всех СДКА [15, 24, 26] и достигает 28 % в группе женщин моложе 40 лет [24]. Чаще СДКА наблюдается в третьем триместре беременности и в первую неделю после родов. Преэклампсия увеличивает риск развития СДКА [13, 21, 22]. Перипартальная СДКА в сравнении с СДКА, не связанной с беременностью, чаще встречается у первородящих женщин старшего возраста или у многогрожавших [15, 20], имеет более тяжелое течение с нарушением функции левого желудочка, шоком, многососудистым поражением, вовлечением ствола левой КА и большим размером ИМ [20, 26].

Развитие СДКА во время беременности связывают с физиологическими изменениями гемодинамики и уровней гормонов [22]. Неизвестно, имеет ли значение абсолютный уровень эстрогенов и прогестерона или их колебания [29]. Предполагается, что гормональные изменения во время беременности, а также в результате лечения бесплодия и гормональной заместительной терапии могут ослаблять сосудистую стенку. По другим данным частота применения контрацептивов и гормонозаместительной терапии у больных с СДКА не отличалась от общей популяции [2]. Гемодинамические сдвиги в поздние сроки беременности (рост объема циркулирующей крови, сердечного выброса, внутрибрюшного давления) могут увеличивать напряжение сдвига, вызывая микроструктурные изменения в артериальной стенке, что повышает предрасположенность к СДКА [28].



### Фибромускулярная дисплазия (ФМД)

При СДКА часто выявляется ФМД КА [18, 25, 28, 29, 30, 31]. ФМД – идиопатическая неатеросклеротическая и невоспалительная системная васкулопатия, характеризующаяся ангиографическими признаками, отражающими нарушения в структуре артериальной стенки, ведущие к сужению просвета, особенно в артериях мелкого и среднего калибра [32]. Международный консенсус рекомендует использовать ангиографическую классификацию ФМД, согласно которой выделяется фокальная и мультифокальная формы ФМД. Мультифокальная ФМД характеризуется множественными стенозами в одной артерии. У взрослых наблюдается чаще, чем у детей, у женщин – чаще, чем у мужчин. Кроме стенозов, при ФМД наблюдаются аневризмы, диссекции, извитость сосудов. Однако их наличия в отсутствие фокального или мультифокального стенотического поражения недостаточно для диагноза ФМД. Если пациент имеет фокальное или мультифокальное поражение в одном сосудистом русле и документированную аневризму, диссекцию или извитость в другом сосудистом русле, такое поражение считается многососудистым [32].

ФМД наблюдалась у 31 % больных с СДКА в Канадском когортном исследовании [12], у 45 % больных во Французском регистре СДКА [15], у 38,8% больных в регистре клиники Мэйо [33]. Частота выявления ФМД зависит от используемого метода диагностики, а также от полноты скрининга (исследование всех сосудистых областей) [5, 31]. Среди больных с СДКА большинство имеют многососудистое поражение [30], а изменения экстракоронарных сосудов почти всегда мультифокальные [32]. Именно поэтому у пациентов с СДКА рекомендована визуализация всех сосудов от церебральных до сосудов таза [32]. В исследованиях, включавших более 100 пациентов с СДКА, частота экстракоронарных сосудистых изменений сильно варьировалась от 13,4 до 100 % [13, 31]. Это связано с тем, что полный сосудистый скрининг проводится с разной частотой (от 30 до 80 %) [31]. Среди 173 из 315 пациентов Британского регистра с СДКА (96,5 % женщин, средний возраст 44,5±7,9 лет), которым была проведена визуализация всех сосудистых областей с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии, ФМД выявлена у 31,8 %. Среди больных с ФМД многососудистое поражение отмечалось у 29,1 %, что оказалось ниже, чем в других исследованиях. Частота поражения почечных артерий составила 15,6 % от 173 пациентов с СДКА и 49 % от 55 пациентов с ФМД [34]. Во Французском регистре СДКА в группе больных с полным скринингом ФМД частота поражения почечных артерий составила 28,2 %, сонных артерий – 21,9 % [15].

### Системные воспалительные заболевания и другие факторы

В ряде клинических наблюдений выявлена взаимосвязь СДКА с системной красной волчанкой (СКВ) [35, 36]. Среди 66 360 пациентов с СДКА (по базе данных National Inpatient Sample США, 2004–2015гг.) 280 (0,4 %) имели СКВ. Доля больных с СКВ при СДКА оказалась выше, чем среди больных с ОКС без СДКА [25]. Повышенная предрасположенность к спонтанной диссекции при СКВ связана с волчаночным васкулитом, вызывающим активацию эозинофилов в адвентиции и периадвентициальном слое и повышенную экспрессию их медиаторов – триптазы, химазы и металлопротеиназ, повреждающих сосудистую стенку [35, 37, 38]. Редкой причиной СДКА является саркоидоз. При этом заболевании также предполагается роль эозинофилов, их коллагенолитический и цитотоксический эффект [39].

По другим данным частота воспалительных заболеваний среди пациентов с СДКА не отличается от общей популяции [40, 41]. М. Margaritis et al. проанализировали 36 случаев аутопсии больных с СДКА. Не выявлено ни одного случая васкулита. Имеющийся воспалительный инфильтрат авторы связывают с заживлением, а не с причиной диссекции. Клеточный состав инфильтрата был представлен CD68+ макрофагами, что отличает от состава инфильтрата при васкулитах крупных и средних сосудов [40].

Некоторые генетические заболевания ассоциируются с СДКА (синдром Марфана и Элерса-Данлоса 4 типа, синдром Лоеса-Дитца, синдром Альпорта, поликистоз почек, несовершенный остеогенез) [25, 28, 29, 42]. Однако они составляют малую часть среди всех СДКА [2, 25]. Генетические мутации и однонуклеотидные полиморфизмы, достоверно ассоциированные с СДКА, на сегодняшний день не определены. Поэтому рутинное генетическое тестирование пациентов с СДКА не рекомендовано [4, 28].

По некоторым данным нарушение функции щитовидной железы также является возможным фактором риска СДКА. S.J. Camacho Freire et al. показали, что частота гипотиреоза значительно выше при СДКА, чем при ОКС, не связанном с СДКА (26 % против 8 %;  $p=0,004$ ) [43]. При гипотиреозе наблюдаются интерстициальный отек сосудистой стенки с отложением гидрофильных мукополисахаридов, повышенное количество фибробластов, снижение деградации гиалуроновой кислоты и увеличение ее синтеза фибробластами. Все эти изменения приводят к эндотелиальной дисфункции и системному воспалению, что может объяснить связь между гипотиреозом и СДКА [37, 43].

### Патогенез СДКА

СДКА является острым коронарным событием, вызванным внезапным разрывом слоев эпикардиль-

ной артерии. Внутри средней оболочки образуется ИМГ с разрывом интимы или без него, что приводит к сужению просвета сосуда вплоть до его обструкции [28, 44]. В качестве триггеров, провоцирующих событие, описаны прием симпатомиметических препаратов (кокаин, амфетамин), роды, повышение внутрибрюшного или внутригрудного давления (кашель, рвота), эмоциональные и физические нагрузки [6, 12, 13, 15, 28, 29, 44]. Однако анализ данных популяционного когортного исследования, включавшего 66 360 пациентов с СДКА не подтвердил роль психологического стресса, приема амфетамина и кокаина как пускового фактора [25].

Существует две теории развития СДКА. Первая – “inside-out”, когда происходит внезапный разрыв интимы с проникновением крови в медиальный слой с образованием ложного просвета, который увеличивается благодаря интрамуральному давлению. В результате образуется ИМГ [2, 21, 44, 45]. Согласно второй теории (“outside-in”) происходит разрыв *vasa vasorum* внутри сосудистой стенки, что приводит к внутримедиальному кровотечению, формированию ИМГ, при этом разрыв интимы отсутствует [2, 21, 44].

Применение методов внутрисосудистой визуализации, особенно оптической когерентной томографии (ОКТ), позволило определить, что второй механизм наблюдается чаще. Фенестрация интимы при этом возникает вторично вследствие повышения давления в ложном просвете [2, 46]. В любом случае конечным результатом является уменьшение истинного просвета, приводящее к снижению кровотока и ИМ [5, 6, 28, 44]. СДКА может сопровождаться формированием тромба как в истинном, так и в ложном просвете [28], однако тромбоз имеет меньшее значение, чем ИМГ [37]. Диссекция может распространяться вдоль стенки КА как антеградно, так и ретроградно [4].

#### *Клинические проявления СДКА*

СДКА проявляется клиникой ИМ, кардиогенного шока, остановкой сердца. Наиболее частым клиническим проявлением СДКА является ИМ без подъема сегмента ST электрокардиограммы, который встречается в 53–72 % случаев. Доля ИМ с подъемом ST меньше и составляет от 19,7 до 45,6 % [5, 7, 10, 12, 13, 15, 26]. Кардиогенный шок наблюдался в 6,8–9,5 %, остановка сердца – в 4,3–5,6 % [6, 7, 15]. Среди 113 больных с СДКА в Массачусетском регистре остановка сердца наблюдалась в 12 % случаев [13]. СДКА, подтвержденная на аутопсии, является причиной внезапной смерти в 0,5 % случаев [4]. Молодой или средний возраст, женский пол, отсутствие традиционных кардиоваскулярных факторов риска в сочетании с клиникой ОКС позволяют заподозрить СДКА и провести обследование, направленное на визуализацию КА.

#### *Диагностика СДКА*

##### *Коронарография и ангиографическая классификация*

Коронарография является основным методом диагностики и исследованием первой линии [1, 2, 28, 44, 47]. Хотя СДКА может наблюдаться в любой артерии, наиболее частой локализацией является передняя нисходящая артерия (42–70 %). Поражение ствола левой КА наблюдалось в 2–6,3 % случаев СДКА. Большинство диссекций происходят в средних и дистальных сегментах. В 6–18 % случаев диссекция наблюдается в нескольких артериях [5, 10, 13, 15, 26, 29, 34].

Согласно классификации J. Saw выделяют 3 ангиографических типа СДКА. Тип 1 определяется при наличии рентгеногегативного лоскута интимы и формировании двойного просвета с задержкой контраста в КА. Тип 2 – это диффузное гладкое тубулярное сужение различной протяженности (обычно >20 мм) и тяжести, обусловленное ИМГ. При 2А подтипе диффузное сужение ограничено нормальными артериальными сегментами проксимально и дистально от гематомы. Подтип 2Б – это диффузное сужение, распространяющееся на дистальный конец артерии. Тип 3 представляет собой фокальный или тубулярный (обычно <20 мм) стеноз, имитирующий атеросклероз. Наиболее частым является 2 тип СДКА, который наблюдается в 62–81 % случаев [1, 2, 9, 10, 13, 15]. S. Sharma et al. выявили гендерные различия в распределении типов СДКА: у женщин частота 2 типа составила 83 %, тогда как у мужчин – только 21 %. Преобладание 1 типа СДКА у мужчин (71 %) авторы объясняют тем, что диагноз у мужчин устанавливается, когда диссекция очевидна и визуализируется лоскут интимы, в то время как при 2 типе настороженность в отношении СДКА отсутствует. Возможно, биологические различия ведут к большей предрасположенности мужчин к 1 типу диссекции [13]. При этом пациенты с ИМГ без разрыва интимы имеют худший прогноз, чем больные с классической диссекцией (1 тип) [48, 49]. В исследовании, включавшем 302 пациента с СДКА, при наблюдении в течение 22 месяцев (от 12 до 48) предикторами комбинированной конечной точки (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, экстренная реваскуляризация) были 2А и 3 тип СДКА [49].

Классическая диссекция редко пропускается, тогда как ИМГ без разрыва интимы представляет трудности в диагностике СДКА [7, 15, 28, 44, 50]. Наиболее часто приходится дифференцировать 2 и 3 типы СДКА с атеросклеротическим стенозом КА. При СДКА описывают важный ангиографический признак, указывающий на роль боковых ветвей в инициации или окончании пораженного сегмента. Гематома часто находится в артериальном сегменте между двумя боковыми ветвями, что подтверждается на ОКТ. Боковые ветви создают точки крепления и ограничивают распространение субадвентициальной

гематомы. Важное значение имеет отсутствие атером в других КА, что подтверждает, что СДКА не связана с атеромой. Комбинация этих признаков помогает отличить СДКА от атеросклеротического поражения [37]. Еще один ангиографический признак – ломаная или зигзагообразная линия, когда выявляются длинные повреждения, имеющие характерный вид “пилы”, состоящие из последовательных смежных выпрямленных сегментов в гладких и извилистых сосудах [37, 48]. Применение нитратов внутрикороноарно позволяет исключить спазм КА.

Ограничения коронарографии в диагностике СДКА хорошо известны. Метод не позволяет оценить стенку сосуда [47]. При проведении коронарографии высока частота ятрогенной диссекции у больных с СДКА (1,2–3,4 % случаев), она наблюдается чаще, чем в общей популяции больных, которым проводится коронарография (<0,2 %) [4, 15, 12].

#### *Методы внутрикороноарной визуализации*

Для дифференциального диагноза СДКА от других причин ИМ используется внутрикороноарная визуализация в виде ОКТ или внутрисосудистого ультразвукового исследования КА, позволяющая оценить все слои сосудистой стенки и верифицировать ИМГ [1, 2, 28, 44, 37]. С помощью ОКТ можно определить характеристики ложного просвета, такие как тип, размеры, связь с боковыми ветвями, дать информацию об истинном просвете, фенестрации. Проведение ОКТ будет полезным у пациентов, требующих реваскуляризации, чтобы гарантировать правильное положение проводника и избежать стентирования ложного просвета [46, 47]. Метод имеет риск распространения диссекции и увеличения ложного просвета, что связано с проведением катетера и введением контраста под высоким давлением [3, 37]. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование КА дает возможность дифференцировать СДКА от диссекции атеросклеротической бляшки, позволяет визуализировать ложный и истинный просветы, обнаружить тромбоз ложного просвета. Преимущества перед ОКТ связаны с отсутствием необходимости введения контраста. Глубина проникновения больше, что позволяет получить полное изображение всей сосудистой стенки до наружной эластической мембраны. Недостатком является низкое пространственное разрешение, затрудняющее идентификацию мелких структур, таких как интима-медиа и фенестрацию, соединяющую два просвета [3, 47]. Особенности коронарной анатомии, например, сильная извитость, малый размер просвета, дистальное поражение могут снизить безопасность интракороноарной визуализации при СДКА [46]. Оба метода не являются широкодоступными, стоимость их высока [47].

Если ангиографический диагноз не вызывает сомнений и консервативное лечение предпочтительнее, вну-

трикороноарная визуализация не является необходимой. Она должна применяться только в неопределенных случаях, или если требуется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [28, 44, 37]. Когда внутрикороноарная визуализация необходима, ограничение оценки наиболее проксимальным сегментом гематомы может свести к минимуму риск осложнений [1, 2].

#### *Компьютерно-томографическая коронарография (КТК) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца*

КТК имеет более низкое пространственное разрешение в сравнении с обычной коронарографией и не позволяет визуализировать поток. Она не рекомендована как первый метод при подозрении на СДКА. Однако КТК может быть полезна для неинвазивного динамического наблюдения и оценки заживления диссекций при СДКА проксимальных сегментов или артерий крупного калибра [28, 37]. Во время острого эпизода диссекция с помощью КТК идентифицируется нечасто (<15 %), чаще наблюдаются резкие изменения просвета и рукавообразные гематомы в стенке КА [51]. Вместе с тем, КТК может быть полезна для начального диагноза у пациентов с подозрением на СДКА при локализации в проксимальных сегментах главных сосудов [52]. Ограничения КТК включают низкую разрешающую способность для мелких сосудов, артефакты, связанные с движением, неизвестную чувствительность и специфичность [2, 47, 51].

МРТ сердца у пациентов с СДКА позволяет выявить позднее усиление с гадолинием, которое может быть трансмуральным, субэндокардиальным и с неоднородным усилением, микроваскулярную обструкцию, ИМГ. Проведение МРТ при СДКА необходимо для подтверждения ИМ, если имеются сомнения в диагнозе, и оценки его распространенности. Однако нормальная МРТ не исключает СДКА, поскольку отсутствие МРТ признаков ИМ может свидетельствовать о СДКА, которая не привела к развитию некроза [2, 47]. По данным N.Y. Tan et al. из 18 больных с подтвержденной СДКА, которым была выполнена МРТ в сроки до 8 дней от момента диссекции, у 15 выявлен ИМ, у 8 пациентов – сопутствующая микроваскулярная обструкция, преимущественно среди больных с трансмуральным ИМ [53].

#### *Тактика ведения*

##### *Консервативное лечение*

Эксперты Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца подчеркивают предпочтительность консервативной выжидательной тактики при СДКА, однако это возможно не во всех случаях [1, 2, 3]. При консервативной тактике заживление СДКА наблюдается в 70–97 % случаев [28, 54].

Антикоагулянты должны быть отменены сразу после постановки диагноза СДКА, если нет очевидного



тромба в просвете артерии [1, 2, 28, 47]. Хотя антикоагулянты могут предотвращать развитие внутрисосудистого тромбоза, их применение связано с риском увеличения гематомы [29]. Тромболизис у пациентов со СДКА противопоказан [3, 28, 47].

Большинство пациентов с СДКА должны получать хотя бы один антитромбоцитарный препарат. Вопрос о показаниях и сроках двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при консервативной стратегии лечения СДКА остается открытым. У пациентов из Европейского регистра DISCO проведена оценка исходов консервативной терапии СДКА. С этой целью в течение одного года наблюдались 199 пациентов в возрасте  $52,3 \pm 9,3$  лет, из них 89 % женщин, у 92 % была клиника ОКС. Треть пациентов (33,7 %) получали один препарат, две трети (66,3 %) – ДАТ. Комбинированная конечная точка включала смерть от любой причины, нефатальный ИМ, экстренное ЧКВ. Частота комбинированной конечной точки была выше в группе ДАТ, чем в группе монотерапии (18,9 % против 6,0 %; относительный риск (ОР) 2,62 при 95 % доверительном интервале (ДИ) 1,22–5,61;  $p=0,013$ ). Множественный регрессионный анализ показал, что тип 2А и ДАТ являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий [55]. Таким образом, по мнению экспертов, ДАТ может быть рассмотрена только в острой фазе СДКА (в первые 2–4 недели) с последующим переходом на низкую дозу аспирина до одного года, а иногда неопределенно долго [1, 2].

Бета-блокаторы уменьшают напряжение сдвига сосудистой стенки и, возможно, снижают риск рецидива СДКА [1, 6, 28]. Данные по применению статинов противоречивы, имеются результаты наблюдений, свидетельствующие о негативном влиянии на исходы при СДКА, в связи с чем эта группа препаратов должна применяться только при наличии гиперлипидемии и сопутствующего атеросклероза [6, 28, 29].

#### *Эндоваскулярная и хирургическая ревааскуляризация*

Чрескожное коронарное вмешательство при СДКА может оказаться сложной задачей с высоким риском неудачи и субоптимальным результатом [1, 2, 3, 4]. Это обусловлено несколькими факторами. СДКА часто вовлекает длинные сегменты, требующие длинных стентов, что увеличивает риск рестеноза и тромбоза. Недостаточный размер стента вследствие ИМГ может приводить к мальпозиции после резорбции гематомы, что увеличивает риск позднего тромбоза стента [2, 54]. Увеличивается риск катетерно-индуцированных диссекций при СДКА во время ЧКВ [2, 4, 28, 54, 56]. Поэтому до 20–30 % ЧКВ оказываются безуспешными [13, 12]. Частота успешных вмешательств при СДКА варьируется от 47 до 91 % [12, 54, 57].

В многочисленных обсервационных исследованиях

продемонстрирован негативный эффект ЧКВ на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов СДКА. Так, ЧКВ оказалось независимым предиктором госпитальных сердечно-сосудистых событий в Испанском регистре СДКА (ОР 5,97 при 95 % ДИ 1,78–20) [13]. В большом популяционном исследовании, включавшем 7347 женщин с СДКА, ЧКВ было независимым предиктором госпитальной летальности при ИМ без подъема сегмента ST (ОР 2,01 при 95 % ДИ 1,0–4,47), но не при ИМ с подъемом ST (ОР 0,62 при 95 % ДИ 0,41–0,96) [7]. S. Hasan et al. сравнили результаты ЧКВ и консервативной терапии у больных Ванкуверского регистра СДКА. У 75 из 403 больных (18,9 %) с СДКА проводилось ЧКВ, в 80 % случаев из них ЧКВ применялось как первичная стратегия, консервативная терапия – у 328 пациентов. Улучшение кровотока по классификации TIMI было достигнуто в 62,7 % случаев, в 32 % кровоток был без изменений и в 5,3 % отмечено ухудшение. При сравнении с группой консервативного лечения оказалось, что большие сердечно-сосудистые события (смерть от любой причины, инсульт, повторный ИМ, кардиогенный шок, тяжелые желудочковые аритмии, повторные ревааскуляризации) наблюдались чаще в группе инвазивного вмешательства в сравнении с консервативной тактикой как в период госпитализации (29,4 % против 2,8 %;  $p < 0,001$ ), так и после выписки из клиники (14,7 % против 3,0 %;  $p < 0,001$ ). Необходимость в повторной ревааскуляризации была выше в группе ЧКВ. Однако такие результаты могут быть связаны с тем, что в группу ЧКВ входили больные более высокого риска. При проведении повторной коронарографии в группе консервативной тактики у 86 % наблюдалось заживление диссекции [54]. В другом анализе, включавшем 436 больных с СДКА, ЧКВ проводилось у 49,3 % больных. В 84,3 % достигнуто улучшение кровотока, у 7 % – ухудшение. Осложнения наблюдались в 38,6 %, из них одна треть – тяжелые (ятрогенная диссекция, неплановое стентирование ствола левой КА, потеря кровотока в проксимальном сегменте, экстренное коронарное шунтирование – КШ). Распространенные диссекции, локализация в проксимальных сегментах, отсутствие проникновения контраста в ложный просвет ассоциируются с более высоким риском осложнений [58]. В мета-анализе Т.О. Бродовской с соавт. установлено преимущество медикаментозной терапии при оценке общей летальности (отношение шансов 0,48; 95% ДИ 0,27–0,86;  $p=0,01$ ). Интервенции в качестве начального подхода связаны с увеличением риска повторных ревааскуляризаций в 2,4 раза в сравнении с медикаментозным лечением [59].

В ряде работ ЧКВ не увеличивало риск неблагоприятных исходов СДКА. F. Alfonso et al. провели анализ Испанского регистра СДКА. Проанализировано 804 случая ИМ, обусловленных СДКА за 2016–2019 гг. ЧКВ

проведено в 45,8 % случаев. Госпитальная летальность за весь период составила 3 %. При анализе госпитальной летальности в группах больных с СДКА, которым проводили ЧКВ или консервативную терапию, оказалось, что в группе ЧКВ она была выше (4,9 % против 1,4 %;  $p=0,004$ ). Однако после учета клинической характеристики больных, различия госпитальной летальности в двух группах не были статистически значимыми. При проведении логистического регрессионного анализа оказалось, что независимыми предикторами госпитальной летальности явились возраст старше 55 лет, ИМ с подъемом ST, кардиогенный шок, хронические заболевания легких, но не коронарная реваскуляризация. Повторная госпитализация, связанная с сердечно-сосудистыми событиями, была чаще в группе консервативного лечения и эти различия сохранялись при учете других характеристик. Повторный ИМ в 30-дневный период также чаще наблюдался в группе консервативного лечения [57].

В Швейцарском регистре из 105 пациентов с СДКА 97 (92 %) больных лечились консервативно. У 7 (6,7 %) проведено ЧКВ и у одного – КШ. Длительность наблюдения составила 7,5 лет (от 3,6 до 12,5) с повторной коронарографией через 6 месяцев. В группе ЧКВ наблюдался один случай смерти (перипроцедурной), в 6 случаях не было больших сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, нефатальный ИМ и нефатальная остановка сердца), при этом в 5 из них проводилась повторная коронарография с подтверждением заживления диссекции. В группе консервативной терапии смерть наблюдалась у 2, у 8 – новые диссекции. Повторная коронарография проводилась у 68 пациентов группы консервативного лечения, у 65 из них выявлено заживление, однако у 4 из них в последующем наблюдались новые случаи диссекции и у одного – смертельный исход. Независимым предиктором неблагоприятных событий при длительном наблюдении был перипаретальный статус (ОР 5,55; 95 % ДИ 1,56–19,75;  $p=0,008$ ). Таким образом, большинство больных со СДКА лечились консервативно с подтверждением заживления диссекции при повторной коронарографии. Частота ранних неблагоприятных событий составила 4,8 %. У 7,6 % при длительном наблюдении выявлялись повторные диссекции, хотя заживление было документировано у большинства пациентов. Среди 68 асимптомных больных, которым проводилась повторная коронарография, заживление отмечено в 96 % [60].

Коронарное шунтирование при СДКА проводится редко (у 0,7–3,8 % пациентов) [12, 13, 26]. Технические проблемы при проведении КШ могут быть обусловлены хрупкостью артерий при наложении анастомозов [2, 29]. Отмечено снижение длительности проходимости шунта и увеличение риска его окклюзии в связи с

возобновлением конкурентного кровотока по нативному сосуду после заживления диссекции [2, 28, 29, 57]. Л.А. Бокерия с соавт. описывают случай СДКА у больной 47 лет с критическим стенозом митрального клапана, которой была выполнена одномоментная операция протезирования митрального клапана и хирургической реваскуляризации миокарда [50].

Таким образом, ЧКВ или КШ должны рассматриваться у пациентов с продолжающейся ишемией или гемодинамической нестабильностью. Феморальный доступ при проведении ЧКВ является предпочтительным у больных с СДКА. После ЧКВ и имплантации стента рекомендуется ДАТ. Операция КШ показана больным с многососудистой проксимальной диссекцией, при вовлечении ствола левой КА или после безуспешного ЧКВ [1, 2, 3, 28, 47]. В то же время пациенты с СДКА, распространяющейся на дистальные сосуды, не могут быть кандидатами для КШ [2].

#### *Течение и прогноз*

Возможны два варианта неблагоприятного развития событий при СДКА: распространение данной диссекции в острой фазе в связи с увеличением гематомы или новая диссекция, не связанная с индексной, возникающая в другом артериальном сегменте в срок >30 дней после первого события [1]. В опубликованных наблюдениях не всегда различают эти два состояния, однако к повторной диссекции следует относить новую диссекцию, а не прогрессирование имеющейся [2, 28]. Повторные диссекции являются важной клинической проблемой при СДКА [28]. Они наблюдаются у 3,3–30% пациентов [1, 5, 15, 29, 59]. Повторные диссекции в течение года после индексного события наблюдались у 4,3% [5], в течение 4-х лет – у 3,3% пациентов [49]. Описана повторная СДКА более чем через 10 лет после первого события [5]. Наличие ФМД в 5 раз увеличивает риск повторной диссекции [5].

Долгосрочная выживаемость при СДКА более 95 % [28]. Госпитальная летальность ниже, чем при ИМ, обусловленном разрывом атеросклеротической бляшки и составляет 0,1–4,2% [6, 11, 12, 13, 49]. Однако, по данным А.Н. Mahmoud с соавт., госпитальная летальность среди женщин с СДКА составила 6,4 % и была в 2 раза выше летальности при ИМ, не связанном с СДКА [7]. Одногодичная летальность составляет 2,4%, что ниже, чем при ИМ, не связанном с СДКА [5]. При длительном наблюдении частота больших сердечно-сосудистых событий составляет около 50 % в течение 10 лет [47].

#### **Заключение**

СДКА является одной из причин ИМ, не связанного с атеросклерозом, и чаще наблюдается у женщин молодого и среднего возраста. Перипаретальный период и фибромускулярная дисплазия являются общепризнанными предрасполагающими факторами СДКА. Увеличение осведомленности и настрожен-

ности в отношении СДКА должно привести к улучшению диагностики и к увеличению выявленных случаев данной патологии. Правильно установленный диагноз имеет большое значение для определения тактики, которая отличается от тактики при ИМ, связанном с разрывом атеросклеротической бляшки. Внутрикоронарная визуализация имеет значение для верификации диагноза при развитии интрамуральной гематомы. Консервативная тактика имеет преимущества в большинстве случаев.

### Литература / References

1. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523–e557. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000564
2. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, Kim ESH, Gulati R, Price JE, Rose CH. Spontaneous coronary artery dissection: JACC State-of-the-Art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(8):961-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.084
3. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *European Heart Journal*. 2018;39(36):3353-68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy080
4. Gilhofer TS, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: a review of complications and management strategies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2019;(17):275-91. DOI: 10.1080/14779072.2019.1598261
5. Clare R, Duan L, Phan D, Moore N, Jorgensen M, Ichiuj A, Shen AY, Lee M-S. Characteristics and clinical outcomes of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Journal of the American Heart Association*. 2019;(8):e012570. DOI: 10.1161/JAHA.119.012570
6. Gad MM, Mahmoud AN, Saad AM, Bazarbashi N, Ahuja KR, Karrthik AK, Elgendy IY, Elgendy AY, Don CW, Hira RS, Massoomi MR, Saw J, Anderson RD, Kapadia SR. Incidence, clinical presentation, and causes of 30-day readmission following hospitalization with spontaneous coronary artery dissection. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2020;(13):921-32. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.12.033
7. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat A.F, Saad M, Elgendy AY, Mojadidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J.

Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: A population-based analysis. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2018;(11):80–90. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.016

8. Alfonso F, Salamanca J, Díez-Villanueva P. Spontaneous coronary artery dissection in Japan: different from western countries. *International Journal of Cardiology*. 2020;(316):49-51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.097
9. Wilander H, Pagonis C, Venetsanos D, Swahn E, Dworeck C, Johnston N, Jonasson L, Kellerth T, Tornvall P, Yndigegn T, Lawesson SS. Nationwide observational study of incidence, management and outcome of spontaneous coronary artery dissection: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty register. *BMJ Open*. 2022;(12):e060949. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-060949
10. McAlister CP, Yi M, Adamson PD, Richard W, Troughton RW, Maxine Rhodes M, Blake JH, McClean DR, Elliott JM, Smyth DW, Puri A. Trends in the detection, management and 30-day outcomes of spontaneous coronary artery dissection: a six-year, New Zealand Centre Experience. *Heart, Lung and Circulation Journal*. 2021;(30):78–85. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.06.020
11. Krittanawong C, Kumar A, Virk HUIH, Yue B, Wang Z, Bhatt DL. Trends in Incidence, Characteristics, and in-hospital outcomes of patients presenting with spontaneous coronary artery dissection (from a National population-based cohort study between 2004 and 2015). *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(10):1617-23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.038
12. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, Brass N, Lavoie A, Bishop H, Lavi S, Pearce C, Renner S, Madan M, Welsh RC, Lutchmedial S, Vijayaraghavan R, Aymong E, Har B, Ibrahim R, Gornik HL, Ganesh S, Buller C, Matteau A, Martucci G, Ko D, Mancini GBJ. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *European Heart Journal*. 2019;(40):1188–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz007
13. Sharma S, Kaadan MI, Duran JM, Ponzini F, Mishra S, Tsiaras SV, Scott NS, Weinberg I, Ghoshhajra B, Lindsay M, Gibson CM, Chi G, Michalak N, Wood MJ. Risk factors, imaging findings, and sex differences in spontaneous coronary artery dissection. *The American Journal of Cardiology*. 2019;(123):1783–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.040
14. García-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, Roura G, Sanz R, Alvarado JCB, Tizón H, Flores-Ríos X, Moreu J, Ojeda S, Nogales JM, Veiga G, Masotti M, Camacho-Freire SJ, Jiménez-Valero S, Jiménez-Kockar M, Lozano I, González-Ferreiro R, Velázquez M, Avanzas P, Rivero F, Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and



in-hospital events. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2021;(74):15–23. DOI: 10.1016/j.rec.2020.04.002

15. Combaret N, Gerbaud E, Dérimay F, Souteyrand G, Cassagnes L, Bouajila S, Berrandou T, Rangé G, Meneveau N, Harbaoui B, Lattuca B, Bouatia-Naji N, Motreff P. National French registry of spontaneous coronary artery dissections: prevalence of fibromuscular dysplasia and genetic analyses. *EuroIntervention Journal*. 2021;17(6):508–15. DOI: 10.4244/EIJ-D-20-01046

16. Lebrun S, Bond RM. Spontaneous coronary artery dissection (SCAD): the underdiagnosed cardiac condition that plagues women. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018;(28):340–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.12.004

17. Alyamani M, Aziz A, Nagendran J, Welsh RC. Multi-vessel spontaneous coronary artery dissection in a patient with aortic dissection: a case report. *European Heart Journal. Case Reports*. 2022;(6):1–7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac263

18. García Miranda HR, Valdovinos P, Tajés H, Alegret JM. A case of an elderly patient with recurrent spontaneous coronary artery dissection. *Case reports* 2022;14(3):e23633. DOI: 10.7759/cureus.23633

19. Kok SN, Hayes SN, Cutrer FM, Raphael CE, Gulati R, Best PJM, Tweet MS. Prevalence and clinical factors of migraine in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Journal of the American Heart Association*. 2018;(7):e010140. DOI :10.1161/JAHA.118.010140

20. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;(70): 426–35. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.055

21. Krittanawong C, Kumar A, Johnson KW, Luo Y, Yue B, Wang Z, Khiatah B, Jazayeri S, Yamamoto N, Burt T, Frugoli A, Brooks DL. Cardiovascular disease in women: a review of spontaneous coronary artery dissection. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:38(e30433). DOI: 10.1097/MD.00000000000030433

22. O'Kelly AC, Ludmir J, Wood MJ. Acute coronary syndrome in pregnancy and the post-partum period. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(7):198. DOI: 10.3390/jcdd9070198

23. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Zhong J, Weinberg CR, Reynolds HR, Bangalore S. Acute myocardial infarction during pregnancy and the puerperium in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93 (10):1404–14. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.019

24. Nebeski D, Basic C, Svanvik T, Schaufelberger M, Thunstrom EO; SWED-PREG. Incidence of spontaneous coronary artery dissection during pregnancy in Swedish women between 1997 to 2019, a retrospective observational cohort study based on national Swedish health-registers. *European Heart Journal*. 2022;(43):1172. DOI:10.1093/eurheartj/ehac544.1172

25. Krittanawong C, Kumar A, Johnson KW, Luo Y, Yue B, Wang Z, Bhatt DL. Conditions and factors associated with spontaneous coronary artery dissection (from a National Population-Based Cohort Study). *The American Journal of Cardiology*. 2019;(123):249–53. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.10.012

26. Al-Hussaini A, Abdelaty AMSEK, Gulsin GS, Arnold JR, Garcia-Guimaraes M, Premawardhana D, Budgeon C, Wood A, Natarajan N, Mangion K, Rakhit R, Hoole SP, Johnson TW, Berry C, Hudson I, Gershlick AH, Ladwiniec A, Kovac J, Squire I, Samani NJ, Plein S, McCann GP, Adlam D. Chronic infarct size after spontaneous coronary artery dissection: implications for pathophysiology and clinical management. *European Heart Journal*. 2020;(41):2197–2205. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz895

27. Зайнобидинов ШШ, Хелимский ДА, Баранов АА, Бадоян АГ, Крестьянинов ОВ. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3193. [Zainobidinov ShSh, Khelimsky DA, Baranov AA, Badoyan AG, Krestyaninov OV. Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3193. (In Russian)] DOI:10.15829/1728-8800-2022-3193

28. Gilhofer TS, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: update 2019. *Current Opinion in Cardiology*. 2019;34:594– DOI: 10.1097/HCO.0000000000000671

29. Tweet MS, Kok SN, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection in women: what is known and what is yet to be understood. *Clinical Cardiology*. 2018;(41):203–10. DOI: 10.1002/clc.22909

30. Pappaccogli M, Di Monaco S, Warchol-Celinska E, Lorthioir A, Amar L, Aparicio LS, Beauoye C, Bruno RM, Chenu P, de Leeuw P, De Backer T, Delmotte P, Dika Z, Gordin D, Heuten H, Iwashima Y, Krzesinski J-M, Kroon AA, Mazzolai L, Poch E, Sarafidis P, Seinturier C, Spiering W, Toubiana L, Van der Niepen P, van Twist D, Visonà A, Wautrecht J-C, Witowicz H, Xu J, r Prejbisz A, Januszewicz A, Azizi M, Persu A; European/International FMD Registry and Initiative (FEIRI), and the Working Group 'Hypertension and the Kidney' of the European Society of Hypertension (ESH). The European/International fibromuscular dysplasia registry and Initiative (Feiri) - clinical phenotypes and their predictors based on a cohort of one thousand patients. *Cardiovascular Research*. 2021;117(3):950–9. DOI: 10.1093/cvr/cvaa102

31. Kim ESH, Saw J, Kadian-Dodov D, Wood M, Ganesh SK. FMD and SCAD: sex-biased arterial diseases with clinical and genetic pleiotropy. *Circulation Research*. 2021;(128):1958–72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318300

32. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, Bruno RM, de Leeuw P, Fendrikova-Mahlay N, Froehlich J, Ganesh SK, Gray BH, Jamison C,

- Januszewicz A, Jeunemaitre X, Kadian-Dodov D, Kim ESH, Kovacic JC, Mace P, Morganti A, Sharma A, Southerland AM, Touzé E, van der Niepen P, Wang J, Weinberg I, Wilson S, Olin JW, Plouin P-F, on behalf of the Working Group 'Hypertension and the Kidney' of the European Society of Hypertension (ESH) and the Society for Vascular Medicine (SVM). First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine (London, England)*. 2019;(24):164-89. DOI: 10.1177/1358863X18821816
33. Benson JC, Lehman VT, Verdoorn JT, Shlapak DP, Hayes SN, Tweet MS. Prevalence of cervical artery abnormalities on CTA in patients with spontaneous coronary artery dissection: fibromuscular dysplasia, dissection, aneurysm, and tortuosity. *American Journal of Neuroradiology*. 2021;(42):1497-1502. DOI: 10.3174/ajnr.A7151
34. Persu A, Lopez-Sublet M, Al-Hussaini A, Pappaccogli M, Radhouani I, Van der Niepen P, Adair W, Beauloye C, Brillet P-Y, Chan N, Chenu P, Devos H, Escaned J, Garcia-Guimaraes M, Hammer F, Jackson R, Jebri S, Kotecha D, Macaya F, Mahon C, Natarajan N, Neghal K, Nicol ED, Parke KS, Premawardhana D, Sajitha A, Wormleighton J, Samani NJ, McCann GP, Adlam D. Prevalence and disease spectrum of extracoronary arterial abnormalities in spontaneous coronary artery dissection. *JAMA Cardiology*. 2022;7(2):159-66. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4690
35. Álvarez-Lario B, Álvarez-Roy L, Mayordomo-Gómez S, García-García JM. Spontaneous coronary artery dissection in systemic lupus erythematosus: case-based review. *Rheumatology International*. 2019;39(10):1821-7. DOI: 10.1007/s00296-019-04351-3
36. Huang H, Ma X, Xu L, Wang X, Shi D, Zhao F, Zhang Y. Spontaneous coronary artery dissection and atherosclerosis in a young man with systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;(9):951188. DOI: 10.3389/fcvm.2022.951188
37. Garcia-Guimaraes M, Bastante T, Antuña P, Jimenez C, de la Cuerda F, Cuesta J, Rivero F, Premawardhana D, Adlam D, Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection: mechanisms, diagnosis and management. *European Cardiology*. 2020;(15):1-8. DOI: 10.15420/ecr.2019.01
38. Pitliya A, Datta S, Kalayci A, Kahe F, Sharfaei S, Jafarizade M, Goudarzi S, Chi G. Eosinophilic inflammation in spontaneous coronary artery dissection: A potential therapeutic target? *Medical Hypotheses*. 2018;(121):91-4. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.09.039
39. Kandolin R, Ekström K, Simard T, Hibbert B, Nery P, Lehtonen J, Kupari M, Birnie D. Spontaneous coronary artery dissection in cardiac sarcoidosis. *Oxford Medical Case Reports*. 2019;(5):212-5. DOI: 10.1093/omcr/omz033
40. Margaritis M, Saini F, Baranowska-Clarke AA, Parsons S, Vink A, Budgeon C, Allcock N, Wagner BE, Samani NJ, von der Thüsen J, Robertus JL, Sheppard MN, Adlam D. Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications. *Cardiovascular Research*. 2021;(118):cvab183. DOI: 10.1093/cvr/cvab183
41. Kronzer VL, Tarabochia AD, Lobo Romero AS, Tan NY, O'Byrne TJ, Crowson CS, Turley TN, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Raphael CE, Gulati R, Hayes SN, Tweet MS. Lack of association of spontaneous coronary artery dissection with autoimmune disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;(76):2226-34. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.533
42. Li Q, Ma M, He Y. Case report: Spontaneous coronary artery dissection in a man with Ehlers-Danlos syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;(9):913259. DOI: 10.3389/fcvm.2022.913259
43. Camacho Freire SJ, Díaz Fernández JF, Gheorghie LL, Gómez Menchero AE, León Jiménez J, Roa Garrido J, Cardenal Piris R, Gonzá'lez MP, Bastante T, Garcia-Guimaraes M, Vera A, Cuesta J, Rivero F, Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection and hypothyroidism. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2019;72(8):625-33. DOI: 10.1016/j.rec.2018.06.031
44. Kim E.S.H. Spontaneous coronary artery dissection. *The New England Journal of Medicine*. 2020;(383):2358-70. DOI: 10.1056/NEJMra2001524
45. Adlam D, Tweet MS, Gulati R, Kotecha D, Rao P, Moss AJ, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection: pitfalls of angiographic diagnosis and an approach to ambiguous cases. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2021;(14):1743-56. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.06.027
46. Jackson R, Al-Hussaini A, Joseph S, van Soest G, Wood A, Macaya F, Gonzalo N, Cade J, Caixeta A, Hlinomaz O, Leinveber P, O'Kane P, García-Guimaraes M, Cortese B, Samani NJ, Escaned J, Alfonso F, Johnson T, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological insights from optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;(12):2475-88. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.01.015
47. Lionakis N, Briasoulis A, Zouganeli V, Dimopoulos S, Kalpakos D, Kourek C. Spontaneous coronary artery dissection: A review of diagnostic methods and management strategies. *World Journal of Cardiology*. 2022;14(10):522-36. DOI: 10.4330/wjc.v14.i10.522
48. Alfonso F, Sanz-Ruiz R, Sabate M, Macaya F, Roura G, Jimenez-Kockar M, Nogales JM, Velazquez M, Veiga G, Camacho-Freire S, Moreu J, Peláez JAF, Pérez-Espejo P, Amat-Santos IJ, Diez-Villanueva P, Bastante T, Val DD, Rivero F, García-Guimaraes M. Clinical implications of the "Broken Line" angiographic pattern in patients with spontaneous coronary artery dissection. *The*

*American Journal of Cardiology*. 2022;(00):1–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.09.017

49. Mori R, Macaya F, Giacobbe F, Salinas P, Pavani M, Boi A, Bettari L, Rolfo C, Porto I, Gonzalo N, Varbella F, Cerrato E, Escaned J. Clinical outcomes by angiographic type of spontaneous coronary artery dissection. 2021;17(6):516–24. DOI: 10.4244/EIJ-D-20-01275

50. Бокерия ЛА, Голухова ЕЗ, Петросян КВ, Караев АВ, Григорян МР, Лосев ВВ. Спонтанная диссекция коронарной артерии: клинические случаи и литературная справка. *Креативная кардиология*. 2020;14(1):71–81. [Bockeria LA, Golukhova EZ, Petrosyan KV, Karaev AV, Grigoryan M.R, Losev VV. Spontaneous coronary dissection: case reports and literature review. *Creative Cardiology*. 2020;14(1):71–81. (In Russian)] DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-71-81

51. Tweet MS, Akhtar NJ, Hayes SN, Best PJ, Gulati R, Araoz PA. Spontaneous coronary artery dissection: acute findings on coronary computed tomography angiography. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019;(8):467–75. DOI: 10.1177/2048872617753799

52. Pozo-Osinalde E, Garcia-Guimaraes M, Bastante T, Aguilera MC, Rodríguez-Alcudia D, Rivero F, Hernández S, Jiménez-Borreguero LJ, Alfonso F. Characteristic findings of acute spontaneous coronary artery dissection by cardiac computed tomography. *Coronary Artery Disease*. 2020;(31):293–9. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000819

53. Tan NY, Hayes SN, Young PM, Gulati R, Tweet MS. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in patients with acute spontaneous coronary artery dissection. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(10):1624– DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.043

54. Hassan S, Samuel R, Starovoytov A, Lee C, Aymong E, Saw J. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Journal of Interventional Cardiology*. 2021;(2021):6686230. DOI:10.1155/2021/6686230

55. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, Macaya F, Bianco M, Mori R, Biolè CA, Boi A, Bettari L, Rolfo C, Ferrari F, Annibali G, Scappaticci M, Pavani M, Barbero U, Buccheri D, Cavallino C, Lombardi P, Bernelli C, D'Ascenzo F, Infantino V, Gambino A, Cinconze S, Rognoni A, Montagna L, Porto I, Musumeci G, Escaned J, Varbella F; DISCO Collaborators. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. *European Heart Journal*. 2021;(42):3161–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab372

56. Adlam D, García-Guimaraes M, Maas A. Spontaneous coronary artery dissection: no longer a rare disease. *European Heart Journal*. 2019;40(15):1198– DOI: 10.1093/eurheartj/ehz048

57. Alfonso F, Fernández-Pérez C, del Prado N, García-Guimaraes M, Bernal JL, Bastante T, del Val D, García-Márquez

M, Elola J. Characteristics and outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with spontaneous coronary artery dissection. A study from the administrative minimum data set of the Spanish National Health System. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;(9):1054413. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1054413

58. Kotecha D, Garcia-Guimaraes M, Premawardhana D, Pellegrini D, Oliver-Williams C, Bountziouka V, Wood A, Natarajan N, Jackson R, Chan N, Ziaullah J, Rakhit RD, Hoole SP, Johnson TW, Kadziela J, Ludman P, Samani NJ, Maas ANEM, Geuns R-J, Alfonso F, Adlam D. Risks and benefits of percutaneous coronary intervention in spontaneous coronary artery dissection. 2021;107(17):1398-1406. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318914

59. Бродовская ТО, Сахрай С, Бабыкина ЕГ, Потоцкий СВ, Ткачук ММ, Исмаилова СС, Гришина ИФ, Перетолчина ТФ, Бородулина ТВ. Инвазивное и консервативное лечение спонтанной диссекции коронарных артерий: метаанализ. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(5):102-115. [Brodovskaja TO, Sahraj S, Babykina EG, Potockij SV, Tkachuk MM, Ismailova SS, Grishina IF, Peretolchina TF, Borodulina TV. Invasive and conservative treatment of spontaneous coronary artery dissection: a meta-analysis. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):102-115. (In Russian)] DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-5-102-115

60. Seidl S, Rickli H, Rogowski S, Weilenmann D, Ammann P, Haager PH, Joerg L, Rohner F, Chronis J, Rigger J, Maeder MT. Long-term follow-up of medically treated patients with spontaneous coronary artery dissection: a prospective, Swiss single-centre cohort study. *Swiss Medical Weekly*. 2021;(151):w30067. DOI: 10.4414/SMW.2021.w30067

### Сведения об авторах

Енисеева Елена Сергеевна, к.м.н., доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; тел.: +79148881245; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Протасов Константин Викторович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; тел.: +79148834554; e-mail: protassov\_k@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

### Author information

Elena S. Eniseeva, Cand. Med. Sci., Associate professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation, 664003; Phone: +79148881245; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Konstantin V. Protasov, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79148834554; e-mail: protassov\_k@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Дата поступления: 26.02.2023

Дата рецензирования: 10.04.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 26 February 2023

Revision Received 10 April 2023

Accepted 28 September 2023



© ПАВЛЮКОВА Е.Н., КОЛОСОВА М.В., НЕКЛЮДОВА Г.В., КУЖЕЛЬ Д.А., КАРПОВ Р.С.

УДК 616.124.2 - 053.2: 612.17

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-23-31

## Особенности физиологии детского сердца: роль верхушки в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности

Е.Н. Павлюкова<sup>1</sup>, М.В. Колосова<sup>2</sup>, Г.В. Неклюдова<sup>1</sup>, Д.А. Кужель<sup>3</sup>, Р.С. Карпов<sup>1</sup><sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск 634012, Российская Федерация<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634002, Российская Федерация<sup>3</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

**Резюме.** Во всем мире частота преждевременных родов составляет 9,6% от всех родов, в общей сложности появляется на свет почти 13 миллионов новорожденных в год. Низкий вес тела при рождении недоношенного ребёнка в значительной степени связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте. Понимание генеза «реверсивного» типа скручивания левого желудочка у детей, рождённых с очень низкой (ОНМТ), экстремально низкой (ЭНМТ) и низкой массой тела (НМТ), позволяет углубить существующие традиционные знания по физиологии и патофизиологии детского сердца. Реверсивный тип скручивания левого желудочка не только несет информацию о росте и развитии детского сердца, но даёт возможность использовать впервые описанные закономерности становления механики для диагностики латентной дисфункции. При подготовке статьи использованы базы данных Google Scholar, КиберЛенинка, библиотеки eLibrary, специализированные базы данных (PubMed, MedLine), сайт Research Gate.

**Ключевые слова:** недоношенность, дети, механика детского сердца.

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

**Для цитирования:** Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Неклюдова ГВ, Кужель ДА, Карпов РС. Особенности физиологии детского сердца: роль верхушки в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):23-31.

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-23-31

## Features of the child's heart physiology: the role of apex in formation of the reverse type of left ventricular twist in prematurity

E.N. Pavlyukova<sup>1</sup>, M.V. Kolosova<sup>2</sup>, G.V. Neklyudova<sup>1</sup>, D.A. Kugel<sup>3</sup>, R.S. Karpov<sup>1</sup><sup>1</sup>Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk 634012, Russian Federation<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk 634002, Russian Federation<sup>3</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

**Abstract.** Worldwide, the rate of preterm birth is 9.6% of all births. In total, almost 13 million newborns are born per year. Low birth weight of preterm infants is significantly associated with increased risk of cardiovascular complications in adulthood. Understanding the genesis of the “reversible” type of left ventricular twist in children born with very low (VLBW), extremely low (ELBW) and low birth (LBW) weight allows us to deepen the existing traditional knowledge on physiology and pathophysiology of the child's heart. The reverse type of left ventricle twist not only carries information about growth and development of the child's heart, but makes it possible to use the patterns of establishment of the mechanics for diagnosis of latent dysfunction that have been described for the first time. When preparing the article, Google Scholar, CyberLeninka and eLibrary libraries, specialised databases (PubMed, MedLine) and the Research Gate website were used.

**Key words:** prematurity, children, mechanics of the child's heart.

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

**Citation:** Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, Kugel DA, Karpov RS. Features of the child's heart physiology: the role of apex in formation of the reverse type of left ventricular twist in prematurity. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):23-31. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-23-31

Значительное улучшение выживаемости недоношенных новорожденных создает группу риска развития широкого спектра осложнений и заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3], возникающих не только в период детства, но и в долгосрочной перспективе зрелого возраста [2,3,4,5]. Истоки заболеваний кроются в патологии антенатального и раннего неонатального периодов развития [6], и определяют качество жизни пациентов данной клинической группы [7, 8]. Известно, что формирование эффективной

фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) обеспечивается различными механизмами, одним из которых является скручивающее движение в систолу (движение подобное «отжиму мокрого полотенца») [9, 10, 11]. Фундаментальные положения в вопросе механики ЛЖ сердца гласят: нормальное вращение или скручивание левого желудочка во время выброса у взрослого человека состоит из вращения по часовой стрелке основания и вращения верхушки против часовой стрелки (если смотреть от верхушки) [10, 11].

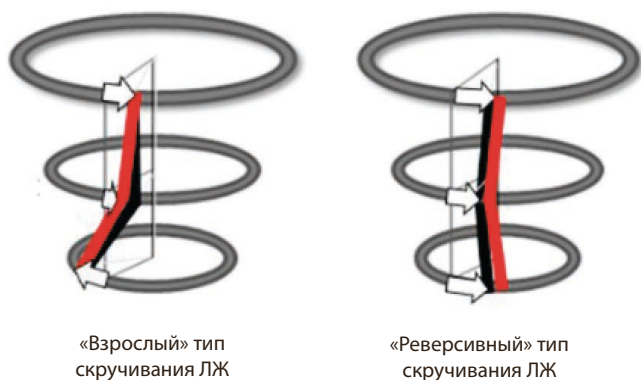


Рисунок 1. Направление движения базальных, апикальных сегментов ЛЖ и сегментов на уровне папиллярных мышц у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов) при «взрослом» (первом) и при «реверсивном» (четвертом) типах скручивания ЛЖ [13].

Figure 1. The direction of movement of the basal, apical LV segments and segments at the level of papillary muscles in children aged from one to five years, born with very low and extremely low body weight, in the process of postnatal growth and development (projection from the apical segments) at "adult" (first) and "reverse" (fourth) types of LV twist [13].

Движение, подобное роликовому насосу, характеризуется вращением вершины и основания в одном направлении – по часовой стрелке, и приводит к потере «отжимающего» движения левого желудочка [9, 10,11]. В детском возрасте показатель деформации эндокардиального слоя выше значений деформации эпикардиального слоя, а соотношения значений деформации эпи/эндокардиального слоёв увеличивается вместе с гестационным возрастом [12].

Ранее анализ собственных клинических данных, полученных с применением неинвазивной ультразвуковой технологии диагностики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain), позволил нам предложить оригинальную классификацию моделей вращательного движения ЛЖ, подразумевая одновременное существование у детей, рождённых недоношенными, нескольких типов скручивающего движения, включая отмечавшееся только при патологии вращательное движение вершины в систолу «по часовой стрелке» («реверсивный» (четвёртый) тип) [13] (рис. 1, 2). Позднее факт одновременного существования различных вариантов скручивающего движения у детей был подтверждён другими исследователями [14]. Количество клинических случаев с «реверсивным» (четвёртым) типом скручивания ЛЖ в группе детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела существенно превышало число аналогичных наблюдений в груп-

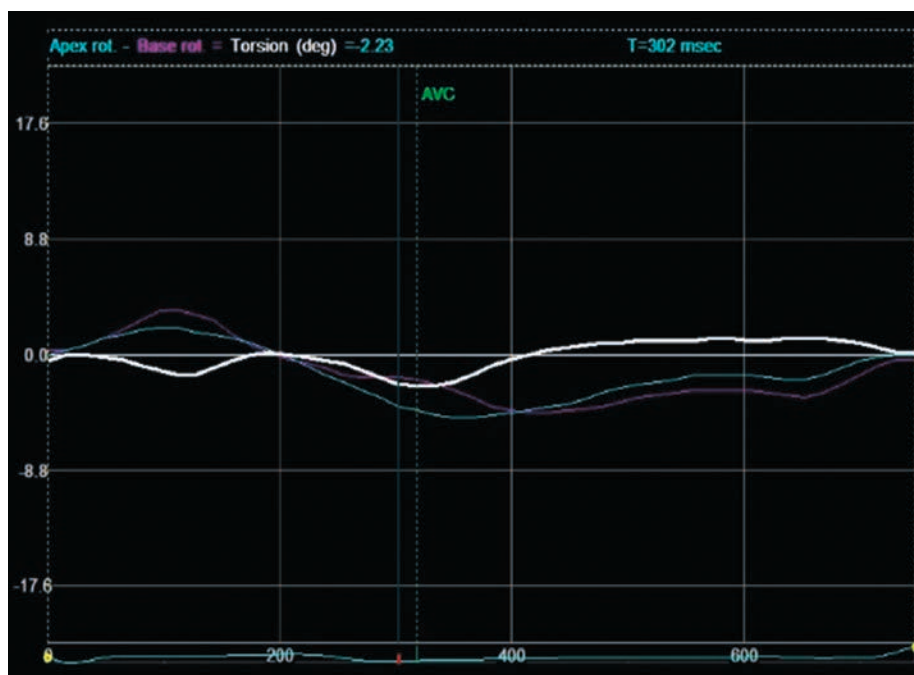


Рисунок 2. Технология Speckle Tracking Imaging – 2D Strain. Кривая скручивания (Twist) левого желудочка ребёнка К. 5 лет, рождённого на 31 неделе гестации, масса при рождении 1460 грамм, 4 тип (реверсивный) скручивания ЛЖ. Кривая белого цвета – скручивание ЛЖ, кривая розового цвета – ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов, голубого цвета – ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов (собственные данные).

Figure 2. Speckle Tracking Imaging - 2D Strain technology. Twist curve of the left ventricle of child K. 5 years old, born at 31 weeks of gestation, birth weight 1 460 grams, type 4 (reverse) left ventricular twist. White curve: left ventricular twist, pink curve: left ventricular rotation at the level of the basal segments, blue: left ventricular rotation at the level of the apical segments (own data).

пе детей, родившихся доношенными [13]. Данный факт обусловил особый интерес к проблеме механики ЛЖ и, в частности, к природе феномена вращательного движения верхушки «по часовой стрелке» в систолу у недоношенных детей.

Известно, что параметры сердца человека во время пренатального онтогенеза изменяются циклично - активизация скорости нарастания массы сердца и его линейных размеров сменяется периодами относительной стабилизации. На этапах эмбрионального и раннего плодного периодов наблюдается преобладание роста сердца в длину над ростом в ширину. Масса сердца нарастает с 0,009 грамм на пятой неделе внутриутробного развития до 9,87 грамм на тридцать шестой неделе пренатального онтогенеза [15]. Рост сердца ребёнка после рождения происходит также неравномерно - быстрее всего сердце растёт в длину, что приводит к изменению его пропорций, а «вес сердца от периода новорождённости (24,0 грамма) до совершеннолетия увеличивается одиннадцатикратно» [15].

Вклад верхушки сердца, составляющей от 21% до 30% массы миокарда [16], в процессы постнатального роста и развития, в формирование движения апикального отдела ЛЖ [9 - 11] детского сердца ребёнка «по часовой стрелке» в систолу, несомненно, связан с характером его строения [14, 17]. «Истинная верхушка или «апикальная кепка» представляет собой область миокарда вне полости левого желудочка. В апикальной зоне левого желудочка волокна подвергаются спиральному завихрению» [16]. Организация апикальных отделов сердца человека от внутриутробного периода до зрелого возраста демонстрирует различие в расположении и направлении мышечных волокон в зависимости от возраста. Апикальные волокна миокарда преимущественно сосредоточены вокруг левого завитка сердца, при этом передний и задний отделы «водворота» формируют инвагинирующие волокна от стернокостального до диафрагмального участков, и впоследствии поднимаются к субэндокардиальным слоям [16, 18]. В апикальной части левого желудочка отсутствует средний (циркулярный) слой, он определяется только на уровне сосочковых мышц митрального клапана [19, 20]. Кардиомиоциты сосочковых мышц также составляют конус (верхушку) левого желудочка, образуя вихрь левого желудочка сердца. Пути проникновения волокон кардиомиоцитов сосочковых мышц от эпикарда до эндокарда осуществляются подобно правостороннему движению спирали [21].

Проведенные рядом научных групп клинические исследования зафиксировали функциональные и морфологические характеристики сердца в условиях недоношенности – шаровидную форму, укорочение и «уменьшение конусности апикального отдела ЛЖ» [4], апикальное смещение и нарушение контрактильности ЛЖ, включая апикальные отделы [4, 5] (рис. 3 А-В). Именно в апикальных отделах ЛЖ сердца при недоношенности установлены гипертрофия кардиомиоцитов и увеличенное количество интерстициаль-

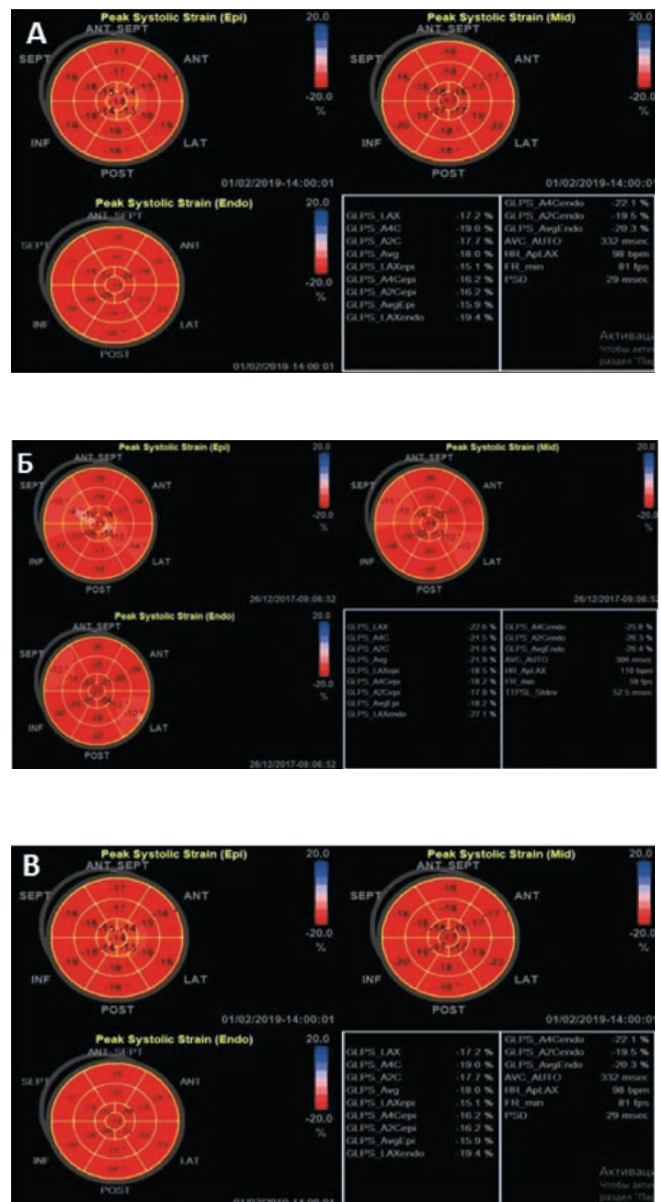


Рисунок 3. Технология Speckle Tracking Imaging – 2D Strain. Полярные карты значений деформации в каждом сегменте ЛЖ по схеме «бычий глаз». А - ребёнка Б., 1 год, рождённого на сроке беременности 28 недель с весом 960 грамм. Б - ребёнка Т., 4 года, рождённого на сроке беременности 28 недель с весом 1140 грамм; ИВЛ, респираторная терапия в неонатальный период, анемия недоношенных, искусственное вскармливание до года. В - ребёнка К., 1 год, рождённого на сроке беременности 30 недель с весом 1230 грамм (собственные данные).

Figure 3. Speckle Tracking Imaging - 2D Strain technology. Polar maps of strain values in each segment of the left ventricle according to the "bull's eye" scheme. A: child B., 1 year old, born at 28 weeks of gestation, weighing 960 grams. B: child T., 4 years old, born at 28 weeks of gestation, weighing 1140 grams; mechanical ventilation, respiratory therapy in the neonatal period, anaemia of prematurity, artificial feeding up to one year. C: child K., 1 year old, born at 30 weeks of gestation, weighing 1230 grams (own data).



ного коллагена [22]. Данные особенности отрицательно влияют на сократительную способность миокарда. Во взрослом возрасте у рождённых недоношенными людей структура сердца характеризуется смещением верхушки, более короткими размерами желудочков и меньшими полостями, но большей массой, что, вероятно, обусловлено изменениями коллагенового каркаса миокарда [5, 22].

Значимый вклад в формировании контрактильно-ротационного феномена ЛЖ сердца вносят «точки опоры» для кардиомиоцитов [19] - «механизм, обеспечивающий ротационный компонент сокращению верхушечных сегментов левого желудочка, сформированного по типу трехмерной замкнутой, синцитиоподобной структуры с разнонаправленными пучками мышечных волокон миокарда» [9, 19, 23, 24].

Бесспорно, важную роль в формировании контрактильно-ротационных механизмов в период внутриутробного развития играют волокна кардиомиоцитов, усложняющие свою архитектуру к рождению, и продолжающие её совершенствовать после рождения [9, 23, 24]. Образование и эволюционирование высокоорганизованной архитектуры волокон (в том числе в апикальном отделе), увеличение их объема являются результатом пролиферативной активности кардиомиоцитов желудочков здорового плода человека. Формирование традиционной винтовой архитектуры миокарда плода человека, либо нарушения развития архитектуры и геометрии волокон с нестандартной организацией ламинарных слоёв могут оказывать влияние на структуру сердца в детском и взрослом возрасте, нарушения приводят к раннему дебюту заболеваний сердца [23,24,25,26]. При патологии выявлено трансмуральное изменение спирали левого желудочка сердца плода на различных уровнях – апикальном, среднем и базальном [26]. Формирование изменённой миоархитектуры апикальных отделов сердца (нарушение миоархитектуры собственно водоворота) [17] может способствовать появлению аномальных вариантов движения базальных и апикальных отделов левого желудочка сердца в систолу («против часовой стрелки» – движение базальных отделов, «по часовой стрелке» - апикальных отделов) [14].

В образовании сложно организованной 3D архитектуры сердца эмбриона, плода, ребёнка кроме кардиомиоцитов принимают участие телоциты, играющие заметную роль в морфогенезе и обеспечивающие межклеточную коммуникацию [23, 25, 27, 28]. Телоциты и стволовые клетки сердца представляют собой небольшую часть интерстициальных клеток сердца человека, количество которых колеблется в диапазоне 0,5-1% и 0,1-0,5%, соответственно, и уменьшается у взрослых по сравнению с периодом новорождённости, что приводит к снижению регенеративной способности сердца [29, 30]. Телоциты присутствуют в ткани сердца с периода раннего эмбрионального развития до периода взрослой жизни [29], демонстрируют черты незрелости во внутриутробный период, в то время как более дифференцированный фенотип

телоциты имеют в сердцах новорожденных [30]. Во время развития детского сердца телоциты играют значимую роль при взаимодействии с клетками-предшественниками миокарда, «направляя» их для образования правильного трёхмерного ансамбля ткани сердца. Клетки Кахаля обеспечивают формирование трабекул эмбрионального миокарда, участвуя таким образом в морфогенезе сердца [25, 27, 28, 29, 30], стимулируют рост и дифференцировку клеток прародителей/стволовых клеток сердца во время органогенеза [29, 31]. Телоциты, «переплетённые» со стволовыми клетками, чаще находятся в эпикардальных нишах миокарда человека, расположенных в районах ветвления коронарных артерий [32], в субэндокардиальном пространстве [31], в митральном, трикуспидальном и аортальном клапанах сердца [33]. При патологии сердца отмечались снижение количества и ультраструктурные дегенеративные изменения телоцитов в виде цитоплазматической вакуолизации и укорочения телополюсов. Подобные изменения приводят к формированию аномальной трехмерной пространственной организации и нарушению межклеточной сигнализации в миокарде, способствуя ухудшению снабжения и поддержки ниш стволовых клеток, а также уменьшению их пула [27, 31, 33]. Трансплантация же телоцитов в ткань сердца уменьшает область ишемического поражения и улучшает функцию за счет активации ангиогенеза, улучшения реконструкции сети телоцитов и снижения фиброза.

Важную роль для понимания закономерностей роста и развития детского сердца играют современные представления о тканевых процессах, о биологии стволовых клеток сердца [34, 35], локализация которых в миокарде зависит от степени механической нагрузки, воздействующей на конкретный участок. Максимальная нагрузка приходится на базальную и среднюю части стенки желудочка, самая низкая нагрузка отмечена в предсердиях. В апикальной области ЛЖ сердца при сниженном типе гемодинамической нагрузки, характеризующемся повышенной глубиной проникновения митральной струи потока во время диастолы и лучшим «сжатием» апикальной области за счёт сосочковых мышц в систолу [36], чаще в субэпикардальных отделах фиксируется высокая частота встречаемости ниш стволовых клеток сердца [35, 37, 38]. В области атриовентрикулярных клапанов также выявлены ниши, из которых предшественники мигрируют при регенерации [35, 38].

Экспериментально установлено, что стволовые клетки сердца неоднородно регулируют обновление миоцитов, происходящее в сердце: быстрее процесс происходит в предсердиях и верхушке сердца, медленнее - в основании и срединной части желудочков [35, 37]. Размеры ниш, локализованных в предсердиях, примерно в два раза больше размеров ниш в желудочках. При этом число приходящихся на один миллиметр ниш в предсердном и апикальном отделах миокарда примерно в восемь раз больше, чем в средней части и основании желудочка [37]. Во время

внутриутробного развития в сердцах плодов количество субэпикардальных ниш постепенно снижается, число интрамиокардиальных ниш увеличивается [39]. На состояние ниш стволовых клеток сердца и поведение стволовых клеток оказывают воздействие физические и химические сигналы (цитокины, молекулы адгезии, ионы, изменение кислородного режима) [39, 40]. Необходимо учитывать, что в сердцах детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, отмечены нарушения микроциркуляции [41], выявлена существенная реорганизация сосудов микроциркуляторного русла, проявляющаяся снижением компенсаторных возможностей и появлением ишемии в процессе роста и развития желудочков и межжелудочковой перегородки [15]. Ниши стволовых клеток в исследованных сердцах недоношенных детей (двадцать первая, двадцать девятая, тридцать четвёртая неделя гестации) в основном локализируются в субэпикардальных областях. Стволовые/прогениторные клетки в сердцах плодов и недоношенных детей – крупные, с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и нечеткими границами. Иногда в непосредственной близости от скоплений стволовых клеток обнаруживается сосуд [39]. Расстояние между стволовыми клетками сердца и ближайшими капиллярами регулирует оксигенацию ниш [40].

Известно, что существует баланс между гипоксическими и нормоксическими нишами стволовых клеток в молодом сердце, однако, данный баланс может нарушаться с возрастом. Дефекты оксигенации тканей, возникающие в стареющем миокарде, создают предпосылки для феномена расширения пула стволовых клеток сердца, которые больше не участвуют в обновлении кардиомиоцитов. Сдвиг в балансе между активно делящимися и стареющими стволовыми клетками сердца приводит, в свою очередь, к существованию дисфункциональных ниш. Дизрегулирование функций ниши может создать аномальные участки кардиомиогенеза, в которых стареющие стволовые клетки сердца образуют кардиомиоциты, быстро приобретающие фенотип стареющих клеток [40]. Развитие патологии сердца у детей приводит к истощению регенеративного потенциала эндогенных стволовых клеток, который коррелирует с эхокардиографическими функциональными параметрами ЛЖ [42].

Следует отметить, что объём поражения миокарда у детей, рождённых недоношенными и подвергшихся воздействию острой и хронической гипоксии, по данным морфологического исследования включает от небольших зон субэндокардиального повреждения до более крупных зон некроза, рассеянных по миокарду. Кроме того, иногда отмечаются массивные поражения – разрывы папиллярных мышц и/или хорд, характерно поражение апикальной области. Данные изменения объясняются уязвимостью к ишемическому воздействию вследствие отдалённости этих участков от дистального коронарного кровообращения и высокой потребностью в кислороде [43 - 45]. Сердца но-

ворождённых с ОНМТ и ЭНМТ, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, имеют признаки гипертрофии миокарда [4, 41], нарушения микроциркуляции, очаговую деструкцию крист митохондрий, лизисом миофибрилл, незавершенную дифференцировку кардиомиоцитов; изменения ассоциированы с увеличением экспрессии TGF- $\beta$ , снижением концентрации тропонина Т и протеинов экстрацеллюлярного матрикса [41]. Изменения внеклеточного матрикса, обусловленные фиброзом миокарда, обнаружены у взрослых, родившихся недоношенными [5].

Помимо гипоксии неблагоприятное воздействие на тканевые процессы, рост и развитие сердца недоношенных детей могут оказывать химические соединения (фталаты и бисфенолы). Данные вещества содержатся в применяемых для осуществления лечебного процесса и ухода медицинских изделиях и оказывают биологическое действие на организм ребёнка посредством взаимодействия с ядерными рецепторами гормонов, факторами транскрипции, с ионными каналами; путем повреждения внутриклеточных сигнальных путей; альтерации интеркалированных дисков с последующим нарушением эффективности межклеточной коммуникации [46].

Развитие детского сердца характеризуется длительным эволюционным процессом преобразования внутриклеточной структуры кардиомиоцитов и установлением их окончательной архитектуры [47]. Считается, что пулы резидентных стволовых клеток сердца, находящиеся в нишах, способствуют появлению новых поколений кардиомиоцитов, активно созревающих под воздействием электрической стимуляции и механических нагрузок циклического типа (растяжения), в том числе, вероятно, под воздействием вихревых потоков [48, 49, 50]. Интеграция новообразованных кардиомиоцитов в ткани сердца происходит в процессе взаимодействия предшественников кардиомиоцитов со взрослыми кардиомиоцитами в присутствии телоцитов, с постепенной дальнейшей дифференцировкой предшественников в кардиомиоциты и одновременным образованием специфических контактов [51]. Процесс «созревания» новых поколений кардиомиоцитов, в том числе происходящих из стволовых клеток сердца и повышающих его контрактильность, подразумевает оптимизацию преобразования химической энергии АТФ в механическое сокращение, повышение количества миофибрилл в единице площади поперечного сечения, прогрессивную организацию митохондрий и цитоскелета, увеличение количества  $\beta$ -адренэргических рецепторов, изменение гомеостаза кальция, созревание саркоплазматического ретикулума [52], увеличение мембранного потенциала покоя, длины саркомера, появление системы Т-каналцев, трансформацию формы кардиомиоцитов из округлой в палочковидную [47, 52, 53].

Механизм возникновения реверсивного типа скручивания левого желудочка [13] может быть обусловлен сложным движением верхушки сердца «по

часовой стрелке» во время систолы вследствие нарушения баланса право- и лево-ориентированных спиралей, сформированных доминирующими пучками кардиомиоцитов, образующими левый и правый желудочки сердца, которые были описаны в ленточной модели строения сердца F. Torrent-Guasp как единая трёхмерная синцитиеподобная структура [19, 54]. Обсуждается значение фиброза и гипертрофии ЛЖ при становлении контрактильности детского сердца в условиях преждевременных родов в анамнезе [22].

Установлена взаимосвязь между преждевременными родами, составом и количеством эпикардального жира у взрослых, родившихся преждевременно. В связи с чем актуален следующий тезис: «толщина эпикардального жира и факт преждевременных родов представляют собой новые факторы риска для наступления в будущем неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 17-28 летних мужчин и женщин, рождённых недоношенными, поскольку в данной клинической группе содержание эпикардального жира и масса миокарда левого желудочка увеличены по сравнению с группой рождённых доношенными» [55].

Установлена отрицательная корреляция между возрастом гестации и риском раннего дебюта патологии сердечно-сосудистой системы, процентом общей жировой ткани, жировой ткани туловища и конечностей в раннем взрослом возрасте и у подростков [55, 56, 57, 58]. Так как «перикардальная жировая ткань может оказывать негативный метаболический эффект из-за своей непосредственной близости к миокарду вследствие «проникновения» в миокард с изменением его структуры», то следует предположить возможность опосредованного влияния и на контрактильно-ротационные механизмы ЛЖ при изменениях свойств субэпикардальной спирали [20, 57], онтогенетически развивающейся более медленно [12]. В свою очередь, активированные эпикардальные клетки, мигрируя в миокард, дифференцируются в различные клетки сердца (фибробласты, гладкомышечные и другие типы клеток). Активированные эпикардальные клетки воздействуют через паракринную сигнализацию, индуцируют пролиферацию и выживание кардиомиоцитов, ангиогенез в зоне ишемического поражения, вносят прямой вклад в регенерацию сердца [59]. Следовательно на формирование четвёртого («реверсивного») типа скручивания ЛЖ у недоношенных детей, вероятно, оказывает влияние состав и количество эпикардального жира [20, 60].

Таким образом, представленные выше данные подтверждают фундаментальный теоретический постулат об эволюционной целесообразности протекающего поэтапно постнатального онтогенеза детского сердца, подразумевающий гетерохронность созревания, непрерывность, неравномерность, индивидуальность темпов роста и развития. Современные знания физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы в детском возрасте (включая закономерности роста тканей сердца, при преждевременных родах в анамнезе

весьма важны для понимания природы «реверсивного» типа скручивания ЛЖ в систолу и для диагностики латентной (субклинической) дисфункции.

### Литература / References

1. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahaidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2019; (210):69-80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.04
2. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *European Heart Journal*. 2019; 40(14): 1107-1112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz025
3. Gutvirtz G, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Walfisch A. Pediatric cardiovascular morbidity of the early term newborn. *The Journal of Pediatrics*. 2018; (194): 81-86. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.060
4. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatric Research*. 2019; 85(6): 807-815. DOI: 10.1038/s41390-018-0171-0
5. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL, Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78(7): 683-692. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.053
6. Telles F, McNamara N, Nanayakkara S, Doyle MP, Williams M, Yaeger L, Lewandowski AJ. Changes in the preterm heart from birth to young adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020; 146(2). DOI: 10.1542/peds.2020-0146
7. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Current Pediatric Reviews*. 2018; 14(4): 219-226. DOI: 10.2174/1573396314666180813121652
8. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA pediatrics*. 2019; 173(8):736-743. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327
9. Mora V, Roldán I, Romero E. Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018; (5): 41. DOI: 10.3390/jcdd5030041
10. Trainini JC. Cardiac Helical Function. Fulcrum and Torsion. *Japan Journal of Clinical and Medical Research. SRC/JJCMR-139*. 2022; 2(3):1-11. DOI: 10.47363/JJCMR/2022
11. Nawaytou HM, Montero AE, Yubbu P, Calderón-Anyosa RJ, Sato T, O'Connor MJ, Banerjee A. A Preliminary Study of Left Ventricular Rotational Mechanics in Children with Noncompaction Cardiomyopathy:



Do They Influence Ventricular Function? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018; 31(8):951-961. DOI: 10.1016/j.echo.2018.02.015

12. Castaldi B, Angelini A, De Filippi E, Susin F, Cattapan I, Fedrigo M, Diederichsen AC. Young Investigator Award session-Basic Science. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017; 18(3): iii80-iii81. DOI: 10.1093/ehjci/jex287

13. Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Неклюдова ГВ, Карпов РС. Механика левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика*. 2020; (3):74. [Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Left ventricular mechanics in children aged 1 to 5 years born with very low and extremely low birth weights. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020; (3):74. (In Russian)] DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90

14. Karnik R, Uppu SC, Tozzi M, Doucette J, Lytrivi ID, Geiger M, Srivastava S. Abnormalities in Left Ventricular Rotation Are Inherent in Young Children with Repaired Tetralogy of Fallot and Are Independent of Right Ventricular Dilation. *Pediatric Cardiology*. 2018;39(6): 1172-1180. DOI: 10.1007/s00246-018-1877-9

15. Кошарный ВВ, Слободян АН, Абдул - Оглы Л В, Козлов СВ, Демьяненко ИА, Дубовик КИ, Рутгайзер ВГ. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Монография. Днепр: «Середняк Т.К.». 2017. 148 с. [Kosharny VV, Slobodyan AN, Abdul-Ogly LV, Kozlov SV, Demyanenko I.A., Dubovik K.I., Rutgaiser V.G. orientation at the stages of prenatal ontogenesis. Monograph. Dnepr: "Serednyak T.K." 2017. 148 p. (In Russian)]

16. Trainini J, Beraudo M, Werniche M, Costa FC, Trainini A, Llabata VM, Lowenstein HD. Anatomical Investigation of the Cardiac Apex. *Revista Argentina Cardiologia*. 2022; (90):118-123. DOI: 10.7775/rac.v90.i2.20498

17. Sanchez Quintana D, Garcia Martinez V, Climent V, Hurler J. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart. *The Anatomical Records*. 1995; (243): 483-495. DOI: 10.1002/ar.1092430411

18. Garg A, Manalo R, Gorla SR, Luzzo C, Hunter J, Swaminathan S, Kardon RE. Establishment of Myocardial Strain Measurement Data in Pediatric Patients Without Garg A, Manalo R, Gorla SR, Luzzo C, Hunter J, Swaminathan S, Kardon RE. Establishment of Myocardial Strain Measurement Data in Pediatric Patients Without Structural Heart Disease: A Single Center Study. *Pediatric Cardiology*. 2020;41(5):892-898. DOI: 10.1007/s00246-020-02328-9

19. Trainini J, Lowenstein J, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A, Llabata VM, Carreras CF. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie: bulletin de l'Association des anatomists*. 2021;105(348):15-23. DOI: 10.1016/j.morpho.2020.06.010

20. Gálfiová P, Polák Š, Mikušová R, Gažová A, Kosnác D, Barczy T, Varga I. The three-dimensional fine struc-

ture of the human heart: a scanning electron microscopic atlas for research and education. *Biologia*. 2017; 72(12): 1521-1528. DOI: 10.1515/biolog-2017-0175

21. Smerup M, Nielsen E, Agger P, Frandsen J, Vestergaard Poulsen P, Andersen J, Lunkenheimer P. The three-dimensional arrangement of the myocytes aggregated together within the mammalian ventricular myocardium. *The Anatomical Record*. 2009; 292(1):1-11. DOI: 10.1002/ar.20798

22. Vrselja A, Pillow JJ, Bensley JG, Ellery SJ, Ahmadi-Noorbakhsh S, Moss TJ, Black MJ. Intrauterine inflammation exacerbates maladaptive remodeling of the immature myocardium after preterm birth in lambs. *Pediatric Research*. 2022; 92(6): 1555-1565. DOI: 10.1038/s41390-022-01955-7

23. Nishitani S, Torii N, Imai H, Haraguchi R, Yamada S, Takakuwa T. Development of helical myofiber tracts in the human fetal heart: analysis of myocardial fiber formation in the left ventricle from the late human embryonic period using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(19): e016422. DOI: 10.1161 / JAHA.120.016422

24. Sosnovik DE, Geva T. Imaging the microstructure of the human fetal heart: An intriguing glimpse into our embryonic cardiac blueprint. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(10): e008298. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008298

25. Le B, Ferreira P, Merchant S, Zheng G, Sutherland MR, Dahl MJ, Black MJ. Microarchitecture of the hearts in term and former-preterm lambs using diffusion tensor imaging. *Anatomic Records*. 2021;(304):803-817. DOI: 10.1002/ar.24516

26. Garcia-Canadilla P, Dejea H, Bonnin A, Balicevic V, Loncaric S, Zhang C, Stuckey DJ. Complex congenital heart disease associated with disordered myocardial architecture in a midtrimester human fetus. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10): e007753. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007753

27. Rosa I, Marini M, Manetti M. Telocytes: an emerging component of stem cell niche microenvironment. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2021; 69 (12):795-818. DOI: 10.1369/00221554211025489

28. Klein M, Csöbönyeiová M, Žižan S, Danišovič L, Varga I. Cardiac Telocytes 16 Years on—What Have We Learned So Far, and How Close Are We to Routine Application of the Knowledge in Cardiovascular Regenerative Medicine? *Review*. 2021; 22(20). DOI: 10.3390/ijms222010942

29. Cretoiu D, Vannucchi MG, Bei Y, Manetti M, Faussone-Pellegrini MS, Ibbá-Manneschi L, Cretoiu SM. Telocytes: new connecting devices in the stromal space of organs. *Innovations in Cell Research and Therapy*. 2020; 1-25. DOI: 10.5772/intechopen.89383

30. Gawad SKA, Al-Shahed FAZN, Abd El-Zaher MH. Histological and immunohistochemical study of telocytes in the heart of male albino rats in different age groups. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty*. 2020; 4(3):373. DOI: 10.4103/sjamf.sjamf\_43\_20

31. Sukhacheva TV, Nizyaeva NV, Samsonova MV, Chernyaev AL, Shchegolev AI, Serov RA. Telocytes in the

Myocardium of Children with Congenital Heart Disease Tetralogy of Fallot. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; (169):137-146. DOI: 10.1007/s10517-020-04840-7

32. Iancu CB, Rusu MC, Mogoantă L, Hostiuc S, Toader OD. The telocytes in the subepicardial niche. *Applied Sciences*. 2019;9(8):1615. DOI: 10.3390/app9081615

33. Condrat CE, Barbu MG, Thompson DC, Dănilă CA, Boboc AE, Suciuc N, Voinea SC. Roles and distribution of telocytes in tissue organization in health and disease. In *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration*. 2021; 1-41. DOI: 10.1016/B978-0-12-818561-2.00001-1

34. Mehanna RA, Essawy MM, Barkat MA, Awaad AK, Thabet EH, Hamed HA, Mourad GM. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World Journal of Stem Cells*. 2022; 14(1):1. DOI: 10.4252/wao.v14.i1.1

35. Mannino G, Russo C, Maugeri G, Musumeci G, Vicario N, Tibullo D, Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *Journal of Cellular Physiology*. 2022; 237(1): 239-257. DOI: 10.1002/jcp.30562

36. Vedula V, Seo JH, Lardo AC, Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*. 2016; 1-48. DOI: 10.1007/s00162-015-0349-6

37. Urbanek K, Cesselli D, Rota M, Nascimbene A, De Angelis A, Hosoda T, Anversa P. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103(24):9226-9231. DOI: 10.1073/pnas.0600635103

38. Vukusic K, Sandstedt M, Jonsson M, Jansson M, Oldfors A, Jeppsson A, Sandstedt J. The Atrioventricular Junction: A Potential Niche Region for Progenitor Cells in the Adult Human Heart. *Stem Cells and Development*. 2019; 28(16): 1078. DOI: 10.1089/scd.2019.0075

39. Faa A, Podda E, Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5(2): e050204. DOI: 10.7363/050204

40. Sanchez CA, Michael M, Pennings S. Cardiac stem cells in the postnatal heart: lessons from development. *Stem Cells International*. 2018; (2018):1247857. DOI: 10.1155/2018/1247857

41. Кулида ЛВ, Марченко МВ, Перетятко ЛП. Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорождённых 22-27 недель гестации. *Архив Патологии*. 2021; 83(4):29. [Kulida LV, Marchenko MV, Peretyatko LP. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22-27 weeks of gestation. *Archive of Pathology*. 2021; 83(4):29. (In Russian)].

42. Traister A, Patel R, Huang A, Patel S, Plakhotnik J, Lee JE, Coles J. Cardiac regenerative capacity is age- and disease-dependent in childhood heart disease. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200342. DOI: 10.1371/journal.pone.0200342

43. Herrera JFL, Lima Dávila GM, Blasio MLR. Miocardiopatía hipóxica isquémica. Hallazgos histopatológicos en 23 neonatos. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2000; 67(6): 259-265.

44. Benvenuti LA, Aiello VD, Cury AJ, Ebaid M. Post-ischemic rupture of the anterior papillary muscle of the right ventricle associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. *American Journal of Cardiovascular Pathology*. 1992; (4): 79-84. PMID: 1627331.

45. Saha A, Roy S. Papillary muscles of left ventricle - Morphological variations & its clinical relevance. *Indian Heart Journal*. 2018;70(6):894-900. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.12.003

46. Ramadan M, Cooper B, Posnack NG. Bisphenols and phthalates: Plastic chemical exposures can contribute to adverse cardiovascular health outcomes. *Birth Defects Research*. 2020; 112 (17): 1362-1385. DOI: 10.1002/bdr2.1752

47. Piquereau J, Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9. DOI: 10.3389/fphys.2018.00959

48. Lu K, Seidel T, Cao-Ehlker X, Dorn T, Batcha AMN, Schneider CM, Tomasi R. Progressive stretch enhances growth and maturation of 3D stem-cell-derived myocardium. *Theranostics*. 2021; 11 (13): 6138. DOI: 10.7150 / thno.54999

49. Fanni D, Gerosa C, Loddo C, Castagnola M, Fanos V, Zaffanello M, Faa G. Stem/progenitor cells in fetuses and newborns: overview of immunohistochemical markers. *Cell Regeneration*. 2021;10(1):1-12. DOI: 10.1186/s13619-021-00084-6

50. Sano S, Sano T, Ishigam S, Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;163(1):242-247 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.124

51. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *Journal of Cellular And Molecular Medicine*. 2010; 14(4):871-877. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x

52. Vrancken SL, van Heijst AF, de Boode WP. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;(6): 87. DOI 10.3389/fped.2018.00087

53. Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ. Effect of Preterm Birth on Cardiac and Cardiomyocyte Growth and the Consequences of Antenatal and Postnatal Glucocorticoid Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (17). DOI: 10.3390 / jcm10173896

54. Trainini J, Beraudo M, Wernicke M. Physiology of the Helical Heart. *International Journal of Anatomy and Applied Physiology*. 2021;7(5): 195. DOI: 10.19070/2572-7451-2100038

55. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Marras S, Mercuro G. Epicardial fat thickness, an emerging cardiometabolic risk factor, is increased in young adults born preterm. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016; 7(4): 369-373. DOI: 10.1017/S2040174416000234

56. Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Bethell MS, McCracken C, Lewandowski AJ, Leeson P, Petersen SE.

Lower birth weight is linked to poorer cardiovascular health in middle-aged population-based adults. *Heart*. 2023;109 (7):535-541. DOI: 0000-0002-7757-5465

57. Toemen L, Santos S, Roest AA, Vernooij MW, Helbing WA, Gaillard R, Jaddoe VW. Pericardial adipose tissue, cardiac structures, and cardiovascular risk factors in school-age children. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2021; 22 (3): 307-313. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa031

58. Suzuki M, Nakano S, Murano Y, Miharada K. Low Birth Weight Associated with a High Risk of Life-style-related Diseases: Fetal Programming During the Developmental Stage. *Juntendo Medical Journal*. 2021; 67(6): 512-518. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab186

59. Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacological Research*. 2018; (127): 129-140. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.020

60. Min J, Putt ME, Yang W, Bertoni A, Ding J, Lima JA, Freed H. Association of Pericardial Fat with Cardiac Structure, Function and Mechanics: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022; 35(6):579-587. DOI: 10.1016/j.echo.2022.01.005.

#### Сведения об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А; тел.: +79609778698; e-mail: pavlyukovaelena@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-3081-9477

Колосова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634002, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +79039136551; e-mail: kolosova\_mv@inbox.ru, http://orcid.org/0000-0002-5550-5925

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А; тел.: +79234061509; e-mail: lv-gal@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7556-9379

Кужель Дмитрий Анатольевич, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 43; тел.: +79069145042; e-mail: dakushel@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-0264-2686

Карпов Ростислав Сергеевич, академик, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А; тел.: +79138292720; e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru, http://orcid.org/0000-0002-7011-4316

#### Author information

Elena N. Pavlyukova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Address: 111A, Kyiv Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: +79609778698; e-mail:pavlyukovaelena@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-3081-9477

Marina V. Kolosova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract Str., Tomsk, Russian Federation 634002; Phone: +789039136551; e-mail: kolosova\_mv@inbox.ru, http://orcid.org/0000-0002-5550-5925

Galina V. Neklyudova, graduate student, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Address: 111A, Kyiv Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: +79234061509; e-mail: lv-gal@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7556-9379

Dmitry A. Kuzhel, Dr.Med.Sci., Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 43, Karl Marx Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +79069145042; e-mail: dakushel@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-0264-2686

Rostislav S. Karpov, Academician, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111A, Kyiv Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: +79138292720; e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru, http://orcid.org/0000-0002-7011-4316

Дата поступления: 03.12.2022

Дата рецензирования: 17.04.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 03 December 2022

Revision Received 17 April 2023

Accepted 28 September 2023



## Оригинальные исследования / Original research



© ФРОЛОВ П.А., КОРОТКЕВИЧ А.Г., МАЙ С.А.

УДК 616.37-002.

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-32-37

### Оценка двух техник постбульбарной блокады в предупреждении постманипуляционного панкреатита

П.А. Фролов<sup>1</sup>, А.Г. Короткевич<sup>2,3</sup>, С.А. Май<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, Кемерово 650991, Российская Федерация.

<sup>2</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк 654038, Российская Федерация

<sup>3</sup> Новокузнецкая городская клиническая больница №29 им. А.А. Луцки, Новокузнецк 654038, Российская Федерация

**Цель исследования.** Сравнение эффективности двух авторских технологий предупреждения постманипуляционного панкреатита (ПМП).

**Материал и методы.** В проспективное двухцентровое рандомизированное исследование включены 736 пациентов с патологией панкреатобилиарной зоны, проходивших лечение в 2018-2022 году, которым проводилась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ). Мужчин было 226 (30,7%), женщин – 510 (69,3%) в возрасте от 18 до 92 лет, средний возраст 62,7 ± 7,4 года. Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе стандартная медикаментозная премедикация дополнена одной постбульбарной блокадой (ПББ) по завершении манипуляций на папилле, во 2-й группе – стандартная премедикация сочеталась с двумя ПББ (2ПББ) раствором лидокаина/новокаина 0,5 %-10 мл до и после вмешательства, 3-я – группа сравнения без подслизистых инъекций. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, структуре заболеваний и характеру интервенции. Статистическая обработка проведена с использованием пакета Statistica 10.1 (StatSoft, Россия).

**Результаты.** Эффективность использованных методов профилактики ПМП выявила преимущества 2ПББ (отсутствие случаев тяжелого ПМП). Достоинством ПББ и 2ПББ оказалось не только быстрое купирование боли «на игле», но и профилактика кровотечений после папиллотомии. Для дополнительной оценки мы выделили подгруппу из 97 пациентов, которым для профилактики ПМП использовали стентирование общего желчного и/или панкреатического протоков; использование стентов имело результатом более длительный период регресса гиперамилаземии независимо от метода профилактики ПМП. Средний госпитальный период при 2ПББ составил 11,3±1,2 дней и оказался существенно короче других групп.

**Заключение.** 2ПББ является наиболее эффективной техникой профилактики тяжелого ПМП в сравнении с ПББ и стандартными технологиями; 2ПББ может использоваться, как прием рутинной профилактики ПМП у всех категорий пациентов.

**Ключевые слова:** гиперамилаземия, постбульбарная блокада, постманипуляционный панкреатит, профилактика панкреатита, панкреатический стент, билиарный стент.

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

**Для цитирования:** Фролов ПА, Короткевич АГ, Май СА. Оценка двух техник постбульбарной блокады в предупреждении постманипуляционного панкреатита. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):32-37. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-32-37

### Evaluation of two postbulbar blockade techniques in prevention of postmanipulation pancreatitis

P.A. Frolov<sup>1</sup>, A.G. Korotkevich<sup>2,3</sup>, S.A. May<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo 650991, Russian Federation.

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Novokuznetsk 654038, Russian Federation

<sup>3</sup> Novokuznetsk City Clinical Hospital 29 named after A.A. Lutsik, Novokuznetsk 654038, Russian Federation

**The aim of the research.** Comparison of the effectiveness of two proprietary technologies for prevention of postmanipulation pancreatitis (PEP).

**Material and methods.** The prospective two-centre randomised study included 736 patients with pancreatobiliary pathology treated in 2018-2022, who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic papillosphincterotomy (EPT). There were 226 men (30.7%), 510 women (69.3%) aged 18 to 92 years, at the average age of 62.7 ± 7.4 years. The patients were divided into 3 groups: in group 1, standard drug premedication was supplemented with one postbulbar blockade (PBB) upon completion of papillae manipulation. In group 2, standard premedication was combined with two PBB (2PBB) lidocaine/novocaine solution 0.5 %-10 ml before and after the intervention. The 3rd one was the comparison group without submucosal injections. The groups were comparable in gender, age, structure of the diseases and the nature of the intervention. Statistical processing was carried out using the Statistica 10.1 package (StatSoft, Russia).

**Results.** The effectiveness of the used methods of prevention of PEP revealed the advantages of 2PBB (absence of severe PEP cases). The advantage of PBB and 2PBB was not only the rapid relief of pain, but also prevention of bleeding after papillotomy. For additional evaluation, we identified a subgroup of 97 patients who used stenting of the common bile and/or pancreatic ducts for prevention of PEP; the use of stents resulted in a longer period of hyperamylasaemia regression, regardless of the method of prevention of PEP. The average hospital period for 2PBB was 11.3±1.2 days and was significantly shorter than for the other groups.

**Conclusion.** 2PBB is the most effective technique for the prevention of severe PEP in comparison with PBB and standard technologies. 2PBB can be used as a routine technique for prevention of PEP in all categories of patients.

**Key words:** hyperamylasaemia, postbulbar blockade, postmanipulation pancreatitis, prevention of pancreatitis, pancreatic stent, biliary stent.

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

**Citation:** Frolov PA, Korotkevich AG, May SA. Evaluation of two postbulbar blockade techniques in prevention of postmanipulation pancreatitis. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):32-37. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-32-37

### Введение

Прогресс последних десятилетий в идентификации факторов риска ПМП и способов его предупреждения позволили существенно повысить безопасность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Однако частота ПМП и особенно тяжелого ПМП остается стабильной на протяжении многих лет [1,2]. ПМП приводит к летальному исходу в 0,2 % (0,1-0,5 %) случаев и ежегодным затратам в несколько сотен миллионов долларов в год [1,3,4]. Несмотря на появление и использование разных классов медикаментов, биодеградирующих стентов, комбинаций разных приемов профилактики ПМП, проблема осложнений ЭРХПГ остается актуальной [2,5]. Поиск новых, доступных, простых и эффективных приемов профилактики ПМП, особенно тяжелого ПМП, сегодня является приоритетом медицинских сообществ [6,7].

Целью нашего исследования было сравнение эффективности двух авторских технологий предупреждения ПМП.

### Материал и методы

В проспективное двухцентровое рандомизированное исследование включены 736 пациентов с патологией панкреатобилиарной зоны, проходивших лечение в отделении печеночной хирургии и общей хирургии за 2018-2022 годы, которым проводилась ЭРХПГ и эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ). Мужчин было 226 (30,7 %), женщин – 510 (69,3 %) в возрасте от 18 до 92 лет, средний возраст  $62,7 \pm 7,4$  года. Исследование выполнено с соблюдением требований Хельсинкской декларации, принятой XVII сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1964 году, и ее последующих редакций. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского от 6 марта 2018г. и ЛЭК НГИУВ протокол №4 от 30.09.2022г. Все пациенты перед вмешательством подписывали информированное согласие на включение в исследование и по способу предупреждения ПМП были разделены на 3 группы: в 1-й группе стандартная медикаментозная премедикация (Atropine sulfate 0,1 %-1 мл 1 р/д в/м, Dimedrol 1 % 1 мл 1 р/д в/м, Octreotide 0,01 % 1 мл 1 р/д в/в, Diclofenac 2,5 % 3 мл 1 р/д в/м, Nitrosorbide 10 мг 1 р/д сублингвально) дополнена одной ПББ по завершении манипуляций на папилле (Патент РФ №23244803, 20.05.2008), во 2-й группе - стандартная премедикация сочеталась

с двумя ПББ (2ПББ) раствором лидокаина/новокаина 0,5 %-10 мл до и после вмешательства (Патент РФ №2779221, 05.09.2022), 3-я – группа сравнения без подслизистых инъекций. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, структуре заболеваний и характеру интервенции. Структура патологии включала: холедохолитиаз - 362 пациента, механическую желтуху - 221, стеноз большого дуоденального сосочка - 109, холецистит - 24, панкреатит - 20. ПМП был определен консенсусными критериями, как «клинический синдром, соответствующий панкреатиту с уровнем амилазы, по крайней мере, в 3 раза превышающим норму, более чем через 24 часа после процедуры и требующий более 1 ночи госпитализации» [2]. Тяжелая степень ПМП определялась как госпитализация > 10 дней или геморрагический панкреатит, или флегмона, или псевдокиста, требующие вмешательства (чрескожного дренирования или хирургического вмешательства) [3]. Для окончательной объективной стратификации больных ПМП по степени тяжести их состояния использовали шкалу критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПБ НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006г.) и шкалу SOFA. Контроль клинических проявлений ПМП и уровня амилаземии проводили каждые 12 часов до нормализации показателей.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета Statistica 10.1 (StatSoft, Россия). В исследовании использовались критерии Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп и Крускала-Уоллеса для сравнения k-независимых групп (k>2) порядковых признаков, а также использовались критерии Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и z-критерий для сравнения независимых групп качественных признаков. Нормальность распределений количественных признаков проверена с помощью расчета характеристик асимметрии и эксцесса. При нормальном распределении для описания признаков использовалось среднее (M) со среднеквадратическим отклонением  $\sigma$ . При отсутствии нормальности – медиана и квартили. Нулевая гипотеза ( $H_0$ ) предполагает, что различия в сравниваемых группах не значимы. Различия считались значимыми ( $H_0$  отвергалась) при уровне значимости различия  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Эффективность использованных методов профилактики ПМП выявила преимущества 2ПББ (рис. 1). Тяжелый ПМП не выявлен ни в одном случае использования 2ПББ ( $\chi^2=6,19$ ,  $p=0,0129$ ).



Рисунок 1. Частота тяжелого ПМП в группах (%).  
Figure 1. Frequency of severe PEP in the groups (%).

Вместе с тем частота легкого ПМП оказалась статистически значимо ниже при использовании ПББ в сравнении с 2ПББ ( $\chi^2=8,74$ ,  $p=0,0031$ ), но одинаковой в сравнении со стандартными методами профилактики ПМП ( $\chi^2=1,07$ ,  $p=0,3007$ ) (рис. 2). Достоинством ПББ и 2ПББ оказалось не только быстрое купирование боли «на игле», но и профилактика кровотечений – ни в одном случае подслизистой инфильтрации раствора лидокаина/новокаина в область папиллотомии (по аналогии с инфильтрационным гемостазом) не было случаев постманипуляционных кровотечений.

Однако при оценке реактивной гиперамилаземии оказалось, что ПББ чаще сопровождается бессимптомным подъемом уровня амилазы ( $\chi^2=6,81$ ,  $p=0,0091$ ), в то время как таких различий между стандартными методами профилактики и 2ПББ не было ( $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,8212$ ) (рис. 3).

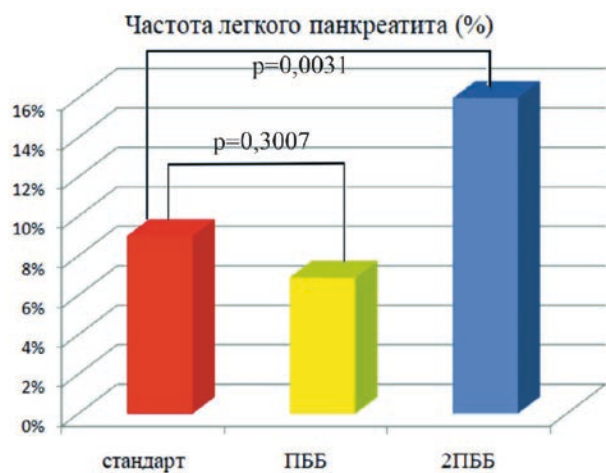


Рисунок 2. Частота легкого ПМП в группах (%).  
Figure 2. Frequency of mild PEP in the groups (%).



Рисунок 3. Частота реактивной гиперамилаземии в группах (%).

Figure 3. Frequency of reactive hyperamylasaemia in the groups (%).

Для дополнительной оценки мы выделили подгруппу из 97 пациентов, которым для профилактики ПМП использовали стентирование общего желчного и/или панкреатического протоков. Частота стентирования в группах различалась ( $\chi^2=9,04$ ,  $p=0,0026$ ) (рис. 4). Наиболее часто использовали стентирование холедоха во всех группах, наименее часто - двойное стентирование. В 2ПББ группе стентирование применялось существенно реже ( $\chi^2=23,22$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 5).

По нашим данным, использование стентов имело результатом более длительный период регресса гиперамилаземии независимо от метода профилактики ПМП ( $\chi^2=76,26$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 6).

Методы профилактики ПМП по-разному были связаны с типом папиллотомии (ЭПСТ) при ПМП. Если при стандартной профилактике ПМП атипичная ЭПСТ наиболее часто была причиной ПМП ( $\chi^2=8,10$ ,



Рисунок 4. Общая частота стентирования в группах (%).

Figure 4. Total frequency of stenting in the groups (%).





Рисунок 5. Частота видов стентирования в группах (%).

Figure 5. Frequency of types of stenting in the groups (%).



Рисунок 6. Длительность регресса гиперAMILаземии при использовании стентирования.

Figure 6. Duration of hyperamylasaemia regression when using stenting.



Рисунок 7. Частота ПМП от вида ЭПСТ (%).

Figure 7. The frequency of PEP from the type of EPT (%).

$p=0,0044$ ), то при использовании ПББ ( $\chi^2=0,09$ ,  $p=0,7674$ ) и 2ПББ ( $\chi^2=0,32$ ,  $p=0,5698$ ) эта связь отсутствовала (рис. 7).

Длительность госпитального периода имела существенные различия между группами ( $\chi^2=36,46$ ,  $p<0,001$ ). Средний госпитальный период при 2ПББ составил  $11,3\pm 1,2$  дней и оказался существенно короче других групп.

Предупреждение ПМП, особенно при имеющих известных факторах риска, остается неразрешимой задачей [8]. Медикаментозные способы профилактики оказываются эффективными в снижении частоты легкого ПМП [7]. Однако медикаментозная профилактика ПМП, даже дополненная во время ЭРХПГ, не является гарантией успеха и подвигает врачей к дальнейшему поиску эффективных профилактических приемов [2, 8]. Панкреатит после ЭРХПГ чаще всего протекает в легкой форме или реже средней степени тяжести, но примерно в 10 % случаев (около 0,4–0,6 % выполненных процедур) он бывает тяжелым и потенциально летальным. Кроме того, бессимптомная гиперAMILаземия встречается у 35-70 % пациентов, перенесших ЭРХПГ. Широкий интервал опубликованной заболеваемости панкреатитом - от 2,7 % до 37 % - может быть объяснен и зависит от критериев, используемых для диагностики, типа и продолжительности наблюдения за пациентами [2,3,4,9]. Особенно актуальны меры профилактики ПМП для неизменной папиллы при отсутствии гипертензии [10,11,12].

У пациентов группы высокого риска ПМП стентирование протоковых систем позволяет снизить долю тяжелых ПМП в структуре осложнений за счет смещения в сторону легкого ПМП [2,10]. Однако помимо высокой стоимости стентирования, наши данные указывают на стент как фактор более длительной гиперAMILаземии (рис. 5). В литературе также имеются указания на применение стента как фактора риска ПМП [8,13]. Также в группе 2ПББ стентирование применялось существенно реже, но частота тяжелого ПМП была минимальной. Рекомендации по массивной инфузии лактата Рингера также затратны по времени, стоимости и ожидаемому результату [2,8]. Как видно, обе техники ПББ показали явное влияние на уменьшение реакции ПЖЖ. Однако 2ПББ, на наш взгляд, оказалась более эффективной и актуальной в предупреждении тяжелого ПМП, скорости регресса гиперAMILаземии и сокращения госпитального периода. Дополнительным достоинством ПББ и 2ПББ является профилактика кровотечений. Предложенная техника профилактики ПМП, использованная независимо от факторов риска ПМП, оказалась эффективнее стандартных приемов предупреждения ПМП.

Несомненно, что профилактика ПМП является многогранным процессом, включающим технику канюляции, время доступа и вмешательства, вид обезболивания, комбинации медикаментов и т.п. [2,7,14,15]. Несмотря на широкий спектр рекомендаций для профилактики осложнений при ЭРХПГ, по разным причинам практические специалисты не всегда ими пользуются. Тем не менее, наши результаты указывают на высокую эффективность нового способа профилактики ПМП – 2ПББ, который может использоваться рутинно и в комбинации с другими приемами при всех известных и доказанных факторах риска ПМП [16,17].

### Выводы

1. 2ПББ является наиболее эффективной техникой профилактики тяжелого ПМП в сравнении с ПББ и стандартными технологиями

2. 2ПББ может использоваться, как прием рутинной профилактики ПМП у всех категорий пациентов

### Литература/ References

1. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A Scoping Literature Review. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, Thandassery R, Jamidar P, Goyal H, Inamdar S. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(2):361-375. DOI: 10.1007/s10620-019-05970-3

2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: methodology and review of evidence/ ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE; Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Chowdhury A, Coelho-Prabhu N, Das R, Desai M, Elhanafi SE, Forbes N, Fujii-Lau LL, Kohli DR, Kwon RS, Machicado JD, Marya NB, Pawa S, Ruan WH, Sadik J, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Thosani NC, Zhou S, Qumseya BJ; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;97(2):163-183.e40. DOI: 10.1016/j.gie.2022.09.011

3. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(1):143-149.e9. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045

4. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related adverse events: post-ERCP pancreatitis. Rustagi T, Jamidar PA. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2015;25(1):107-21. DOI: 10.1016/j.giec.2014.09.006

5. Racial disparities in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) utilization in the United States: are we getting better? Dahiya DS, Perisetti A, Shar-

ma N, Inamdar S, Goyal H, Singh A, Rotundo L, Garg R, Cheng CI, Pisipati S, Al-Haddad M, Sanaka M. *Surgical Endoscopy*. 2023;37(1):421-433. DOI: 10.1007/s00464-022-09535-w

6. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. Trylisky Y, Bryce GJ. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;27(1):149-154. DOI: 10.17219/acem/66773

7. Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(29):4019-4042. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.4019

8. Park CH. The Latest Knowledge on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-related Pancreatitis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2022;79(5):195-198. DOI: 10.4166/kjg.2022.056

9. Katsinelos P, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, Zavos C, Gatopoulou A, Lazaraki G, Vasiliadis T, Kountouras J. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(12):3286-92. DOI: 10.1007/s10620-012-2271-8

10. Saito H, Sakaguchi M, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, Imamura H, Matsushita I, Kakuma T, Tada S. Disease-Based Risk Stratification of Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis for Common Bile Duct Stones. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(1):305-314. DOI: 10.1007/s10620-021-06825-6

11. Saito H, Koga T, Sakaguchi M, Kadono Y, Kamikawa K, Urata A, Imamura H, Tada S, Kakuma T, Matsushita I. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with asymptomatic common bile duct stones. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(7):1153-1159. DOI: 10.1111/jgh.14604

12. Fujita K, Yazumi S, Matsumoto H, Asada M, Nebiki H, Matsumoto K, Maruo T, Takenaka M, Tomoda T, Onoyama T, Kurita A, Ueki T, Katayama T, Kawamura T, Kawamoto H. Multicenter prospective cohort study of adverse events associated with biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Incidence of adverse events and preventive measures for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Bilio-pancreatic Study Group of West Japan. *Digestive Endoscopy*. 2022;34(6):1198-1204. DOI: 10.1111/den.14225

13. Jang DK, Kim J, Paik CN, Kim JW, Lee TH, Jang JY, Yoon SB, Lee JK. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events in Korea: A nationwide assessment. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(1):73-79. DOI: 10.1002/ueg2.12186

14. Tse F, Liu J, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3(3):CD009662. DOI: 10.1002/14651858.CD009662.pub3

15. Dubravcsik Z, Hritz I, Szepes A, Madácsy L. Prophylactic stents in the prevention of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Orvosi Hetilap*. 2021;162(1):31-38. DOI: 10.1556/650.2021.31934

16. Wang X, Zhao J, Wang L, Ning B, Zeng W, Tao Q, Ren G, Liang S, Luo H, Wang B, Farrell JJ, Pan Y, Guo X, Wu K. Relationship between papilla-related variables and post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A multicenter, prospective study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(12):2184-2191. DOI: 10.1111/jgh.15135

17. Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, Kobayashi T, Sakai A, Yagi Y, Yoshida M, Arisaka Y, Okabe Y, Kutsumi H, Azuma T. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *Kobe Journal of Medical Sciences*. 2017;63(1):E1-E8. PMID: 29434167

### Сведения об авторах

Фролов Павел Александрович, заведующий отделением эндоскопии №1, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского; адрес: Российская Федерация, 650991, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22; тел.: +79059076344; e-mail: pafrolov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9806-3023>

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии, эндоскопии, урологии и детской хирургии, заведующий отделением эндоскопии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей; адрес: Российская Федерация, 654038, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; тел.: +7(3843)536096; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Май Семён Александрович, врач-эндоскопист отделения эндоскопии, Новокузнецкая городская клиническая больница №29 им. А.А. Луцка; адрес: Российская Федерация, 654038, г. Новокузнецк, пр. Советской Армии, д. 49; тел.: +7(3843)536103; e-mail: sa\_may@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6120-9375>

### Author Information

Pavel A. Frolov, Chief, Department of Endoscopy № 1, Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after M.A. Podgorbunsky; Address: 22 N. Ostrovsky str., Kemerovo, Russian Federation 650991; Phone: +79059076344; e-mail: pafrolov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9806-3023>

Alexey G. Korotkevich, Dr. of Med. Sci., Professor, Department of Surgery, Endoscopy, Urology and Pediatric Surgery; Chief, Endoscopy Department; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training; Address: 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation 654038; Phone: +7(3843)536096; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Semyon A. May, Endoscopist, Department of Endoscopy, Novokuznetsk City Clinical Hospital No.29 named after A.A. Lutsik; Address: 49 Sovetskaya Army Ave., Novokuznetsk, Russian Federation 654038; Phone: +7(3843)536103; e-mail: sa\_may@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6120-9375>

Дата поступления: 09.03.2023

Дата рецензирования: 30.06.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 09 March 2023

Revision Received 30 June 2023

Accepted 28 September 2023



© КОНДРАШОВА Е. А., НЕВЗОРОВА В. А., ПРИСЕКО Л. Г., БОРОДИЙ А. О., БОНДАРЕВА Ж. В.

УДК 616.133, 616-053.86

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-38-45

## Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина

Е. А. Кондрашова<sup>1,2</sup>, В. А. Невзорова<sup>1</sup>, Л. Г. Присеко<sup>1</sup>, А. О. Бородий<sup>1</sup>, Ж. В. Бондарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток 690002, Российская Федерация

<sup>2</sup>Владивостокская клиническая больница №1, Владивосток 690078, Российская Федерация

**Цель исследования.** Установление системных (уровень артериального давления) и топических (состояние экстра- и интракраниальных артерий) проявлений сосудистой дисфункции в ответ на воздействие никотина при использовании различных средств его доставки у лиц молодого возраста.

**Материал и методы.** В настоящее исследование включено 45 человек (22 женщины, 23 мужчины), средний возраст которых составил 25 (23;29) лет, средний стаж курения – 7 (4;10) лет. По используемому способу доставки никотина обследуемые разделены на 3 группы: 1 – курение сигарет (n=16, 35,6%), 2 – «IQOS» (n=10, 22,2%), 3 – вейп (n=19, 42,2%). Всем пациентам, до обследования и после употребления никотина с помощью различных устройств, измерено артериальное давление (АД) на плечевой артерии, оценено состояние брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне и скоростные показатели в средних мозговых артериях (СМА) на ультразвуковом сканере. Для оценки цереброваскулярной реактивности использовали коэффициент овершута, гипоксическую и гипероксическую метаболические пробы.

**Результаты.** Не получены различия по показателю «возраст» во всех 3-х группах обследованных, достоверно наименьший стаж курения установлен в 3-й группе (4 (3;6,5) лет). В общей группе пациентов до курения выявлена изолированная систолическая артериальная гипертензия у 11% (Me=142 мм рт.ст.), после курения – у 49% обследованных (Me=147,2 мм рт.ст.). Выявлены признаки сосудистой дисфункции в виде недостаточной вазодилатации и вазоконстрикции, снижение коэффициента овершута в СМА после курения по сравнению с исходными показателями во всех 3-х группах обследованных без статистической значимости различий.

**Заключение.** Установлена прямая связь между повышением АД и появлением признаков сосудистой дисфункции в церебральных артериях и употреблением никотина не зависимо от способа его доставки, несмотря на достоверно меньший стаж курения у лиц, употребляющих вейпы.

**Ключевые слова:** артериальное давление, транскраниальная доплерография, никотин, электронные сигареты, сосудистая реактивность, сосудистая дисфункция, церебральная ауторегуляция, молодой возраст.

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

**Для цитирования:** Кондрашова ЕА, Невзорова ВА, Присеко ЛГ, Бородий АО, Бондарева ЖВ. Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):38-45. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-38-45

## Vascular dysfunction in young adults using different nicotine delivery devices

Е. А. Kondrashova<sup>1,2</sup>, V. A. Nevzorova<sup>1</sup>, L. G. Priseko<sup>1</sup>, A. O. Borodiy<sup>1</sup>, J. V. Bondareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok 690002, Russian Federation

<sup>2</sup>Vladivostok Clinical Hospital No.1, Vladivostok 690078, Russian Federation

**The aim of the research.** To determine systemic (blood pressure level) and topical (state of extra- and intracranial arteries) manifestations of vascular dysfunction in response to nicotine exposure using different means of its delivery in young adults.

**Material and methods.** The present study included 45 subjects (22 women, 23 men) at a mean age of 25 (23;29) years and a mean smoking history of 7 (4;10) years. The subjects were divided into 3 groups according to the method of nicotine delivery used: 1 – cigarette smoking (n=16, 35.6%); 2 – “IQOS” (n=10, 22.2%); 3 – vaping (n=19, 42.2%). Before examination and after nicotine use with various devices, all patients had their arterial blood pressure (ABP) measured on the brachial artery, brachiocephalic arteries at extracranial level and velocity indices in the middle cerebral arteries (MCA) were assessed with an ultrasound scanner. To assess cerebrovascular reactivity, we used overshoot coefficient, hypoxic and hyperoxic metabolic tests.

**Results.** There were no differences in the “age” value between all 3 groups of the examined patients, and the reliably lowest smoking history was found in the 3rd group (4 (3;6.5) years). Isolated systolic arterial hypertension was revealed in 11% of the patients in the total group before smoking (Me=142 mm Hg) and in 49% of the examined patients after smoking - (Me=147,2 mm Hg). Such signs of vascular dysfunction as insufficient vasodilatation and vasoconstriction, the decrease of overshoot coefficient in the MCA after smoking were revealed in all 3 groups of the examined patients in comparison with the initial indices without statistical significance of the differences.

**Conclusion.** Direct correlation between increased ABP, signs of vascular dysfunction in the cerebral arteries and nicotine use irrespective of the method of its delivery have been found despite a significantly shorter smoking history in vape users.

**Key words:** arterial hypertension, transcranial Doppler, nicotine, electronic cigarettes, vascular reactivity, vascular dysfunction, cerebral autoregulation, young age.

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

**Citation:** Kondrashova EA, Nevzorova VA, Priseko LG, Borodiy AO, Bondareva JV. Vascular dysfunction in young adults using different nicotine delivery devices. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):38-45. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-38-45

## Введение

Согласно данным ВОЗ, курение является причиной более 8 млн смертей ежегодно, при этом 7 млн смертельных исходов связывают с непосредственным употреблением табака, а 1,2 млн в результате его пассивного потребления [1]. По данным крупнейших контролируемых исследований INTERHEART и INTERSTROKE, охвативших соответственно более 30000 человек из 52 стран и 6000 человек из 22 стран, наличие курения повышает относительный риск развития инфаркта миокарда и инсульта практически в 3 раза, уступая место только дислипидемии в первом случае и артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, абдоминальному ожирению во втором [2]. Среди факторов риска (ФР) развития большинства сердечно-сосудистых событий курение занимает лидирующие позиции, доминируя по частоте встречаемости именно у лиц более молодого возраста [3]. При одновременном действии других ФР таких как дислипидемия и гиперурикемия, курение потенцирует риски фатальных и нефатальных событий [4]. Одним из ведущих патогенетических механизмов, объединяющих большинство сердечно-сосудистых катастроф, связанных с курением табака, является развитие системной дисфункции сосудистого эндотелия [5,6]. Воздействие табачного дыма можно рассматривать в качестве типичной модели сосудистого повреждения и развития АГ. Развитие эндотелиальной дисфункции под влиянием табакокурения и АГ в виде клинически обозначенных нарушений эндотелийзависимых вазомоторных реакций на местном и системном уровнях следует рассматривать в качестве центрального звена кардиореспираторного континуума, драматично прогрессирующего от ФР до клинически обозначенных и необратимых поражений сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эксперты в области табакокурения однозначно признают, что все формы доставки табака (сигареты, папиросы, трубки, электронные сигареты (ЭС), кальяны и прочие) одинаково вредны и не существует безопасной дозы при их использовании [1]. Несмотря на то, что сигареты остаются самой распространенной формой применения табака, курение ЭС («IQOS» (электронная система нагревания табака) и вейпа (ЭС с жидкостью для нагревания)) стремительно распространяется во всем мире, особенно среди лиц молодого возраста с прогнозируемым увеличением продаж к 2030 году более, чем в 17 раз [7,8]. При этом маркетинговой индустрией проводится активная пропаганда иллюзии пользы электронных систем, в отличие от обычных сигарет, в том числе при попытке бросить пагубную привычку. В США среди молодежи частота использования ЭС в 2018–2019 гг. возросла от 11,7 до 20,8%. Всплеск внимания к поражению легких в результате использования ЭС возник в связи с опубликованной статьи Layden et al., представившей подробный анализ госпитализаций в июле-августе 2019 г. в штатах Иллинойс и Висконсин 53 пациентов с острой тяжелой респираторной патологией в результате употребления ЭС [9]. В 2019 году в США FDA обозначила поражение легких при использовании ЭС, как «E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury»

или, сокращенно, «синдром EVALI» с изданием соответствующих рекомендаций [10]. В то же время влияние употребления табачных изделий в различных формах на состояние сердечно-сосудистой системы требует активного изучения, поскольку не имеет такого яркого дебюта, как поражение легких [11].

### Цель исследования

Установление системных (уровень артериального давления) и топических (состояние экстра- и интракраниальных артерий) проявлений сосудистой дисфункции в ответ на воздействие никотина при использовании различных средств его доставки у лиц молодого возраста.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие 45 человек (22 женщины, 23 мужчины), медиана возраста – 25 (23;29) лет, медианное значение стажа курения, независимо от его вида, составила 7 (4;10) лет. Все пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия. Исследование одобрено независимым Междисциплинарным комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 17.01.2022 г.). Настоящее оригинальное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, участвующие в исследовании, отрицали наличие АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По способу доставки никотина пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n=16 (35,6%), возраст Me=26 (24;35) лет) – курящие сигареты, 2-я (n=10 (22,2%), возраст Me=28 лет) – курящие «IQOS» (электронная система нагревания табака), 3-я (n=19 (42,2%), возраст Me=24 года) – курящие вейп (ЭС с жидкостью для нагревания). За 2 часа до исследования пациенты исключали прием никотина. Всем пациентам перед исследованием было измерено артериальное давление (АД) на плечевой артерии согласно технологии измерения АД на периферических артериях (ГОСТ 52623.1 «Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования»). На ультразвуковом сканере Samsung HS50 (Корея) с помощью линейного датчика LA3-14QAD и секторального датчика PE2-4 было выполнено ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на экстракраниальном и интракраниальном уровне с оценкой скоростных показателей. Для определения сосудистой реактивности проводили функциональные тесты: химические – гипоксическую (дилатационную) и гипероксическую (констрикторную) пробы; физические – компрессионный тест Гиллера (компрессия общей сонной артерии на протяжении 5 сердечных циклов) с оценкой коэффициента овершута по средней мозговой артерии (СМА) с двух сторон. Гипоксическая проба выполнялась с задержкой дыхания до 30 секунд, гипероксическая проба – с гипервентиляцией

до 30 секунд. Нарушение сосудистой реактивности в виде снижения констрикторной и дилататорной способности СМА считалось при изменении скоростных показателей до пробы и после менее, чем на 30% (увеличение при гипоксической пробе, снижение при гипероксической). Коэффициент овершута определялся с помощью соотношения средней скорости кровотока (ТАМХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока) в СМА с двух сторон до и после компрессии общей сонной артерии [12]. Повторное измерение АД, а также триплексное сканирование БЦА на экстракраниальном и интракраниальном уровне проводилось после курения (через 10–15 минут) обычно используемых курительных устройств. Для точности исследования обследование всех пациентов выполнялось одним специалистом.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные

сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий) или критерия Геймса-Хауэлла (при разнородных дисперсиях). Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился не- или параметрическим методом в зависимости от распределения показателей: при нормальном распределении с помощью коэффициента Пирсона, при распределении отличном от нормального – коэффициента Спирмена. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

**Результаты и обсуждение**

Данные об испытуемых, включенных в исследование, указаны в табл. 1.

Согласно представленным результатам, не установлены статистически значимые различия по показателю «возраст» во всех трех группах.

При сравнении стажа курения статистически значимо наименьшее значение (4 (3;6,5) года) получено в группе, использующей вейпы в качестве средства доставки никотина по отношению к 1-й и 2-й группам (p=0,006 и p=0,035 соответственно). Данное различие можно объяснить относительно недавним сроком широкого распространения ЭС такого типа среди молодого населения.

Данные показателей систолического АД до и после приема никотина в группах обследованных представлены в табл. 2.

Таблица 1

**Характеристика участников исследования**

Table 1

**Characteristics of the study participants**

	Все пациенты (n=45)	1-я группа (сигареты, n=16)	2-я группа («IQOS», n=10)	3-я группа (вейп, n=19)
Возраст (лет)	25 (23;29)	26 (24;35)	28 (25;35)	24 (23;26)
Стаж курения (лет)	7 (4;10)	10,0 (6,0;14,2)	8,0 (7,0;10,2)	4,0 (3,0;6,5) 1,2

Примечание: <sup>1</sup> – различия статистически значимы с 1-й группой (p=0,006), <sup>2</sup> – различия статистически значимы со 2-й группой (p=0,035).

Note: <sup>1</sup> – significant differences as compared to Group 1 (p=0.006); <sup>2</sup> – significant differences as compared to Group 2 (p=0.035).

Таблица 2

**Показатели систолического артериального давления до и после приема никотина в группах обследованных**

Table 2

**Systolic blood pressure readings before and after nicotine intake in the study groups**

	1-я группа (сигареты, n=16)		2-я группа («IQOS», n=10)		3-я группа (вейп, n=19)	
	до курения (Q1;Q3)	после курения (Q1;Q3)	до курения (Q1;Q3)	после курения (Q1;Q3)	до курения (Q1;Q3)	после курения (Q1;Q3)
Медиана систолического АД (мм. рт. ст.) в группе	120 (120;130)	139 (133;146)	110 (101;128)	130 (120;140)	120 (105;130)	133 (125;141)

Примечание: различия статистически не значимы до (p=0,185) и после (p=0,261) курения по методу Критерия Крускала-Уоллиса. АД – артериальное давление.

Note: the differences are not significant before (p=0.185) and after (p=0.261) smoking according to the Kruskal-Wallis test, АД (ABP) – arterial blood pressure.



Как следует из полученных нами результатов, значения систолического АД статистически значимо не отличались от способа доставки никотина как до, так после курения ( $p=0,185$  и  $p=0,261$  соответственно). Однако при построении корреляционной зависимости между уровнем АД до и после приема никотина во всех группах (рисунок) прослеживается статистически значимая прямая связь ( $p<0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты указывают на тесную связь между употреблением никотина независимо от формы его доставки и повышением уровня систолического АД.

Следует отметить, что во всех группах, обследованных до курения и после него имелись лица с изолированной систолической АГ (ИСАГ) ( $Me=142$  мм рт. ст. у 11% и  $Me=147,2$  мм рт. ст. у 49% от общего числа пациентов соответственно). Показатели диастолического АД во всех группах, обследованных до и после курения, не выходили за пределы рекомендованных значений. При этом не установлена статистически значимая разница в группах до и после приема никотина, относительно числа пациентов с ИСАГ и уровня АД ( $p=0,185$ ,  $p=0,261$  соответственно) (табл. 3).

Однако после употребления никотина число пациентов с ИСАГ возросло во всех 3-х группах со статистически значимой разницей относительно периода до употребления никотина (табл. 4).

Установлено статистически значимое различие между количеством испытуемых с ИСАГ до и после приема никотина ( $p=0,022$ ).

При выполнении ультразвукового исследования БЦА на экстракраниальном уровне патологические изменения не были диагностированы ни у одного из пациентов, то есть у всех обследованных отсутствовали признаки нарушения дифференцировки и/или утолщение комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки, что очевидно связано с молодым возрастом лиц, принимающих участие в исследовании.

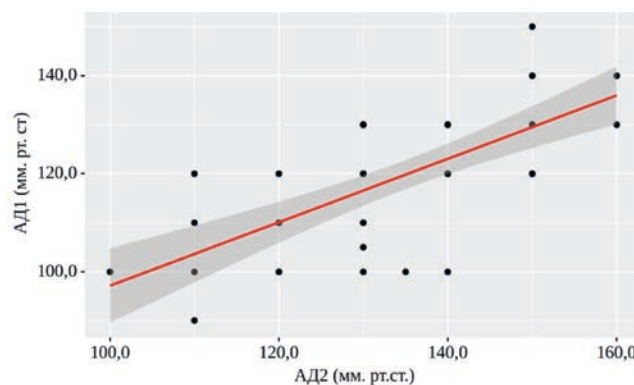


Рисунок. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня АД до и после приема никотина.

Figure. Regression function plot characterising the dependence of ABP before and after nicotine intake.

Примечание: АД1 – медиана систолического артериального давления до приема никотина вне зависимости от способа его доставки; АД2 – медиана систолического артериального давления после приема никотина вне зависимости от способа его доставки. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) составил 0,699, с заметной теснотой связи по шкале Чеддока при  $p<0,001$ .

Исходя из цели нашего исследования, оценена сосудистая реактивность СМА с двух сторон с применением вазоконстрикторной и вазодилаторной проб. Результаты представлены в табл. 4. У всех пациентов после приема никотина определяли нарушение цереброваскулярной реактивности, проявляющееся в ограничении констрикторной, дилаторной, либо констрикторной и дилаторной функций СМА, но при этом статистически значимые различия по группам в зависимости от способа доставки никотина выявлены не были (констрикторная проба  $p=0,909$ , дилаторная проба  $p=0,413$ ).

Таблица 3

**Анализ наличия артериальной гипертензии до и после приема никотина в зависимости от способа его доставки**

Table 3

**Analysis of the presence of arterial hypertension before and after nicotine administration depending on the method of delivery**

Показатель	Категории	Способ доставки никотина			p
		Курящие сигареты	Курящие «IQOS»	Курящие ЭС	
АД до приема никотина	нет ИСАГ	13 (81,2)	9 (90,0)	18 (94,7)	0,446
	есть ИСАГ	3 (18,8)	1 (10,0)	1 (5,3)	
АД после приема никотина	нет ИСАГ	6 (37,5)	6 (60,0)	11 (57,9)	0,396
	есть ИСАГ	10 (62,5)	4 (40,0)	8 (42,1)	

Примечание: статистически значимые различия не выявлены (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). АД – артериальное давление. ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия. ЭС – электронные сигареты.

Note: significant differences have not been revealed (the method used was Pearson's Chi-squared test). АД (ABP) – arterial blood pressure, ИСАГ (ISAH) – isolated systolic arterial hypertension, ЭС (ES) – electronic cigarettes.

Были определены статистически значимые различия количества пациентов с ограничением констрикторной ( $p=0,020$ ) и дилататорной ( $p<0,001$ ) функций до и после приема никотина независимо от способа его доставки.

Так, нарушение констрикторной функции СМА до приема никотина было выявлено у 32 человек (71%), а после приема никотина у 41 человека (91%), ограничение дилататорной пробы до курения у 20 человек (44%), после курения у 27 человек (60%) (табл. 4).

Коэффициент овершута в СМА, непосредственно отражающий состояние церебральной ауторегуляции, был рассчитан как до, так и после курения при выполнении компрессионной пробы с двух сторон. Результаты представлены в табл. 5.

Согласно полученным данным, не имелось статистически значимых различий в группах в зависимости от способа доставки никотина (до курения в левой СМА  $p=0,854$ , в правой СМА  $p=0,184$ , после курения в левой СМА  $p=0,445$ , в правой СМА  $p=0,655$ ). В то же время, как в левой СМА, так и в правой СМА полу-

Таблица 4

**Анализ нарушения констрикторной и дилататорной функций сонных мозговых артерий по группам до и после приема никотина**

Table 4

**Analysis of impairment of constriction and dilation functions of the carotid cerebral arteries by groups before and after nicotine intake**

Показатель	Категории	Способ доставки никотина			p
		Курящие сигареты	Курящие «IQOS»	Курящие ЭС	
Констрикторная проба до приема никотина, чел (%)	положительная	4 (25,0)	3 (30,0)	6 (31,6)	0,909
	отрицательная	12 (75,0)	7 (70,0)	13 (68,4)	
Констрикторная проба после приема никотина, чел (%)	положительная	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (5,3)	0,131
	отрицательная	16 (100,0)	8 (80,0)	18 (94,7)	
Дилататорная проба до приема никотина, чел (%)	положительная	9 (56,2)	8 (80,0)	11 (57,9)	0,419
	отрицательная	7 (43,8)	2 (20,0)	8 (42,1)	
Дилататорная проба после приема никотина, чел (%)	положительная	5 (31,2)	5 (50,0)	10 (52,6)	0,413
	отрицательная	11 (68,8)	5 (50,0)	9 (47,4)	

Примечание: статистически значимые различия не выявлены (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). ЭС – электронные сигареты.

Note: significant differences have not been revealed (the method used was Pearson's Chi-squared test). ЭС (ES) – electronic cigarettes.

Таблица 5

**Анализ коэффициента овершута в ПСМА и ЛСМА до и после приема никотина по группам**

Table 5

**Analysis of the overshoot coefficient in right and left middle cerebral arteries before and after nicotine intake by groups**

Показатель	Категории	Коэффициент овершута в ПСМА до приема никотина		p	Коэффициент овершута в ЛСМА до приема никотина		p
		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	
Способ доставки никотина	Курящие сигареты, n=16	1,19	1,10;1,22	0,184	1,19	1,12;1,26	0,854
	Курящие «IQOS», n=10	1,10	1,10;1,20		1,21	1,14;1,28	
	Курящие электронные сигареты, n=19	1,20	1,17;1,30		1,19	1,13;1,25	
		Коэффициент овершута в ПСМА после приема никотина		p	Коэффициент овершута в ЛСМА после приема никотина		p
		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	
Способ доставки никотина	Курящие сигареты, n=16	1,02	1,00;1,10	0,655	1,00	1,00;1,10	0,445
	Курящие «IQOS», n=10	1,04	1,00;1,10		1,10	1,00;1,21	
	Курящие электронные сигареты, n=19	1,09	1,00;1,10		1,06	1,00;1,10	

Примечание: статистически значимые различия не выявлены (используемый метод: критерий Крускала-Уоллиса). ЛСМА – левая средняя мозговая артерия. ПСМА – правая средняя мозговая артерия.

Note: significant differences have not been revealed (the method used was Kruskal-Wallis test). ЛСМА (LMCA) – left middle cerebral artery, ПСМА (RMCA) – right middle cerebral artery.

чена разница в показателях коэффициента овершута до и после приема никотина не зависимо от способа его доставки. Иными словами выявлено различие в группах непосредственно от факта курения (по левой СМА  $p < 0,001$ , по правой СМА  $p = 0,014$ ).

Полученные результаты о статистически значимом увеличении числа лиц с ИСАГ после факта курения обусловлены активацией симпатической нервной системы. Имеются данные, что у курящих лиц клиническое течение АГ имеет более неблагоприятный характер [13], что может быть связано с ранним дебютом АГ и отсутствием клинических проявлений на начальной стадии, что было выявлено в том числе в ходе нашего исследования, так как ни один из участников не указал на наличие АГ в прошлом.

Существуют доказательства участия курения в риске развития атеросклероза у лиц старше 40 лет [13,14]. У длительно курящих лиц с ХОБЛ помимо значения факта курения *per se* определен вклад прогрессирования снижения показателей воздушного потока в атеросклеротическое поражение БЦА. Очевидно, длительное табакокурение обладает высоким атерогенным потенциалом и является значимым фактором прогрессирования кардиопульмонального континуума. В нашем исследовании факт наличия атеросклероза БЦА не был подтвержден, что следует связать с молодым возрастом пациентов и относительно небольшим стажем курения участников.

Согласно установленным результатам, полученным при изучении спектральной кривой в СМА с двух сторон, выявлены показатели пиковой скорости кровотока, не выходящие за пределы нормативных значений во всех группах обследованных независимо от способа доставки никотина. Однако проведение вазоконстрикторных и вазодилаторных проб (гипер- и гипоксической соответственно) показало присутствие недостаточного вазодилаторного и вазоконстрикторного резерва, свидетельствуя о связи риска возникновения сосудистой дисфункции в церебральных артериях у молодых лиц независимо от способа доставки никотина.

Наибольший интерес представляют изменения показателей овершута являющихся непосредственным маркером ауторегуляции мозгового кровотока. Выявленная в нашем исследовании разница в показателях овершута до и после курения отражает снижение саморегуляции АД у лиц даже с небольшим стажем курения. В соответствии с нашими данными у курильщиков независимо от способа доставки никотина, нарушение саморегуляции церебральных артерий происходит за счет нарушения констрикторной и дилаторной способности артерий, усиливающих непосредственно после курения, что соответствует ранее полученным результатам при изучении церебрального кровотока у пациентов с длительным стажем курения более старшей возрастной группы [15].

Известно, что эндотелийзависимая регуляция артериального тонуса осуществляется с помощью синтеза эндотелиальными клетками биологически активных веществ, обладающих вазодилаторными и вазоконстрикторными свойствами, а именно: оксид азота, простаглицлин, натриуретический пептид С-тип, брадикинин, эндотелины, ангиотензин – изменение их соотношения приводит к нарушению их функциональной активности и отражает эндотелиальную дисфункцию. Использование ЭС потенцировало эндотелиальную дисфункцию эквивалентно традиционным сигаретам. Как и показали результаты нашего исследования на примере церебральных артерий, вне зависимости от способа доставки табака имеют место признаки развития дисфункции эндотелия.

Согласно современным представлениям, на ранних стадиях возникновения, а именно на этапе воздействия ФР, эндотелиальная дисфункция является обратимой, и немедикаментозное и медикаментозное влияние способны замедлить ее прогрессирование и развитие осложнений [16]. Таким образом, выявление ранних нарушений церебральной ауторегуляции у молодых пациентов, на этапе влияния ФР, а именно курения, независимо от способа доставки никотина, является важным фактом для проведения первичной профилактики прогрессирования эндотелиальной дисфункции и ССЗ.

Известно, что стаж курения, получаемая доза никотина влияют на суммарный риск, обусловленный курением. Несмотря на то, что стаж курения в группе лиц, использующих вейпы, был ниже в сравнении с другими группами, показатели АД и церебральной ауторегуляции, статистически значимо не отличались. Можно предположить, что данные результаты связаны с неконтролируемой дозой никотина, получаемого молодыми людьми, так как распространенное мнение об отсутствии или меньшем вреде вейпов и «IQOS», в сравнении с традиционными сигаретами, возможность курить в общественном месте, отсутствие дозирования употребляемого никотина, способствуют увеличению потребления ЭС и получению значительных доз пагубных веществ и поллютантов при использовании вейпов, «IQOS».

### Заключение

Таким образом, при употреблении никотина, независимо от способа его доставки, у лиц молодого возраста установлено повышение АД и наличие признаков сосудистой дисфункции в церебральных артериях. Нарушение церебральной ауторегуляции, усиливающееся после приема никотина, на начальных этапах проявляется в ограничении констрикторной и дилаторной способности артерий и снижением коэффициента овершута. Широко распространенные в настоящее время электронные курительные средства («IQOS», вейпы), не являются альтернативой отказа от курения при проведении первичной профилактики ССЗ, но являются ФР их развития.



Информация о спонсорстве: работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ 222040500008-5 «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозирования исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у лиц различных этнических групп».

### Литература / References

1. World Health Organization. Tobacco [Internet]. Accessed September 7, 2022. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.2022
2. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *The Canadian journal of cardiology*. 2021;37(5):733-743. DOI:10.1016/j.cjca.2021.02.009
3. Lei L, Bin Z. Risk Factor Differences in Acute Myocardial Infarction between Young and Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019;32(2):163-176. DOI:10.6084/m9.figshare.7866119.v1
4. Каблуков ДА, Крукович ЕВ, Плехова НГ, Догадина НА, Кузнецова ОО, Чуудиновских ЕВ, Кузьмина ТН, Хмельницкая ЕА. Персонифицированный подход к оценке и коррекции факторов риска неинфекционной заболеваемости. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(3):52-56. [Kablukov DA, Krukovich EV, Plehova NG, Dogadina NA, Kuznetsova OO, Chudinovskikh EV, Kuzmina TN, Khmel'nitskaya EA. Personified approach to assessment and correction of risk factors of non-communicable diseases. *Pacific Medical Journal*. 2019;(3):52-56. (In Russian)] DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.52-56
5. Okorare O, Evbayekha EO, Adabale OK, Daniel E, Ubokudum D, Olusiji SA, Antia AU. Smoking Cessation and Benefits to Cardiovascular Health: A Review of Literature. *Cureus*. 2023; 15(3):e35966. DOI:10.7759/cureus.35966
6. Nahad O, Kuntic M, Kuntic I, Daiber A, Münzel T. Tobacco smoking and vascular biology and function: evidence from human studies. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2023. 475(7):797-805. DOI:10.1007/s00424-023-02805-z
7. Кучинская ЛВ, Баржанова АЯ, Башарина АА. Классификация электронных сигарет в седьмой редакции товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности Евразийского экономического союза. *Бюллетень инновационных технологий*. 2022;22(2):85-91. Ссылка активна на 07.09.2022. [Kuchinskaya LV, Barzhanova AY, Basharina AA. Classification of electronic cigarettes in the seventh edition of the commodity nomenclature of foreign economic activity of the Eurasian Economic Union [Internet]. *Bulletin of innovative technologies*. 2022;22(2):85-91. Accessed September 7, 2022 (In Russian)] <https://bitjournal.net/index.php/BIT/article/view/257>
8. Оппедизано МГЛ, Артюх ЛЮ. Вейпинг как иллюзия ухода от курения. Новая опасность под маской безопасности. *FORCIPE*. 2021;4(4):26-35. [Oppedisano MGL, Artyukh LYu. Vaping as an illusion of quitting smoking. A new danger under the mask of security. *FORCIPE*. 2021;4(4):26-35. (In Russian)]
9. Layden, JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, Navon L, Hoots B, Salvatore PP, Elderbrook M, Haupt T, Kanne J, Patel MT, Saathoff-Huber L, King BA, Schier JG, Mikosz C A, Meiman J. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):903-916. DOI:1056/NEJMoa1911614
10. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Layer M, Cates JE, Kimball A, Weissman DN, Petersen EE, Reagan-Steiner S, Godfred-Cato S, Moulia D, Moritz E, Lehnert JD, Mitchko J, London J, Zaki SR, King BA, Jones CM, Patel A, Delman DM, Koppaka R. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury - United States, October 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(41):919-927. DOI:10.15585/mmwr.mm6841e3
11. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Дружинина НА, Мохаммади ЛН. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(4):521-527. [Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA, Mohammadi LN. E-cigarette smoking (vaping) and markers of vascular wall damage in young people without cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):521-527. (In Russian)] DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-04
12. Куликов ВП, Шульгина ЛЭ, Засорин СВ, Кирсанов РИ, Тимошенская НВ, Дическул МЛ. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. М.: ООО «Фирма СТРОМ»; 2011. 512 с. [Kulikov VP, Shulgina LN, Zasorin SV, Kirsanov RI, Timoshenskaya NV, Dikichul ML. Ultrasound diagnostics of vascular diseases. Moscow: LLC STROM Firm; 2011. 512 p. (In Russian)]
13. Дадабаева НА, Махмудова МС, Ярмухамедова ДЗ, Рахмонов ШШУ, Ахмедова ДТ. Влияние курения на клинические показатели и жесткость стенок артерии у пациентов с гипертонической болезнью. *Наука, техника и образование*. 2021;3(78):64-67 [Dadabaeva NA, Makhmudova MS, Yarmukhamedova DZ, Rakhmonov SSU, Akhmedova DT. The effect of smoking on clinical parameters and arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Science, technology and education*. 2021;3(78):64-67. (In Russian)]
14. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal*. 2021;42(25):2439-2454. DOI: 1093/eurheartj/ehab309
15. Баранцевич ЕР, Ковальчук ВВ, Овчинников ДА, Стурова ЮВ. Современные возможности организации реабилитации пациентов после инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(2):206-217. [Barantsevich ER, Kovalchuk VV, Ovchinnikov DA, Sturova YuV. Modern aspects of organization of rehabilitation in stroke patients. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2015;21(2):206-217. (In Russian)] DOI:18705/1607-419X-2015-21-2-206-217
16. Самолюк МО, Григорьева НЮ. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосуди-

стыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019;59(3S):4-9. [Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Cardiology*. 2019;59(3S):4-9. (In Russian)] DOI:18087/cardio.2524

### Сведения об авторах

Кондрашова Елена Анатольевна, ассистент института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2; врач ультразвуковой диагностики Владивостокской клинической больницы №1; адрес: Российская Федерация, 690078, г. Владивосток, улица Садовая, дом 22; тел.: (423) 2452638; e-mail: eak912@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7693-7404>

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2; тел.: (423) 2402363; e-mail: nevzorova@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0117-0349>

Присеко Людмила Григорьевна, аспирант 2 года обучения (научная специальность 3.1.18 «Внутренние болезни»), преподаватель института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2; тел.: 89147237764; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3946-2064>

Бородий Анастасия Олеговна, студентка 5 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело», Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2; тел.: 89020645826; e-mail: nastya.borodiy@icloud.com, <http://orcid.org/0000-0003-0491-2894>

Бондарева Жанна Викторовна, к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет;

адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2; тел.: 8 (423) 40-23-63; e-mail: bondareva.zhvtgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3962-8693>

### Author information

Elena A. Kondrashova, assistant of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova pr., Vladivostok, Russian Federation 690002; ultrasound doctor, Clinical Hospital No.1; Address: 22, Sadovaya Str., Vladivostok, Russian Federation 690078; Phone: (423) 452638; e-mail: eak912@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7693-7404>

Vera A. Nevzorova, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova pr., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: (423) 402363; e-mail: nevzorova@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0117-0349>

Ludmila G. Priseko, postgraduate student for 2 years (scientific specialty 3.1.18 "Internal Medicine"), lecturer at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova pr., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: 89147237764; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3946-2064>

Anastasiya O. Borodiy, student of the 5th year of education of the Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova pr., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: 89020645826; e-mail: nastya.borodiy@icloud.com, <http://orcid.org/0000-0003-0491-2894>

Zhanna V. Bondareva, Cand. Med. Sci., Associate professor of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova pr., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: 8 (423) 402363; e-mail: bondareva.zhvtgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3962-8693>

Дата поступления: 06.11.2022

Дата рецензирования: 03.08.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 06 November 2022

Revision Received 03 August 2023

Accepted 28 September 2023

© НОВИКОВА В. В., КУЧЕВАСОВА М. В.

УДК 616.594.171.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-46-51

## Эпидемиологические особенности микозов волосистой части головы в Пермском крае

В. В. Новикова<sup>1</sup>, М. В. Кучевасова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь 614990, Российская Федерация

<sup>2</sup>Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, Пермь 614015, Российская Федерация

**Цель исследования.** Оценка динамики распространенности микозов волосистой части головы на территории Пермского края и их этиологической структуры

**Материал и методы.** В исследовании использованы статистические данные ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» г. Перми за 2013, 2016, 2018 и 2021 гг.

**Результаты.** Установлено, что на протяжении всего исследуемого периода микозы волосистой части головы встречались преимущественно в раннем и дошкольном возрасте. Данная патология фиксировалась в 2,2-2,5 раза чаще у лиц мужского пола. Подъемы заболеваемости наблюдались в августе-октябре. Причиной дерматомикозов волосистой части головы у жителей Перми и Пермского края явились представители рода *Microsporum*, а также грибы родов *Trichophyton*, *Candida* и недифференцированные плесневые грибы. Преобладающим возбудителем является *M.canis*, обуславливая 86,2-91,3 % случаев заболевания

**Заключение.** Проанализирована распространенность и этиологическая структура микозов волосистой части головы в Пермском крае за период с 2013 по 2021 г. Отмечено увеличение частоты выявления микозов волосистой части головы с 2016 г. Этиологическая структура за изучаемый период существенно не изменилась. Таким образом, разработка новых противогрибковых препаратов для воздействия на дерматофиты, включая резистентные формы, сохраняет актуальность

**Ключевые слова:** микозы волосистой части головы, распространенность, ранний и дошкольный возраст, этиология, дерматофиты, *M.canis*.

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

**Для цитирования:** Новикова ВВ, Кучевасова МВ. Эпидемиологические особенности микозов волосистой части головы в Пермском крае. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):46-51. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-46-51

## Epidemiological peculiarities of scalp mycoses in the Perm region

V. V. Novikova<sup>1</sup>, M. V. Kuchevasova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, Perm 614990, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Perm 614015, Russian Federation

**The aim of the research.** To assess the prevalence dynamics and etiological structure of mycoses of the scalp in the Perm region.

**Material and methods.** The study used statistical data from the Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary in Perm for years 2013, 2016, 2018 and 2021.

**Results.** It has been found that during the entire study period, mycosis of the scalp occurred mainly in early and preschool age. This pathology was recorded 2.2-2.5 times more often in males. The rise in incidence was observed in August-October. The cause of dermatomycosis of the scalp in patients of Perm and the Perm region was *Microsporum spp.*, as well *Trichophyton spp.*, *Candida spp.* and undifferentiated mould fungi. The main pathogen is *M.canis*, causing 86.2-91.3 % of the cases.

**Conclusion.** The prevalence and etiological structure of mycosis of the scalp in the Perm region for the period from 2013 to 2021 has been analysed. An increase in the frequency of scalp mycosis detection since 2016 has been noted. The aetiological structure did not change significantly during the studied period. Thus, development of new antifungal drugs to affect dermatophytes, including resistant forms, remains relevant.

**Key words:** mycosis of the scalp, prevalence, early and preschool age, aetiology, dermatophytes, *M. canis*.

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

**Citation:** Novikova VV, Kuchevasova MV. Epidemiological peculiarities of scalp mycoses in the Perm region. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):46-51. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-46-51

### Введение

Микозы занимают одно из ведущих мест по заболеваемости среди всех кожных инфекций. Микозы волосистой части головы (*Tinea capitis*, трихомикозы) группа заболеваний, вызываемых преимущественно дерматомицетами родов *Microsporum* и *Trichophyton* [1-6]. Данная патология чаще встречается у детей, что обусловлено возрастными особенностями волос

и водно-липидной мантии кожи (гидрофильность, повышенная васкуляризация), незрелостью местных факторов защиты, низким уровнем санитарно-гигиенических навыков [3, 5, 7, 8, 9, 10, 11]. Низкая частота микозов волосистой части головы у взрослых обусловлено содержанием в волосах половозрелых людей некоторых органических кислот, нейтрализующих дерматофиты [3, 12].



Дерматофиты относятся к древнейшим группам микроорганизмов, признанных возбудителями болезни человека. Изучение этих грибов началось в середине XIX века. В период между 1840 и 1875 гг. были описаны пять из основных видов, известные сегодня, а именно *M. audouinii*, *Epidermophyton floccosum*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans* и *T. mentagrophytes* [13].

Микозы волосистой части головы традиционно считались типичными для тропических и субтропических регионов с высокой плотностью населения, низким уровнем жизни и неблагоприятными санитарно-гигиеническими показателями: в странах Африки число случаев заболеваний на 100 тыс. населения составляет 330,5–353,8, в Китае и Индии – 290,2–297,4 на 100 тыс. населения [12]. В настоящее время, в связи с миграционными процессами, дерматомикозы волосистой части головы распространились на весь земной шар [10]. Доминирующим трихомикозом в Российской Федерации является микроспория: в 2011–2019 гг. заболеваемость составила 44,2–50,2 случаев на 100 тыс. населения [5, 14]. В 2020 г. количество случаев микроспории снизилось на 17 % по сравнению с предыдущим годом [5, 14]. Согласно данным ученых из Алтайского края, микроспория волосистой части головы в 2011–2012 гг. наблюдалась у более чем 25 % пациентов с поверхностными микозами, вошедших в исследование, представляя вторую по значимости группу [1]. Распространенность трихофитии в России значительно ниже – 1,12–2,6 ‰ в 2011–2020 гг. [5, 14]. По Приволжскому федеральному округу показатели заболеваемости микроспорией и трихофитией в 2020 г. составили 17,4 и 0,06‰, соответственно [4].

Заболевания передаются при тесном контакте с больными животными и людьми, зараженными предметами. Благоприятным фоном для трихомикозов является сахарный диабет, состояние после трансплантации органов и другие иммунодепрессивные состояния. Микозы волосистой части головы представлены, преимущественно, трихофитией и микроспорией. Трихофития – зооантропонозный микоз, вызываемый разными видами грибов рода *Trichophyton*. Микроспория – это дерматофития, проявляющаяся преимущественным поражением волос, обусловленная грибами рода *Microsporum*. Клинические проявления микозов волосистой части головы варьируют и могут иметь слабо выраженную симптоматику – наличие эритемы, шелушения, алопеции, или сопровождаться воспалительными явлениями с инфильтрацией, болевым синдромом, лихорадкой, увеличением лимфоузлов. Воспалительные типы поражения наблюдаются чаще при заболеваниях, связанных с зоофильными видами. Невоспалительные поражения наблюдаются у антропофильных видов, которые могут, однако, сопровождаться наложением вторичной бактериальной инфекции [10].

Повсеместное распространение, высокий риск передачи инфекции, не всегда успешная терапия микозов волосистой части головы обуславливают ак-

туальность проблемы своевременной диагностики и эффективного лечения данной патологии.

Цель настоящей работы – изучение эпидемиологических особенностей микозов волосистой части головы по данным ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» (КККВД).

### Материал и методы

Для анализа были использованы статистические данные КККВД г. Перми – основной профильной медицинской организации, осуществляющей медицинское обслуживание пациентов на территории г. Перми и Пермского края в рамках обязательного медицинского страхования. В исследование не включены данные по случаям заболеваний, зарегистрированных в других медицинских организациях, осуществляющих платные услуги. Проанализированы данные по состоянию на 2012, 2015, 2018 и 2021 гг. для оценки динамики распространенности микозов волосистой части головы, их этиологической структуры. Учитывались случаи, зафиксированные при непосредственном обращении пациентов. Исследованная группа состояла из 221 человек (156 лиц мужского и 65 женского пола) в возрасте преимущественно до 18 лет. Для лабораторного подтверждения микозов использовался микроскопический метод (проба с КОН). У части пациентов для подтверждения диагноза был использован культуральный метод. Необходимость подтверждения культуральным методом подтверждалась лечащим врачом в соответствии с клинической картиной заболевания. Выделение и идентификация возбудителей проводилась стандартными микологическими методами. Исследуемый материал культивировали на Сабуро агаре при температуре 28°C. Появление роста плесневых грибов отмечали с 4–11 сут. термостатирования, дрожжевых – со 2–6 сут. При отсутствии роста в течение 30 сут. результаты посевов считали отрицательными. Штаммы дифференцировали по культуральным и морфологическим признакам. В качестве исследуемого материала использовали волосы из пораженного очага.

В исследовании использовали методы описательной статистики; для характеристики данных использовали абсолютные значения, рассчитывали экстенсивные относительные показатели. Для оценки наличия сезонности микозов волосистой части головы определяли распределение плотности вероятностей случаев данной патологии в течение календарного года [15].

### Результаты и обсуждение

В ходе анализа в представленном исследовании было установлено, что наибольшее количество пациентов с лабораторно подтвержденными дерматомикозами различной локализации, в том числе микозами волосистой части головы зафиксировано в 2012 г. (рис. 1).

В ходе исследования была проанализирована структура зафиксированных случаев микозов волосистой части головы по полу (рис. 2): данная патология чаще встречалась у лиц мужского пола, чем у лиц женско-

■ Количество пациентов с лабораторно подтвержденным дерматомикозом  
■ Количество пациентов с дерматомикозом волосистой части головы

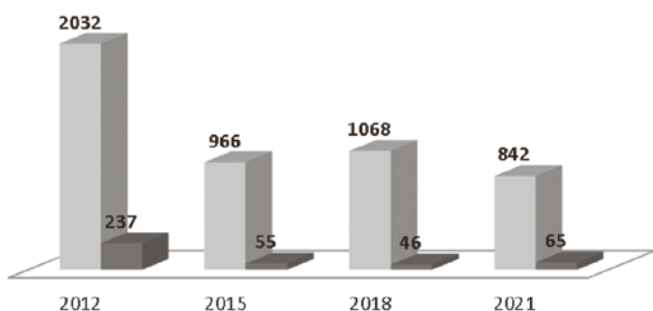


Рисунок 1. Количество случаев дерматомикозов, зафиксированных в ККВД за анализируемый период, абсолютное число.

Figure 1. The number of cases of dermatomycosis recorded in the RCDVD for the analysed period, abs.

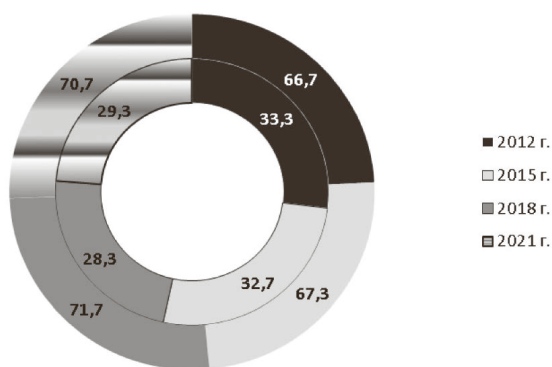


Рисунок 2. Распределение случаев микозов волосистой части головы по полу, %: внутренняя окружность – женский пол, наружная окружность – мужской пол.

Figure 2. Distribution of cases of scalp mycosis by sex, %: inner circle – female, outer circle – male.

го пола на протяжении всего исследуемого периода: отмечено преобладание грибкового поражения волос у мужчин в 2,0-2,5 раза, что соответствует литературным данным [6, 8].

При анализе возрастной структуры зафиксированных трихомикозов установлено, что эта группа заболеваний встречалась преимущественно в раннем и дошкольном возрасте за исключением 2012 г. (табл. 1). В 2018 г. максимальное количество пациентов выявлено в возрасте от 0 до 3 лет, что является не совсем типичным для данной локализации микозов [6, 8, 16, 17]. В 2012 г., 2015 г. и 2021 г. частота выявленной патологии в данной группе существенно ниже. С увеличением возраста (4-18 лет) количество случаев микозов волосистой части головы в указанные периоды возрастало. В возрастной группе старше 18 лет фиксировались единичные случаи заболеваний (93-97 процентиля равны 18 годам).

Этиология поверхностных дерматомикозов существенно зависит от географического расположения, климатических условий, социально-экономических факторов. Типичными возбудителями микроспории являются *M. canis*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*. К наиболее часто встречающимся возбудителям трихофитии волосистой части головы относятся грибы *T. verrucosum* (син. *T. faviforme*), *T. mentagrophytes var. granulosum* (син. *T. gypseum*), *T. tonsurans*, *T. violaceum* [10, 12, 14].

В настоящее время в ряде стран наблюдается этиологический сдвиг возбудителей трихомикозов от зоофильных дерматофитов к антропофильным, что обуславливает более мягкое течение заболеваний [9]. Наиболее явно эта тенденция имеет место в европейских мегаполисах [14]. В Западной Африке случаи *Tinea capitis* обусловлены преимущественно *T. soudanense* и *M. audouinii* [17]. В Северной и Восточной Африке доминирующим возбудителем является *T. violaceum* [12, 14, 17]. Этот же микромицет, а также *T. mentagrophytes* вызывает микозы волосистой части головы в странах Азии [10]. В странах

Таблица 1

Распределение случаев микозов волосистой части головы по возрасту

Table 1

Distribution of cases of mycosis of the scalp by age

Год	Количество случаев (%)			
	0-3 года	4-6 лет	7-18 лет	более 18 лет
2012	49(20,6)	46 (19,4)	126 (53,2) <sup>1,2</sup>	16 (6,8)
2015	15 (27,3)	18 (32,7) <sup>1</sup>	20 (36,4) <sup>2</sup>	2 (3,6)
2018	16 (34,8) <sup>2</sup>	15 (32,6) <sup>1</sup>	14 (30,5)	1 (2,1)
2021	18 (27,7)	20 (30,8) <sup>1</sup>	25 (38,4) <sup>2</sup>	2 (3,1)

Примечание:

<sup>1</sup> – на возрастную группу приходится медианный интервал,

<sup>2</sup> – на возрастную группу приходится модальный интервал.

Note:

<sup>1</sup> – median interval,

<sup>2</sup> – modal interval.

Северной Америки основным возбудителем *Tinea capitis* является *T. tonsurans* [14, 16]. Так на территории США 90 % случаев дерматофитий волосистой части головы обусловлено этим возбудителем [10, 11, 12]. Однако в последние десятилетия этиология данной группы заболеваний там претерпевает изменения: отмечается постепенное увеличение доли *T. violaceum*, что связывают с нарастанием миграции из таких стран Африки как Сомали, Эфиопия и Эритрея [14].

В Российской Федерации течение последних пятидесяти лет наиболее распространены зоофильные возбудители, в частности *M. canis* [2, 6, 14]. Аналогичная ситуация имеет место в Республике Беларусь [12]. Свою актуальность данный патоген сохраняет в Южной Америке и во многих странах Европы [14].

Этиологическая структура трихомикозов в Пермском крае в течение изучаемого периода не претерпела существенных изменений (табл. 2). Установлено, что причиной дерматомикозов волосистой части головы у жителей Перми и Пермского края явились представители рода *Microsporum*, а также грибы родов *Trichophyton* и *Candida*. Доминантным патогеном среди указанных возбудителей в этой группе является *M.canis*, обуславливая 79,3-91,3 % случаев заболевания, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [2, 6, 14]. Можно отметить нарастание доли *Trichophyton spp.* в этиологии данной группы заболеваний: отсутствие в 2012 и 2015 гг., 6,5 % в 2018 г, 7,6 % в 2021 г. Грибы рода *Candida* не являются типичными возбудителями микозов волосистой части головы, фиксируются эпизодически. Выделение недифференцированных плесневых грибов рассматривалось как неспецифическая контаминация материала. Важно отметить

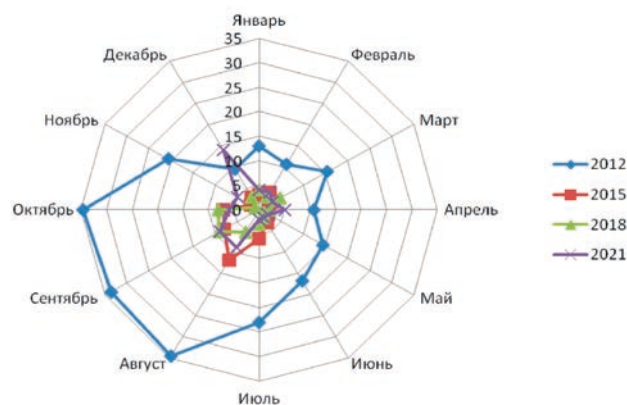


Рисунок 3. Распределение случаев микозов волосистой части головы в течение календарного года, абсолютное число.

Figure 3. Distribution of cases of mycosis of the scalp throughout the calendar year, abs.

прогрессивное уменьшение встречаемости данных микромицетов, что связано с совершенствованием условий забора материала и диагностических процедур.

Также был проведен анализ сезонности трихомикозов (рис. 3). Пик заболеваемости микозами волосистой части головы традиционно приходится на август-октябрь [8, 12], что находит свое отражение в том, что на эти месяцы приходится наибольшая доля обратившихся в КККВД. В 2021 г. отмечается увеличение случаев заболевания в декабре. На рис.4 представлено распределение плотности вероятностей случаев заболеваний данной патологией в течение календарного года по усредненным значениям; вероятность выявления трихомикозов в летний период составляет 27%, в осенний период – 36%.

Таблица 2

**Этиологическая структура микозов волосистой части головы за изучаемый период по данным КККВД на территории Пермского края**

Table 2

**The etiological structure of mycosis of the scalp for the study period in the Perm region according to RCDVD data**

Возбудитель дерматомикоза	Количество зафиксированных случаев							
	абсолютное число				доля в структуре патологии, %			
	2012г.	2015г.	2018 г	2021г.	2012г.	2015г.	2018г.	2021г.
<i>M.canis</i>	65	48	42	56	79,3	87,3	91,3	86,2
<i>M.gypseum</i>	1	1	–	4	1,2	1,8	–	6,2
<i>T. rubrum</i>	–	–	3	1	–	–	6,5	1,4
<i>T. tonsurans</i>	–	–	–	2	–	–	–	3,1
<i>T. mentagrophytes</i>	–	–	–	2	–	–	–	3,1
Грибы рода <i>Candida</i>	–	–	1	–	–	–	2,2	–
Недифференцированные плесневые грибы	16	6	–	–	19,5	10,9	–	–
Всего	82	55	46	65	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: – отсутствие.  
Note: – absence.



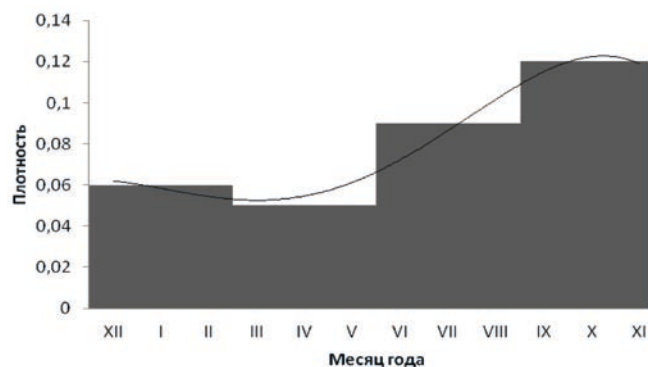


Рисунок 4. Распределение плотности вероятностей случаев заболеваний микозами волосистой части головы в течение календарного года.

Figure 4. Probability density distribution of cases of mycosis of the scalp throughout the calendar year.

### Заключение

Таким образом, микозы волосистой части головы продолжают оставаться актуальной группой поверхностных микозов. Установлено доминирование данной патологии у лиц мужского пола школьного возраста с подъемом обращаемости в специализированную медицинскую организацию в летне-осенний период. Основным этиологическим фактором грибкового поражения данной локализации являлся представитель дерматофитов *M. canis*.

Лечение микозов волосистой части головы требует существенных финансовых затрат в связи с его длительностью. В настоящее время для системной этиотропной терапии трихомикозов используют преимущественно гризеофульвин и тербинафин. В связи с ограниченным количеством применяемых антимикотиков для лечения данной патологии разработка новых противогрибковых препаратов для воздействия на резистентные формы дерматофитов является активной областью исследований. Одной из основных целей разработки новых методов и схем использования безопасных и эффективных препаратов является сокращение сроков лечения трихомикозов.

Информация о спонсорстве: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО ПГФА (тема №720000Ф.99.1.БН62АБ05000), 2023 г.

### Литература / References

1. Иванова ЮА, Райденко ОВ. Клинико-микологический профиль поверхностных микозов в Алтайском краевом кожно-венерологическом диспансере. *Проблемы медицинской микологии*, 2012;14(3):38-42. [Ivanova YuA., Raidenko OV. Clinical and mycological profile of superficial mycoses in the Altai Regional Dermatovenerologic Dispensary. *Problems of Medical Mycology*, 2012;14(3):38-42. (In Russian)]
2. Новикова ВВ, Кучевасова МВ, Коломойцев АВ. Структура дерматомикозов в Пермском крае: клинико-эпидемиологический анализ. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2. Ссылка ак-

тивна на 23.01.2023. [Novikova VV, Kuchevasova MV, Kolomoitsev AV. The structure of dermatomycosis in the Perm region: clinical and epidemiological analysis. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;2. Accessed January 23, 2023. (In Russian)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24192>

3. Новоселецкая АИ. Сложности в лечении микоза гладкой кожи, вызванного *Microsporum canis*. Случай из практики. *Dermatovenerology. Cosmetology*, 2019;5(3):260-267. [Novoseletskaya AI Difficulties in the treatment of mycosis of smooth skin caused by *Microsporum canis*. Case from practice. *Dermatovenerology. Cosmetology*, 2019;5(3):260-267. (In Russian)]

4. Ефимов ЕИ, Ершов ВИ, Побединский ГГ, Вьюшков МВ, Сарсков СА. Информационный бюллетень № 11 Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях населения Приволжского федерального округа за 2020 год. Ссылка активна на 23.01.2023. [Efimov EI, Ershov VI, Pobedinsky GG, Vyushkov MV, Sarskov SA. Information Bulletin No. 11 Information on infectious and parasitic diseases of the population of the Volga Federal District for 2020. Accessed January 23, 2023. (In Russian)] <https://nniem-inf-byulleten-n-11-po-inf-i-parazit-zabolevaniya-v-pfo-v-2020.pdf>

5. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2021;97 (4):8-32. [Kubanov AA, Bogdanova EV. The results of the activities of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2020: work in a pandemic. *Bulletin of Dermatology and Venereology*, 2021;97(4):8-32. (In Russian)] DOI: 10.25208/vdv1261

6. Авраменко СА, Немировская АР, Монит ЕА. Особенности течения микоза волосистой части головы. *Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022. Сборник материалов IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием*. 2022; 11-12. [Avramenko SA, Nemirovskaya AR, Monit EA. Features of the course of mycosis of the scalp. *Modern achievements of young scientists in medicine - 2022. Materials of the IX Republican scientific and practical conference with international participation*. 2022; 11-12. (In Russian)]

7. Jia J, Chen M, Mo X, Liu J, Yan F, Li Z, Xie S, Chen D. The first case report of kerion-type scalp mycosis caused by *Aspergillus protuberus*. *BMC Infectious Diseases*, 2019; 19(1):1-5. DOI: 10.1186/s12879-019-4144-7

8. Хисматуллина ЗР, Альхашаш С. К вопросу о клиническом многообразии зооантропофильной трихофитии волосистой части головы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;3. Ссылка активна на 23.01.2023. [Khismatullina ZR, Alkhashash S. On the issue of the clinical diversity of zooanthropophilic trichophytosis of the scalp. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;3. Accessed January 23, 2023. (In Russian)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29853>

9. Andersen PL, Jemec GB, Arendrup MC, Saunte DM. Tinea capitis in children is an overlooked disease. *Ugeskrift for Laeger*, 2020;182(11):V10190560

10. Zeeshan F, Uddin F, Khan B, Zehra T, Razzak S, Irshad Z. A clinico-mycological spectrum of Superficial Mycoses of the scalp in the paediatric population. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 2020;24(4):395-399. DOI: 10.37939/jrmc.v24i4/1476

11. Le TK, Cohen BA. Tinea capitis: advances and a needed paradigm shift. *Current Opinion in Pediatrics*, 2021;33(4):387-391. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001034

12. Колюшенко АА, Беридзе РМ. Эпидемиологическая характеристика микозов волосистой части головы в мире и Гомельской области. Декабрьские чтения. Инфекции в медицине-2018. Сборник материалов VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием. 2018;66-69. [Konyushenko AA, Beridze RM. Epidemiological characteristics of mycoses of the scalp in the world and the Gomel region. December Readings. Infections in medicine-2018. Materials of the VIII Republican scientific-practical conference with international participation. 2018;66-69. (In Russian)]

13. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, Kupsch C J, Stielow B, Freeke J, Gökler M, Rezaei-Matehkolaei A, Mirhendi H, Graessner Y. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia*, 2017;182(1):5-31. DOI: 10.1007/s11046-016-0073-9

14. Медведева ТВ, Леина ЛМ, Петунова ЯГ, Чилина ГА, Гриб ПВ. Микозы волосистой части головы: прошлое и настоящее. *Имунопатология, Аллергология, Инфектология*; 2022;3: 57-64. [Medvedeva TV, Leina LM, Petunova YAG, Chilina GA, Grib PV. Mycoses of the scalp: past and present. *Immunopathology, Allergology, Infectology*; 2022;3:57-64. (In Russian)] DOI: 10.14427/jipai.2022.3.57

15. Буланов НМ, Суворов АЮ, Блюсс ОБ, Мунблит ДБ, Бутнару ДВ, Надинская МЮ, Заикин АА. Основ-

ные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях. *Сеченовский вестник*, 2021;12(3): 4-16. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16. [Bulanov NM, Suvorov AYU, Bluss OB, Munblit DB, Butnaru DV, Nadinskaya MU, Zaikin AA. Basic principles of applying descriptive statistics in medical research. *Sechenov Medical Journal*, 2021;12(3): 4-16. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16. (In Russian)].

16. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Shear NH, Piguat V, Tosti A, Friedlander SF. Tinea capitis in children: a systematic review of management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018;32(12):C. 2264-2274. DOI: 10.1111/jdv.15088

17. Bongomin F, Olum R, Nsenga L, Namusobya M, Russell L, de Sousa E, Osaigbovo II, Kwizera R, Baluku JB. Estimation of the burden of tinea capitis among children in Africa. *Mycoses*, 2021;64(4):349-363. DOI: 10.1111/myc.13221

### Сведения об авторах

Новикова Валентина Васильевна, д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, Пермская государственная фармацевтическая академия; адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2; тел.: +7(912)8838273; e-mail: vvnperm@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4475-4421>

Кучевасова Марина Викторовна, заведующий бактериологической лабораторией, Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, адрес: Российская Федерация, 614015, г. Пермь, ул. Петропавловская ул., д. 38; тел.: +7(912)7868144; e-mail: mkuchevasova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8694-9687>

### Author information

Valentina V. Novikova, Dr. Pharm.Sci., Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Perm State Pharmaceutical Academy; Address: 2, Polevaya St., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7(912)8838273; e-mail: vvnperm@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4475-4421>

Marina V. Kuchevasova, head of the bacteriological laboratory, Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Address: 38, Petropavlovskaya St., Perm, Russian Federation 614015; Phone: +7(912)7868144; e-mail: mkuchevasova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8694-9687>

Дата поступления: 10.02.2023

Дата рецензирования: 01.07.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 10 February 2023

Revision Received 01 July 2023

Accepted 28 September 2023

© ОСТАНИНА Ю. О., ЯХОНТОВ Д. А., СЕМЯХИНА С. В., АГАРКОВА А. Д., ЛУКИНОВ В. Л.

УДК 616.132.2:577.213]:616.12-005.4

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-52-58

## Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий

Ю. О. Останина<sup>1</sup>, Д. А. Яхонтов<sup>1</sup>, С. В. Семяхина<sup>1</sup>, А. Д. Агаркова<sup>1</sup>, В. Л. Лукинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить и сопоставить характер поражения сосудистого русла и уровни Микро-РНК (миР) -21, -22 -126, -221 у больных ИБС с пограничными стенозами КА при различных клинических фенотипах.

**Материал и методы.** В сравнительное описательное исследование трех параллельных групп включено 258 больных стабильной стенокардией 1-3 ФК (51 - 19.8% женщин и 207 - 80.2% мужчин) с пограничными (40-70%) стенозами коронарных артерий (КА), и наличием в большинстве случаев артериальной гипертензии (АГ). Всем пациентам наряду с общеклиническим обследованием и УЗИ сердца была выполнена селективная коронароангиография (КАГ). Определение уровня миР проводилось методом ПЦР в реальном времени. Статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия).

**Результаты.** Среди больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА при проведении случайной выборки преобладали лица с фенотипом ИБС без СД и ожирения (n=115 (44.6%)), с фенотипом СД 2 типа (n=55 (21.3%)) и с метаболически неблагоприятным фенотипом ожирения (МНФО) – (n=88 (34.1%)). К особенностям поражения коронарного русла можно отнести более частое стенозирование передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (ОА), особенно в дистальном отделе у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Частота поражения правой коронарной артерии (ПКА) была выше в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО также с более выраженным стенозированием дистальных отделов. Оценка показателей миР выявила повышение уровня миР – 221 у больных ИБС с наличием МНФО и повышение уровней миР - 22 и миР - 126 у больных ИБС с СД.

**Заключение.** Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА представляют серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардиометаболических ассоциаций. Оценка содержания миР у больных ИБС с пограничными стенозами КА, как одной из наиболее частных форм поражения коронарного русла, представляет большой интерес и является перспективным направлением для дальнейшего использования в диагностических и лечебных целях.

**Ключевые слова:** фенотипы стабильной ИБС, микроРНК, пограничные стенозы коронарных артерий.

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

**Для цитирования:** Останина ЮО, Яхонтов ДА, Семяхина СВ, Агаркова АД, Лукинов ВЛ. Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):52-58. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-52-58

## Coronary vascular bed lesion and micro-RNA levels in stable coronary artery disease patients with borderline coronary artery stenosis

Yu. O. Ostanina<sup>1</sup>, D. A. Yakhontov<sup>1</sup>, S. V. Semyahina<sup>1</sup>, A. D. Agarkova<sup>1</sup>, V. L. Lukinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630090, Russian Federation

**The aim of the research.** To study and compare the nature of coronary vascular bed lesion and microRNA (miRNA) levels-21, -22 -126, -221 in stable coronary artery disease (CAD) patients with borderline coronary artery (CA) stenosis with different clinical phenotypes.

**Material and methods.** A total of 258 patients with 1-3 class stable angina (51 - 19.8% women and 207 - 80.2% men) with borderline (40-70%) CA stenosis and presence of arterial hypertension in most cases were included into the comparative descriptive trial with three parallel groups. All patients along with clinical examination and ultrasound of the heart underwent selective coronary angiography. Determination of miRNA levels was carried using real-time PCR method. The statistical calculations were carried out through the RStudio program (version 2022.07.2+576, USA) using the R language (version 4.1.3 (2022-03-10), Austria).

**Results.** Subjects with the CAD phenotype without diabetes mellitus (DM) and obesity (n=115 (44.6%)), CAD phenotype with DM type 2 (n=55 (21.3%)), and CAD with metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotype (n=88 (34.1%)) prevailed among stable CAD patients with borderline CA stenosis when conducting random sampling. Coronary vascular bed lesion features is more frequent stenosis of anterior descending artery and circumflex artery, especially in the distal segments in CAD and DM patients. The right CA lesion frequency was higher in CAD with MUO phenotype together with more pronounced stenosis of distal segments. The miRNA concentration assessment revealed increased miRNA-221 levels in CAD patients with MUO and increased miRNA-22 and -126 levels in CAD and DM pts.



**Conclusion.** In prognostic terms, stable CAD patients with borderline CA stenosis represent a serious contingent due to long hypertension history and expressed cardiometabolic associations. The assessment of miRNA levels in such patients is of great interest and represents a promising direction for further application in diagnosis and treatment practice.

**Key words:** phenotypes of stable coronary artery disease, microRNA, borderline coronary artery stenoses.

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

**Citation:** Ostanina YuO, Yakhontov DA, Semyahina SV, Agarkova AD, Lukinov VL. Coronary vascular bed lesion and micro-RNA levels in stable coronary artery disease patients with borderline coronary artery stenosis. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):52-58. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-52-58

## Введение

Пограничные стенозы коронарных артерий (КА) выявляются примерно у 40% больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при проведении коронароангиографии (КАГ) и характеризуются сужением их диаметра до 40-70%. Ведение таких пациентов вызывает ряд сложностей у врачей кардиологов в связи с частым несовпадением тяжелой клинической картины ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда (ИМ) с ангиографической картиной [1, 2, 3].

Больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством и выраженностью кардиоваскулярных факторов риска - возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения, курение, а также особенностями ишемического анамнеза (возраст манифестации ИБС, перенесенные ранее острый коронарный синдром и ИМ) и характером поражения коронарного русла [4]. Несмотря на отсутствие обструктивных поражений КА, при ИБС с пограничными стенозами нередко выявляются неблагоприятные исходы, особенно при наличии сопутствующей патологии, в первую очередь - сахарного диабета (СД) и ожирения [5]. Сахарный диабет 2 типа является основным фактором кардиоваскулярного риска, увеличивающим частоту сердечно-сосудистых исходов, включая смертность, более чем вдвое [6, 7]. Однако ассоциация ИБС с четкими метаболическими фенотипами до конца не изучена, что, в частности, касается и пациентов с ИБС и наличием метаболически нездорового фенотипа ожирения (МНФО). Последнее проявляется компонентами метаболического синдрома включая ожирение с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> и в наибольшей степени ассоциировано с высоким риском ИБС и основных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (МАСЕ) [8].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике, лечении и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему существует острая потребность в новых диагностических биомаркерах и новых терапевтических вмешательствах. В последнее время появляется все больше доказательств того, что циркулирующие микроРНК (миР), то есть эндогенные, стабильные, одноцепочечные, короткие, некодирующие РНК, могут использоваться в качестве диагностических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, миР представляют собой потенциальные новые терапевтические мишени для некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли миР в прогрессировании коронарного

атеросклероза, сведения о взаимосвязи миР со степенью тяжести и распространенностью атеросклероза КА противоречивы [10]. В ряде исследований было показано увеличение активности миР-21 при ИБС, что может быть связано с активными провоспалительными реакциями в эндотелии сосудов и окислительным стрессом. Влияние на миР-21 уменьшает площадь ИМ и защищает кардиомиоциты от дальнейших повреждений и гибели за счет уменьшения области ишемии миокарда и степени его повреждения. Кроме того, показано повышение активности миР-126 у больных ИБС, в том числе с СД. МикроРНК -126 отвечает за репарацию эндотелиальных клеток и неоваскулягенез [11, 12], что в свою очередь позволяет рассматривать использование препаратов на ее основе как новую возможную стратегию лечения ИБС [13]. Ингибирование миР-22 в стареющих кардиомиоцитах способствует активации аутофагии и торможению патологической гипертрофии [14, 15]. Уровни экспрессии циркулирующей миР-221/222 повышены у пациентов с ОКС и положительно коррелируют с тяжестью поражения коронарных артерий. Циркулирующие миР-221/222 могут быть рассмотрены как новые биомаркеры для диагностики стеноза коронарных артерий ≥50% и возникновения ОКС [15, 16, 17].

**Цель исследования.** Изучить и сопоставить характер поражения сосудистого русла и уровня миР -21, -22 -126, -221 у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА при различных клинических фенотипах.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера». Обследовано 258 больных стабильной ИБС (1-3 функционального класса) с пограничными стенозами КА, в том числе 207 (80,2%) мужчин и 51 (19,8%) женщина. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России (№129 от 30.11.2020 г), номер НИР № 121061700029-5. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, УЗИ сердца и коронароангиография (КАГ). Наличие ожирения определялось по критериям ВОЗ (ИМТ ≥30). Уровень миР определялся у 37 больных. Критерии включения в исследование: стабильная ИБС с пограничными (40-70%) стенозами КА; возраст до 60 лет; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: ИМ и ОКС давностью менее 6 месяцев; ранее перенесенные оперативные вмешательства на ко-

ронарных артериях; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания; семейная гиперхолестеринемия.

Выделение фракции миР из плазмы крови пациентов осуществлялось реагентом TRIzol™ LS Reagent (Invitrogen™, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Выделенный генетический материал хранился при -70 °С.

Относительные уровни экспрессии миР измеряли с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием «stem-loop» праймеров и коммерческого набора RT-M-MuLV-RN (Биолаб-Микс, Россия). ПЦР в реальном времени проводили с использованием реакционной смеси БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2x) (БиолабМикс, Россия). Для обнаружения продуктов ПЦР применяли систему обнаружения CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, США). МиР-16 использовали для нормализации данных. Каждый образец анализировали в трех повторах. Относительный уровень экспрессии оценивали на основе значений порогового цикла (Ct) с учетом эффективности ПЦР (E) как для анализируемой, так и для эталонной миР.

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное описательное исследование трех параллельных групп системы. Все статистические расчёты проводились в программе RS tudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количества событий и частоты [95% доверительного интервала частоты] (95% ДИ) для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро-Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге, для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Коррекцию ошибок множественных сравнений групп проводили методом Бенджамини-Хохберга. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p = 0.05$ , т.е. различие считали статистически широко значимым, если  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

Была проведена случайная выборка больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, распределенных исходя из преобладающей клинико-анамнестической картины на 3 группы. Первую группу составили 115 (44.6%) пациентов с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без наличия СД и ожирения (102 (88.7%) мужчин и 13 (11.3%) женщин), 2-ю группу – 55

(21.3%) пациентов с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа (36 (65.5%) мужчин установление и воздействие 19 (34.5%) женщин) и 3-ю группу – 88 (34.1%) пациентов с фенотипом стабильной ИБС и МНФО (69 (78.4%) мужчин и 19 (21.6%) женщин). Таким образом, преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА оказались фенотипы ИБС без СД и ожирения (1-я группа) и ИБС и МНФО (3-я группа);  $p < 0.001$ . Группы не отличались значимо по возрасту и по преобладанию пациентов мужского пола. У большинства обследованных имела место гипертоническая болезнь с АГ 1-й – 3-й степени, однако частота АГ была выше в группе пациентов с фенотипом стабильной ИБС без наличия СД и ожирения (99,9 % [79%; 91%];  $p_{1-3} = 0.014$ ), а возраст дебюта АГ был ниже в группе с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа (42 [38; 49] года;  $p_{1-2} = 0.018$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД чаще отмечены наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (16 1% [9%; 22%];  $p_{1-2} = 0.037$ ) и курение (33,3% [22%; 39%]), что позволяет рассматривать данные факторы риска в качестве ведущих в развитии ИБС на фоне высокой частоты АГ и отсутствием ожирения и СД у данных пациентов. Высокая частота ожирения наблюдалась в группе больных ИБС и СД (42,76% [64%; 86%]). Частота ИМ в анамнезе по группам не отличалась, однако возраст развития ИМ был достоверно ниже в группе стабильной ИБС с МНФО (46.5 [43.25; 49.75];  $p_{1-3} = 0.001$ ), как и возраст манифестации ИБС (51 [45; 55];  $p_{1-3} = 0.006$ ;  $p_{2-3} = 0.007$ ). Частота приема статинов была выше в группе больных с СД (50,9% [82%; 97%];  $p_{1-2} = 0.001$ ;  $p_{1-3} = 0.424$ ;  $p_{2-3} = 0.013$ ,  $p_{1-2} = 0.036$ ;  $p_{1-3} = 0.043$ ), но при этом средние значения ХС ЛПНП и частота их повышения по группам не различались (табл.1).

Оценка состояния коронарного русла выявила более редкое однососудистое поражение ( $p_{1-2} < 0.001$ ,  $p_{2-3} = 0.004$ ) и более частое трехсосудистое поражение ( $p_{1-2} = 0.002$ ) у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Многососудистое поражение КА у пациентов ИБС и СД вне зависимости от гемодинамической значимости стенозов подтверждается данными литературы [18]. Ствол ЛКА чаще поражался у больных стабильной ИБС и СД ( $p_{2-3} < 0.001$ ). Больные 1-й и 2-й групп отличались наибольшей частотой поражения ПНА ( $p_{1-3} < 0.001$ ;  $p_{2-3} < 0.001$ ), ОА ( $p_{1-2} = 0.002$ ;  $p_{1-3} = 0.003$ ;  $p_{2-3} < 0.001$ ,  $p_{1-2} = 0.002$ ,  $p_{2-3} < 0.001$ ) и ПКА ( $p_{1-2} < 0.001$ ;  $p_{1-3} = 0.006$ ;  $p_{2-3} < 0.001$ ) (табл.2). Патогномичным для сочетания ИБС и СД при гемодинамически значимых стенозах является дистальное поражение коронарного русла [18], однако данные, касающиеся пациентов с пограничными стенозами КА в литературе ограничены. При сравнительной оценке топографии сосудистого поражения у наших пациентов оказалось, что наибольший процент стеноза ОА чаще обнаруживался при сочетании ИБС с СД

в дистальном отделе (55 [45; 60],  $p_{1-2} = 0.028$ ,  $p_{2-3} = 0.002$ ). Помимо этого, дистальный характер поражения ПКА чаще фиксировался в группах больных с фенотипами стабильной ИБС и СД (40 [40; 60],  $p_{1-2} = 0.032$ ) и МНФО (45 [31.3; 61.3],  $p_{1-3} = 0.043$ ). Практически важным является то, что большая частота и выраженность стенозирования КА у боль-

ных с фенотипом стабильной ИБС и СД регистрировалась несмотря на наибольшую частоту приема статинов в сравнении с пациентами других групп.

При определении уровня миР в плазме у больных с различными фенотипами ИБС с пограничными стенозами КА результаты нормировали либо к случаям этапом без МНФО и СД либо к случаям без СД.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий**

Table 1

**Clinical characteristics of stable CAD patients with borderline coronary artery stenosis**

Показатели/Фенотипы	Стабильная ИБС без ОЖ и без СД (N=115)	Стабильная ИБС и СД (N=55)	Стабильная ИБС и МНФО без СД (N=88)	P
Возраст, лет МЕД [Q1; Q3]	56 [53; 59]	58 [54; 59]	57 [50; 59]	1-2: 0.643 1-3: 0.830 2-3: 0.643
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> МЕД [Q1; Q3]	26.6 [24.3; 28.6]	33.9 [30.2; 37.03]	33.2 [31.1; 36.1]	1-2: <0.001* 1-3: <0.001* 2-3: 0.974
Ожирение кол-во % [95%ДИ]	0 0% [0%; 3%]	42 8% [64%; 86%]	88 100% [96%; 100%]	1-2: <0.001* 1-3: <0.001* 2-3: <0.001*
ИМ в анамнезе кол-во % [95%ДИ]	38 33% [25%; 42%]	26 47% [35%; 60%]	30 34% [25%; 44%]	1-2: 0.273 1-3: 0.882 2-3: 0.317
Возраст ИМ, лет МЕД [Q1; Q3]	54 [48; 57]	54.5 [49.5; 56.8]	46.5 [43.3; 49.8]	1-2: >0.999 1-3: 0.001* 2-3: 0.004*
АГ кол-во % [95%ДИ]	99 86% [79%; 91%]	53 96% [88%; 99%]	85 97% [90%; 99%]	1-2: 0.119 1-3: 0.014* 2-3: >0.999
Возраст манифестации АГ, лет МЕД [Q1; Q3]	49 [42; 54]	42 [38; 49]	45 [39.5; 51]	1-2: 0.018* 1-3: 0.196 2-3: 0.408
Давность АГ, лет МЕД [Q1; Q3]	5 [2; 10]	11 [5; 15]	10 [5; 14]	1-2: 0.011* 1-3: 0.177 2-3: 0.204
Возраст манифестации ИБС, лет МЕД [Q1; Q3]	54 [49; 56.5]	54 [49.3; 57.8]	51 [45; 55]	1-2: 0.581 1-3: >0.006* 2-3: 0.007*
Отягощенная наследственность по ССЗ кол-во % [95%ДИ]	16 14% [9%; 22%]	2 4% [1%; 12%]	12 14% [8%; 22%]	1-2: 0.037* 1-3: >0.999 2-3: 0.080
Курение кол-во % [95%ДИ]	33 30% [22%; 39%]	8 15% [8%; 26%]	14 17% [10%; 26%]	1-2: 0.036* 1-3: 0.043* 2-3: 0.815
Прием статинов кол-во % [95%ДИ]	79 71% [62%; 78%]	50 93% [82%; 97%]	67 76% [66%; 84%]	1-2: 0.001* 1-3: 0.424 2-3: 0.013*
ЛПНП, ммоль/л МЕД [Q1; Q3]	2.9 [2.4; 3.58]	3.2 [2.5; 4.53]	3.09 [2.16; 3.72]	1-2: 0.050* 2-3: 0.107 1-3: 0.923
Частота повышения ЛПНП, % кол-во % [95%ДИ]	110 97% [92%; 99%]	52 95% [85%; 98%]	85 97% [90%; 99%]	1-2: 0.394 1-3: >0.999 2-3: 0.676

Примечание: \*- статистически значимые различия.

Note: \*- statistically significant differences.



Таблица 2

**Поражение коронарного русла у больных стабильной ИБС с пограничным и стенозами коронарных артерий при различных клинических фенотипах**

Table 2

**Coronary bed lesion in stable CAD patients with borderline coronary artery stenosis in various clinical phenotypes**

Показатели/Фенотипы	Стабильная ИБС без ОЖ без СД (N=115)	Стабильная ИБС и СД (N=55)	Стабильная ИБС и МНФО без СД (N=88)	Точный двусторонний критерий Фишера, P
	кол-во % [95%ДИ]	кол-во % [95%ДИ]	кол-во % [95%ДИ]	
Однососудистое поражение КА	52 48% [39%; 57%]	11 20% [12%; 32%]	38 44% [34%; 54%]	1-2: <0.001 1-3: 0.665 2-3: 0.004*
Двухсосудистое поражение КА	37 33% [25%; 43%]	19 35% [23%; 48%]	22 25% [17%; 35%]	1-2: >0.999 1-3: 0.774 2-3: 0.774
Многососудистое поражение	23 21% [14%; 30%]	25 45% [33%; 58%]	27 31% [22%; 41%]	1-2: 0.002* 1-3: 0.215 2-3: 0.215
Поражение ствола ЛКА	12 11% [6%; 18%]	12 22% [13%; 34%]	3 3% [1%; 10%]	1-2: 0.124 1-3: 0.124 2-3: 0.001*
Поражение ПНА	83 73% [65%; 81%]	45 82% [70%; 90%]	37 43% [33%; 53%]	1-2: 0.254 1-3: <0.001* 2-3: <0.001*
Поражение ОА	52 46% [37%; 55%]	40 73% [60%; 83%]	22 25% [17%; 35%]	1-2: 0.002* 1-3: 0.003* 2-3: <0.001*
Поражение ПКА	58 51% [42%; 60%]	43 78% [66%; 87%]	27 31% [22%; 41%]	1-2: <0.001* 1-3: 0.006* 2-3: <0.001*

Примечание: \*- статистически значимые различия.

Note: \*- statistically significant differences.

Таблица 3

**Уровни miP в плазме больных с различными фенотипами стабильной ИБС**

Table 3

**miRNA plasma levels in конечный patients with different phenotypes of stable CAD**

Патологии пациентов	Относительный уровень* miP и р-значения							
	miR-21	P	miR-22	P	miR-126	P	miR-221	P
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	1,48	0,193	1,29	0,364	1,28	0,444	1,56	0,042
ИБС и СД	1,15	0,526	2,45	0,007	3,67	0,034	0,56	0,860
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД (ИБС без МНФО и СД + ИБС с МНФО без СД)	1		1		1		1	
ИБС и СД	0,85	0,890	2,18	0,014	3,17	0,020	0,40	0,405

Примечание: \* медиана различий уровней miP в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД либо к случаям без СД.

Note: \* median differences in plasma miRNA levels in patients with and without comorbidities; results are normalized either to cases without MUO and diabetes or to cases without diabetes.

Анализ концентрации различных типов miP, выявил повышение уровня miP – 221 в 3-й группе (фенотип стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий с МНФО) по сравнению с фенотипом стабильной ИБС и СД (p = 0,042), что согласу-

ется с данными авторов [16, 17], обнаруживших повышение уровня экспрессии miP-221 и miP-221/222 у лиц с ожирением. T. R. Einarson et al. [5] показали, что повышение уровня экспрессии miP-221/222 в сосудах людей с ожирением, метаболическим синдромом, ин-

сулинорезистентностью, АГ и СД 2 типа увеличивало риск ССЗ и способствовало развитию атеросклероза за счет эндотелиальной дисфункции и неоинтимальной гиперплазии. Повышение концентрации миР - 22 и миР -126 обнаружено во 2-й группе больных (ИБС и СД),  $p = 0,007$  и  $p = 0,034$ , соответственно. Наши данные, касающиеся повышения уровня миР-126 у больных с СД требуют уточнения, поскольку литературные сведения по данному вопросу весьма противоречивы и в ряде случаев свидетельствуют о снижении уровня миР-126 при СД [19].

### Заключение

Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардио-метаболических ассоциаций. На фоне того, что пограничные стенозы КА являются одной из наиболее частых форм поражения коронарного русла, преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА являются фенотипы ИБС без СД и ожирения и ИБС с МНФО. К неблагоприятным особенностям пациентов со стабильной ИБС и пограничными стенозами КА на фоне СД или МНФО следует отнести преобладание поражения дистальных отделов сосудистого русла. Оценка содержания миР у больных ИБС с пограничными стенозами КА, представляет большой интерес, содержит достаточно много неоднозначных и нерешенных проблем, но несомненно является перспективным направлением для дальнейшего использования в диагностических и лечебных целях.

### Литература / References

1. Stefano GT, Bezerra HG, Attizzani G, Chamié D, Mehanna E, Yamamoto H, Costa MA. Utilization of frequency domain optical coherence tomography and fractional flow reserve to assess intermediate coronary artery stenoses: conciliating anatomic and physiologic information. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011;27(2):299-308. DOI: 10.1007/s10554-011-9847-9
2. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*. 2019; 40(18): 1426–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806
3. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;3(41):407–477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
4. D'Andrea A, Severino S, Mita C, Riegler L, Cocchia R, Gravino R, Castaldo F, Scarafile R, Salerno G, Pirone S, Calabrò P, Bigazzi MC, Citro R, Cuomo S, Caso P, Calabrò R. Clinical Outcome in Patients with Intermediate Stenosis of Left Anterior Descending Coronary Artery after Deferral of Revascularization on the Basis of Noninvasive Coronary Flow Reserve Measurement. *Echocardiography*. 2009;26(4): 357-487. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00807
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
6. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, Ashcroft DM, Rutter MK. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(24): 2742–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039100
7. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*. 2020;22;126(11):1477-1500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res*. 2020 Jul 17;127(3):e107. PMID: 32437302
8. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Current Obesity Reports*. 2020;9(4):571-581. DOI: 10.1007/s13679-020-00403-z. PMID: 32870465
9. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhang ZG, Freedman JH, Zheng Y, Cai L. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacology Sinica*. 2018;39(7):1073-1084. DOI: 10.1038/aps.2018.30. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877320; PMCID: PMC6289363
10. Полякова ЕА, Зарайский МИ, Беркович ОА, Баранова ЕИ, Шляхто ЕВ. Роль малых некодирующих рнк в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина*. 2018;5(3):5-14. [Polyakova EA, Zaraiskii MI, Berkovich OA, Baranova EI, Shlyakhto EV. The role of small noncoding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis. *Translational Medicine*. 2018;5(3):5-14. (In Russian) DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14
11. Zhang HN, Xu QQ, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A, Yu XB. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Science*. 2018; 15(213):258-268. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.028. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342074
12. Zhou Q, Yu B, Anderson C, Huang ZP, Hanus J, Zhang W, Han Y, Bhattacharjee PS, Srinivasan S, Zhang K, Wang DZ, Wang S. LncEGFL7OS regulates human angiogenesis by interacting with MAX at the EGFL7/miR-126 locus. *Elife*. 2019; (11):8:e40470. DOI: 10.7554/eLife.40470. PMID: 30741632; PMCID: PMC6370342
13. Gao S, Gao H, Dai L, Han Y, Lei Z, Wang X, Chang H, Liu S, Wang Z, Tong H, Wu H. MiR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1 $\alpha$ . *Experimental Cell Research*. 2021;409(2):112925 DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112925. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34785240
14. Abdallah HY, Hassan R, Fareed A, Abdelgawad M, Mostafa SA, Mohammed EA. Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):286. DOI: 10.1186/s12872-022-02711-9. PMID: 35751015; PMCID: PMC9233383

15. Дылева ЮА, Груздева ОВ. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему. (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(7): 411-417 [Dyleva YU.A., Gruzdeva O.V. MicroRNA and obesity. Modern view of the problem. (Review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2020;65(7):411-417. (In Russian)] DOI: dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417

16. Ojeda-Rodríguez A, Assmann TS, Alonso-Pedrero L, Azcona-Sanjulian MC, Milagro FI, Marti A. Circulating miRNAs in girls with abdominal obesity: miR-221-3p as a biomarker of response to weight loss interventions. *Pediatric Obesity*. 2022;17(8):e12910. DOI: 10.1111/ijpo.12910. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289984

17. Yu X, Xu JF, Song M, Zhang L, Li Yi, Han L, Tang MX, Zhang W, Zhong M, Wang ZH. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2022;73(6):579-587. DOI: 10.1177/00033197211034286. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34330158

18. Журавлева ЛВ, Кузнецов ИВ, Лопина НА. Особенности поражения коронарных артерий, проблемы рестенозирования после процедур реваскуляризации у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Therapia*. 2015;9 (101): 8–13. [Zhuravleva LV, Kuznecov IV, Lopina NA. Features of coronary artery lesions, problems of restenosis after revascularization procedures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapia*. 2015;9 (101): 8–13. (In Russian)]

19. Тофило МА, Егорова ЕН, Лясникова МБ, Белякова НА. Уровни экспрессии микроРНК-126, -143, -155 в жировой ткани и сыворотке крови и их корреляция с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2. Ссылка активна на 04.10.2023. [Tofilo MA, Egorova EN, Lyasnikova MB, Belyakova NA. Expression levels of microRNA-126, -143, -155 in adipose tissue and blood serum and their correlation with biochemical parameters in women with obesity and insulin resistance. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 2 Accessed

October 04, 2023. (In Russian)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29595>

### Сведения об авторах

Останина Юлия Олеговна, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: 89139206196; e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795> – автор, ответственный за контакты с редакцией

Яхонтов Давид Александрович, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; e-mail: [mich99@mail.ru](mailto:mich99@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>

Семяхина Софья Владиславовна, студентка 6 курса лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: e-mail: [sophieff@mail.ru](mailto:sophieff@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2812-5310>

Агаркова Анна Денисовна, студентка 6 курса лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: e-mail: [agarkovaAD@mail.ru](mailto:agarkovaAD@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3416-085X>

Лукин Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, зав. лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 6, тел.: +79137722344, e-mail: [vitaliy.lukinov@gmail.com](mailto:vitaliy.lukinov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

### Author information

Yuliya O. Ostanina, Cand Med. Sci., Associate professor, Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: 89139206196; e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795>

Davyd A. Yakhontov, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: 89130165450; e-mail: [mich99@mail.ru](mailto:mich99@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>

Sof'ya V. Semyahina, 6th year student of the Faculty of Medicine Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; e-mail: [sophieff@mail.ru](mailto:sophieff@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2812-5310>

Anna D. Agarkova, 6th year student of the Faculty of Medicine Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; e-mail: [agarkovaAD@mail.ru](mailto:agarkovaAD@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-3416-085X>

Vitaliy L. Lukinov, Ph.D., Senior researcher, head of the laboratory of numerical analysis of stochastic differential equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Address: 630090, Russia, Novosibirsk, prospect academica Lavrenteva 6, email [vitaliy.lukinov@gmail.com](mailto:vitaliy.lukinov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

Дата поступления: 16.01.2023

Дата рецензирования: 26.08.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 16 January 2023

Revision Received 26 August 2023

Accepted 28 September 2023



## Влияние гинекологических заболеваний на течение хронического цистита

К. Г. Нотов<sup>1,2</sup>, В. Г. Селятицкая<sup>3</sup>, Ф. А. Севрюков<sup>4</sup>, И. В. Феofilов<sup>1</sup>, А. А. Еркovich<sup>1,2</sup>,  
Е. Г. Новикова<sup>3</sup>, И. К. Нотов<sup>1,2</sup>, И. М. Митрофанов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский Государственный Медицинский Университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

<sup>2</sup>Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск, Новосибирск 630003, Российская Федерация

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск 630117, Российская Федерация

<sup>4</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород 603005, Российская Федерация

**Цель исследования.** Оценить влияние перенесенных и продолжающихся гинекологических заболеваний и инфекций, передающихся половым путем, на клиническое течение хронического рецидивирующего цистита у женщин, в том числе с плоскоклеточной метаплазией мочевого пузыря в возрастном аспекте.

**Материал и методы.** В группе из 93 пациенток с хроническим циститом изучен урологический, гинекологический анамнез, проведена цистоскопия. Изучена взаимосвязь хронического цистита и патологии женской репродуктивной системы, в том числе перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (ИППП).

**Результаты.** В общей группе в 18,2% случаев выявлены обострения цистита после coitus. Наиболее часто посткоитальный цистит встречался в младшей возрастной группе (21-35 лет) и составил 38,2%. Была обнаружена большая частота посткоитального цистита у женщин, перенесших ИППП (29,3% случаев), чем у женщин без ИППП в анамнезе (11,1% случаев). Болевой синдром при хроническом цистите с наличием метаплазии мочевого пузыря встречался чаще, чем без метаплазии. У женщин с метаплазией – в 79%, а у женщин без метаплазии – в 38,9% случаев. Влияния гинекологической патологии и перенесенных ИППП на частоту встречаемости плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря не выявлено.

**Заключение.** ИППП можно считать фактором риска развития посткоитального цистита у женщин. При этом, наиболее уязвимой категорией женщин являются женщины молодого возраста.

**Ключевые слова:** хронический цистит, плоскоклеточная метаплазия мочевого пузыря, лейкоплакия мочевого пузыря, посткоитальный цистит, гинекологические заболевания, инфекции, передающиеся половым путем, ИППП.

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

**Для цитирования:** Нотов КГ, Селятицкая ВГ, Севрюков ФА, Феofilов ИВ, Еркovich АА, Новикова ЕГ, Нотов ИК, Митрофанов ИМ. Влияние гинекологических заболеваний на течение хронического цистита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):59-65. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-59-65

## Influence of gynaecological diseases on the course of chronic cystitis

K. G. Notov<sup>1,2</sup>, V. G. Selyatitskaya<sup>3</sup>, F. A. Sevryukov<sup>4</sup>, I. V. Feofilov<sup>1</sup>, A. A. Erkovich<sup>1,2</sup>, E. G. Novikova<sup>3</sup>, I. K. Notov<sup>1,2</sup>, I. M. Mitrofanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Novosibirsk, Novosibirsk 630003, Russian Federation

<sup>3</sup>Research Institute of Experimental and Clinical Medicine «Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk 630117, Russian Federation

<sup>4</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod 603005, Russian Federation

**The aim of the research.** To assess the impact of past and ongoing gynaecological diseases and sexually transmitted infections on the clinical course of chronic recurrent cystitis in women, including those with squamous cell metaplasia of the urinary bladder in the age aspect.

**Material and methods.** In a group of 93 patients with chronic cystitis, urological and gynaecological medical history was studied and cystoscopy was performed. The relationship between chronic cystitis and pathology of the female reproductive system including sexually transmitted infections (STIs) has been studied.

**Results.** In the general group, exacerbations of cystitis after coitus were detected in 18.2% of the cases. The most common postcoital cystitis occurred in the younger age group (21-35 years) and amounted to 38.2%. A greater frequency of postcoital cystitis was found in women who had an STI (29.3% of cases) than in women without a history of STI (11.1% of cases). Pain syndrome in chronic cystitis with the presence of bladder metaplasia was more common than without metaplasia. In women with metaplasia – in 79%, and in women without metaplasia – in 38.9% of the cases. The effect of gynaecological pathology and medical history of STIs on the incidence of squamous cell metaplasia of the bladder has not been revealed.

**Conclusion.** STIs can be considered a risk factor for postcoital cystitis in women. At the same time, the most vulnerable category of women are young women.

**Key words:** chronic cystitis, squamous cell metaplasia of the bladder, leucoplakia of the bladder, postcoital cystitis, gynaecological diseases, sexually transmitted infections, STIs.

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

**Citation:** Notov KG, Selyatitskaya VG, Sevryukov FA, Feofilov IV, Erkovich AA, Novikova EG, Notov IK, Mitrofanov IM. Influence of gynaecological diseases on the course of chronic cystitis. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):59-65. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-59-65

## Введение

Хронический цистит у женщин, описываемый как сложный симптомокомплекс, имеет множество вариантов клинических проявлений, что связано с индивидуальными особенностями и с локальной коморбидностью - наличием у пациентки других заболеваний урогенитальной сферы. В публикациях указывается на связь хронического цистита у женщин с воспалительными заболеваниями влагалища и матки, недостатком эстрогенов. Причиной симптоматики может быть воспаление слизистой мочевого пузыря, уретры, есть указания на связь хронического цистита с патологией женской половой сферы [1]. Проявляется цистит симптомами болей и нарушения мочеиспускания [2], которые фиксируются при сборе жалоб пациенток и с помощью современных методов цифровой оценки процесса мочеиспускания [3].

В литературе широко обсуждаются факторы, которые могут влиять на выраженность симптоматики при хроническом цистите у женщин. При проведении анализа в группе женщин с хроническим циститом выявлены два фактора, связанные с нарастанием выраженности симптомов хронического цистита: возрастной и наличие плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) [4]. При наблюдениях в группе пациенток репродуктивного возраста с хроническими рецидивирующими уретритами, сочетающимися с хроническим вульвовагинитом и эндометритом, группа авторов выявила одновременное поражение слизистых уретры и влагалища патогенной и условно-патогенной флорой. Были обнаружены однотипные морфологические изменения тканей мочевого пузыря, матки и идентичными нарушениями микроциркуляции в уретре, цервикальном канале и влагалище [1]. Есть указания на обеднение микробиома мочи у женщин с интерстициальным циститом. Микробиом мочи оказался менее разнообразным, реже содержал виды *Lactobacillus* и был связан с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов [5]. На тесную связь между инфекцией мочевыводящих путей, дисбиозом влагалища, гормональным дисбалансом, в том числе на фоне приема гормональных контрацептивов, указывается в работе В.Н. Касяна, который полагает, что рецидивы инфекций мочевыводящих путей находятся в прямой зависимости от баланса микрофлоры влагалища. В микробиоценозе влагалища, на фоне системного или локального дефицита эстрогенов, связанного с рецидивирующим воспалительным процессом, начинают преобладать условно патогенные бактерии, поскольку исчезновение гликогенсодержащих поверхностных клеток эпителия приводит к неблагоприятному для роста лактобактерий защелачиванию влагалищной среды. Это обуславливает рецидив кольпита и инфекции мочевых путей [6]. Исследования показывают сложность корреляции между микробиотой нижних половы путей и мочевыводительной системы, что основано на балансе между характеристиками хозяина, иммунологической микросредой и патогенами

[7]. Эстрогены контролируют пролиферативную активность клеток вагинального и мочевого эпителия и адекватность кровоснабжения слизистых, индуцируют накопление в вагинальном эпителии гликогена, являющегося метаболическим субстратом для лактобактерий, а также стимулируют формирование молекул адгезии к ним на эпителиальных клетках. В результате обеспечивается кислая среда во влагалище (рН 3,8—4,5), и выделение перекиси водорода, являющейся естественным антисептиком. О вероятной связи хронического цистита и уровня эстрогенов говорят и исследования G. Pinggera et al. [8]. Обращается внимание на роль в развитии хронического цистита у женщин и такого частого явления, как посткоитальный цистит, изучаются методы и результаты хирургического и медикаментозного лечения при этой патологии [2,9,10,11,12]. Как нозологическую форму выделяют уретроцистит, передающийся половым путем. Рекомендуются высокая настороженность при диагностике и лечении уретроцистита, передающегося половым путем, особенно в младшей возрастной группе, у подростков. Основными диагностическими инструментами такой клинической ситуации являются микроскопия мазка из уретры и тесты на амплификацию нуклеиновых кислот [13]. Острый и рецидивирующий цистит вызывают значительную социальную и сексуальную дезадаптацию пациенток, ощутимо снижая качество жизни [14]. Ведение пациенток с дизурическими явлениями на фоне рецидивирующего цистита требует внимательного, зачастую – междисциплинарного подхода [15]. Негативные гормональные и инфекционные воздействия на урогенитальную зону у женщин могут проявлять себя сочетанием патологии женской репродуктивной системы и нижних мочевых путей. Таким образом, в литературе активно обсуждается взаимосвязь нарушений уровня эстрогенов, микрофлоры влагалища, сексуальной активности с хроническими циститами у женщин. Все эти факторы необходимо рассматривать в возрастном аспекте.

*Цель исследования.* В нашем исследовании была поставлена цель: оценить влияние перенесенных и продолжающихся гинекологических заболеваний и инфекций, передающихся половым путем, на клиническое течение хронического рецидивирующего цистита у женщин, в том числе с плоскоклеточной метаплазией мочевого пузыря в возрастном аспекте.

## Материал и методы

Исследование проведено в группе женщин с хроническим циститом. Пациентки длительное время страдали дизурическими явлениями, проявляющимися в периоды обострения цистита. В исследование включено 93 пациентки. Возраст женщин составлял от 23 до 83 лет. Все женщины были ознакомлены с целью работы и дали информированное согласие на включение в исследование, которое соответствовало требованиям Хельсинкской декларации и приказам Минздрава РФ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В группе проведен сбор анамнеза, изучена медицинская документация, включающая сведения о стационарном и амбулаторном лечении пациенток у уролога и гинеколога. В группе выделены пациентки с хроническим циститом не переносившие инфекции, передающиеся половым путем-ИППП (49 пациенток) и пациентки с хроническим циститом, перенесшие какую-либо инфекцию, передающуюся половым путем (44 пациентки). У 62 пациенток была выявлена плоскоклеточная метаплазия. Плоскоклеточная метаплазия и лейкоплакия мочевого пузыря (метаплазия с ороговением эпителия) рассматривались, как разные морфологические стадии развития одного и того же патологического процесса, развивающегося в области треугольника Льюто и шейки мочевого пузыря.

Выделено три возрастные группы. Группа 1 – первый период зрелого возраста: 21 – 35 лет (34 пациентки), группа 2 – второй период зрелого возраста: 36 – 55 лет (34 пациентки), группа 3 – пожилой возраст: 56 лет и выше (24 пациентки).

При обследовании учитывалась частота обострений цистита в год, длительность заболевания, перенесенные инфекции, передающиеся половым путем. Учитывались такие перенесенные инфекции, передающиеся половым путем, как трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, а также бактериальный вагиноз. Фиксировалась связь обострений цистита с половой жизнью, наличие недержания мочи, локализация болей, перенесенные гинекологические заболевания и операции. Всем пациенткам проводили цистоскопию, которая выполнялась на оборудовании KarlStorz (Германия), с использованием цистоскопа и видеосистемы Telepak. Пациенткам выполнена смотровая цистоскопия. При этом описывались анатомические особенности мочевого пузыря, отмечалось наличие или отсутствие новообразований, гиперемии, отека слизистой. Исключались конкременты мочевого пузыря. Описывалось изменение слизистой мочевого пузыря в области треугольника Льюто по типу плоскоклеточной метаплазии или лейкоплакии.

У 55 пациенток была выполнена биопсия слизистой в области обнаруженного участка метаплазии или лейкоплакии с поверхностной коагуляцией обнаруженных очагов. Показанием к данному вмешательству считали устойчивое к терапии течение хронического цистита с болевым синдромом и/или стойкими дизурическими явлениями. Поверхностная коагуляция очагов метаплазии использовалось для достижения клинического улучшения, заключающегося в снижении интенсивности болей, императивных позывов к мочеиспусканию и частоты мочеиспускания. Данную методику мы рассматриваем, как одну из частей комплексного лечения при устойчивых к медикаментозной терапии циститах. Взятый при биопсии материал исследовался в патологоанатомической лаборатории. При выполнении гистологического исследования использовалась методика окраски гематоксилин-эозином с последующей микроскопией и описанием препарата.

При проведении исследования этические принципы и нормы были соблюдены в полном объеме. Все пациентки дали письменное согласие на использование и публикацию данных их обследования.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICAL Av.10 (StatSoftInc., США). В виду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они описывались в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей ( $Me[Q_1; Q_n]$ ). Качественные значения представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для сравнения групп по количественным признакам применялся непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса (Newman-Keulstest), по качественным – z-критерий с поправкой Бонферрони. Для сравнительного анализа между группами с наличием и отсутствием лейкоплакии был применен U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), а между возрастными группами множественные сравнения критерия Крускала-Уоллеса (Kruskal-Wallistest: MultipleComparisons p). Номинальные показатели представлены в виде количества человек (чел.) и процентах (%) от численности групп. Для сравнительного анализа между группами с наличием и отсутствием лейкоплакии был применен двусторонний вариант точного критерия Р.Фишера (Fisherexact p, two-tailed), а между возрастными группами тот же критерий Р.Фишера с поправкой Бонферрони. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывалось значение ошибки первого рода (p), а уровень статистической значимости принимался равным 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Пациентки в изучаемой группе страдали от хронического цистита, проявляющегося болями и дизурическими явлениями в среднем 9 лет. При анализе встречаемости болевого синдрома выяснено, что боли той или иной локализации встречались в группе пациенток с хроническим циститом в 63 (67,6%) случаях. У женщин с наличием метаплазии мочевого пузыря болевой синдром встречался достоверно чаще, чем без метаплазии. У женщин без метаплазии – в 38,9% случаев, а у женщин с метаплазией – в 79% случаев. Биопсия мочевого пузыря проведена у 55 женщин. При этом у 51 (92,7%), выявлена плоскоклеточная метаплазия разной степени выраженности, а у 4 женщин (7,3%) – не выявлена. При этом у 37 (72,5%) пациенток выявлена плоскоклеточная метаплазия переходноклеточного эпителия слизистой мочевого пузыря без ороговения, а у 14 (27,5%) – плоскоклеточная метаплазия с ороговением (лейкоплакия мочевого пузыря).

Исследование влияния гинекологических заболеваний, таких как эрозия шейки матки, эндометрит, эндометриоз, аднексит, миома матки, эндоцервицит, в том числе при разделении их на группы воспалительные и пролиферативные гинекологические заболевания, не показало статистически достоверных признаков значимости этих факторов на развитие метаплазии мочевого пузыря.



При анализе перенесенных женщинами инфекций, передающихся половым путем, таких как трихомоноз, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, а также бактериальный вагиноз, выяснено, что эти заболевания встречаются примерно с одинаковой частотой при хроническом цистите с метаплазией и без неё. Это говорит об отсутствии взаимосвязи метаплазии мочевого пузыря с перенесенными ИППП. Проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи лейкоплакии и ИППП ни во всей выборке обследованных женщин с хроническим циститом, ни в отдельных возрастных группах.

Наибольшая частота лейкоплакии была выявлена в младшей (88,6%), из сравниваемых возрастных групп, что статистически значимо выше ( $p = 0,0126$ ), чем в старшей группе (52,9%). Группа 36-55 имела частоту лейкоплакии промежуточную (78,6%) между младшей и старшей возрастными группами, и ее значение достоверно не отличается от выше указанных групп.

Наибольшая частота ИППП отмечена в младшей возрастной группе (71,4%), что статистически значимо выше, чем в средней (52,9%;  $p = 0,0153$ ) и старшей группе (16,79%;  $p = 0,0012$ ). Статистически значимых отличий по частоте встречаемости болей обнаружено не было, однако можно отметить тенденцию к снижению значений этого показателя с возрастом (табл.1).

При оценке таких параметров, как длительность течения заболевания, частота обострений, обнаружена достоверно большая частота обострений цистита у женщин с метаплазией, чем без нее (табл.2).

Высокие значения частоты всех гинекологических заболеваний не позволила выявить их отличия между возрастными группами и возрастные изменения в отдельных подгруппах «без ИППП» и «с ИППП». Достоверно более низкие значения частоты эндометриоза в младшей возрастной группе без ИППП и определяют статистически значимое увеличение при сравнении со старшей возрастной группой. Таким образом, ИППП повышает риск эндометриоза уже в младшей возрастной группе, без существенного увеличения частоты с возрастом. Напротив, именно на фоне ИППП достоверно повышается риск миомы матки до 100% в самой старшей возрастной группе ( $p = 0,0003$ ). Гинекологические заболевания пролиферативного характера (эндометриоз, миома матки) в старших возрастных группах встречались чаще. При этом отмечена большая встречаемость пролиферативных заболеваний у пациенток с ИППП средней и старшей возрастных групп по сравнению с самой младшей группой (табл.3).

В общей группе в 18,2% случаев выявлены обострения цистита после coitus. Была обнаружена большая частота посткоитального цистита у женщин перенесших ИППП (29,3% случаев), чем у женщин без ИППП в анамнезе (11,1% случаев). Обострения цистита после полового акта (посткоитальный цистит) достоверно чаще встречались в младшей возрастной группе (38,2% случаев) по сравнению со средней (9,4%;  $p = 0,01920$ ) и старшей (5,0%;  $p = 0,0216$ ) возрастными группами (табл.4).

Таблица 1

**Частота встречаемости плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии), ИППП и болей в возрастных группах**

Table 1

**Incidence of squamous metaplasia (leucoplakia), STIs, and pain in the age groups**

Показатель	Группа 1: 21-35 лет (n=35) {1} чел. (%)	Группа 2: 36-55 лет (n=28) {2} чел. (%)	Группа 3: 56 и старше (n=17) {3} чел. (%)	p z-критерий с поправкой Бонферрони		
				p {1-2}	p {1-3}	p {2-3}
Частота встречаемости лейкоплакии	31 (88,6%)	22 (78,6%)	9 (52,9%)	0,8403	0,0126	0,2130
Частота встречаемости ИППП	22 (62,9%)	18 (52,9%)	4 (16,7%)	1,0000	0,0012	0,0153
Частота встречаемости болей	25 (71,4%)	23 (67,6%)	15 (62,5%)	1,0000	1,0000	1,0000

Таблица 2

**Особенности течения хронического цистита при отсутствии и наличии плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии)**

Table 2

**Features of the course of chronic cystitis in absence and presence of squamous metaplasia (leucoplakia)**

Показатели	хр. цистит без метаплазии		хр. цистит с метаплазией		p (t-критерий или точный критерий Фишера)
	N	M±S.E. или чел. (%)	N	M±S.E. или чел. (%)	
Длительность течения цистита	18	6,47±1,42	62	8,71±0,79	0,1823
Сколько обострений цистита бывает в год	17	2,88±0,53	60	5,13±0,56	0,0426
Наличие боли	18	7 (38,9%)	62	49 (79,0%)	0,0025

**Сравнительная характеристика гинекологической патологии с ИППП и без ИППП по 3 возрастным группам**

Table 3

**Comparative characteristics of gynaecological pathology with STIs and without STIs in the 3 age groups**

Показатель	Группы ИППП	Группа 1: 21-35 лет (n=13/20) {1}		Группа 2: 36-55 лет (n=14/17) {2}		Группа 3: 56 и старше (n=16/4) {3}		p z-критерий с поправкой Бонферрони
		чел. (%)	p (ИППП)	чел. (%)	p (ИППП)	чел. (%)	p (ИППП)	
Гинекологические заболевания (наличие любого)	без ИППП	11 (84,6%)	0,0702	14 (100,0%)	1,0000	15 (93,8%)	0,6095	
	с ИППП	20 (100,0%)		17 (100,0%)		4 (100,0%)		
эрозия шейки матки	без ИППП	10 (76,9%)	0,8315	12 (85,7%)	0,0519	6 (37,5%)	0,1775	p {2-3} = 0,0216
	с ИППП	16 (80,0%)		9 (52,9%)		3 (75,0%)		
эндометрит	без ИППП	0 (0,0%)	0,4129	0 (0,0%)	0,1838	2 (12,5%)	0,4561	
	с ИППП	1 (5,0%)		2 (11,8%)		0 (0,0%)		
эндометриоз	без ИППП	1 (7,7%)	0,0418	6 (42,9%)	0,8151	8 (50,0%)	0,0679	p {1-3} = 0,0429
	с ИППП	8 (40,0%)		8 (47,1%)		0 (0,0%)		
миома матки	без ИППП	2 (15,4%)	0,6424	7 (50,0%)	0,6242	9 (56,3%)	0,1011	p {1-3} = 0,0003
	с ИППП	2 (10,0%)		7 (41,2%)		4 (100,0%)		
аднексит	без ИППП	2 (15,4%)	0,7378	2 (14,3%)	0,5187	4 (25,0%)	0,2636	
	с ИППП	4 (20,0%)		4 (23,5%)		0 (0,0%)		
эндоцервицит	без ИППП	0 (0,0%)	0,4129	2 (14,3%)	0,1069	4 (25,0%)	0,2636	
	с ИППП	1 (5,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		

Таблица 4

**Обострение цистита после полового акта в возрастных группах**

Table 4

**Exacerbation of cystitis after intercourse in the age groups**

Особенности ХрЦ	Группа 1: 21-35 лет {1}		Группа 2: 36-55 лет {2}		Группа 3: 56 и старше {3}		p z-критерий с поправкой Бонферрони		
	N	чел. (%)	N	чел. (%)	N	чел. (%)	p {1-2}	p {1-3}	p {2-3}
Обострения после полового акта	34	13 (38,2%)	32	3 (9,4%)	20	1 (5,0%)	0,0192	0,0216	1,0000

**Заключение**

При проведении исследования у женщин с хроническим циститом выявлена высокая встречаемость болевого синдрома. Боли той или иной локализации встречались в группе пациенток с хроническим циститом в 63 (67,6%) случаях. При этом обнаружено выраженное влияние наличия плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря на появление болей: у женщин с метаплазией – боли встречались в 79%, а без метаплазии - в 38,9% случаев. Эта тенденция наблюдалась и в отношении частоты обострения цистита. У пациенток с плоскоклеточной метаплазией обострения цистита происходили чаще.

В группе исследования в 18,2% случаев наблюдались рецидивы цистита после coitus. Анализ связанности посткоитальных циститов с перенесенными ИППП показал, что посткоитальный цистит статистически достоверно встречался чаще у женщин, перенесших ИППП (29,3% случаев), чем у женщин без ИППП в анамнезе (11,1% случаев).

Выявлена достоверная возрастная зависимость встречаемости посткоитального цистита в изучаемой группе. В младшей возрастной группе посткоитальный

цистит встречался в 38,2% случаев, в средней - 9,4%, а в старшей - 5,0%. Такая же тенденция обнаружена и в отношении ИППП. Чаще всего ИППП фиксировалась в младшей возрастной группе (71,4%), падая с возрастом. В средней возрастной группе ИППП встречалось в 52,9%, а в старшей группе в 16,79% случаев. Частота среднегодовых обострений так же оказалось наибольшей в младшей возрастной группе.

Достоверного влияния гинекологических заболеваний, перенесенных ИППП, а также бактериального вагиноза на развитие метаплазии мочевого пузыря нами не обнаружено. Однако ИППП можно считать фактором риска развития посткоитального цистита у женщин. При этом, наиболее уязвимой категорией являются женщины молодого возраста.

**Литература / References**

1. Неймарк АИ, Шелковникова НВ, Мирошниченко СП, Таранина ТС. Вульвовагинит – причина рецидивирующего уретрита у женщин, осложненного стойкой дизурией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(4):11-14. [Neimark AI, Shelkovnikova NV, Miroshnichenko SP, Taranina TS. Vulvovaginitis is the

cause of recurrent urethritis in women, complicated by persistent dysuria. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011;10(4):11-14. (In Russian)]

2. Глыбочко ПВ, Рапопорт ЛМ, Инояттов ЖШ, Еникеев МЭ, Еникеев ДВ, Снурницина ОВ, Малинина ОЮ, Лобанов МЕ, Демидко ЮЛ. Новый подход к лечению посткоитального цистита. *Вопросы урологии и андрологии*. 2019;7(1):59-63. [Glybochko PV, Rapoport LM, Inoyatov ZhSh, Enikeev ME, Enikeev DV, Snurnitsina OV, Malinina OYu, Lobanov MV, Demidko YuL. A new approach to the treatment of postcoital cystitis. *Questions of Urology and Andrology*. 2019;7(1):59-63. (In Russian)]

3. Ершов АВ, Капсаргин ФП, Бережной АГ, Мылтыгашев МП. Экспертные системы в оценке данных урофлоуграмм. *Вестник урологии*. 2018;(3):12-16. [Ershov AV, Kapsargin FP, Berezhnoy AG, Myltygashev MP. Expert systems in the evaluation of uroflowgram data. *Bulletin of Urology*. 2018;(3):12-16. (In Russian)] DOI: 10.21886/2308-6424-2017-6-3-12-16

4. Нотов КГ, Новикова ЕГ, Фефилов ИВ, Еркович АА, Севрюков ФА, Нотов ИК, Митрофанов ИМ, Селятицкая ВГ. Клиническая оценка тяжести течения хронического цистита у женщин разных возрастных групп. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;(2):94-105. [Notov KG, Novikova EG, Feofilov IV, Yerkovich AA, Sevryukov FA, Mitrofanov IM, Selyatitskaya VG. Clinical assessment of the severity of chronic cystitis in women of different age groups. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;(2):94-105. (In Russian)]

5. Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaupp C, Kenton K. Urinary microbiome and cytokine levels in women with interstitial cystitis. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;129(3):500-506. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001892

6. Касян ВН Реабилитация пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим вагинозом, вульвовагинитом и циститом: роль контрацептивов. Клинические аспекты нарушения репродуктивной функции женщины с эстрогенами, идентичными натуральным (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):61-66. [Kasyan VN Rehabilitation of patients of reproductive age with recurrent vaginosis, vulvovaginitis and cystitis: the role of contraceptives. Clinical aspects of impaired reproductive function in women with estrogens identical to natural (literature review). *Reproduction Problems*. 2018;24(6):61-66. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro20182406161.

7. Dominoni M, Scatigno AL, La Verde M, Bogliolo S, Melito C, Gritti A, Pasquali MF, Torella M, Gardella B. Microbiota Ecosystem in Recurrent Cystitis and the Immunological Microenvironment of Urothelium. *Healthcare*. 2023;11(4):525. DOI: 10.3390/healthcare11040525

8. Pinggera GM, Feuchtner G, Frauscher F, Rehder P, Strasser H, Bartsch G, Herwig R. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *European Urology*. 2005;47(2):243-249. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.008

9. Тетерина ТА, Аполихина ИА, Иванова ЕА. Анатомо-функциональные особенности женской

уретры: посткоитальный цистит. *Медицинский оппонент*. 2021;3(15):35. [Teterina TA, Apolikhina IA, Ivanova EA. Anatomical and functional features of the female urethra: postcoital cystitis. *Medical Opponent*. 2021;3(15):35. (In Russian)]

10. Елисеев ДЭ, Холодова ЖЛ, Абакумов РС, Доброхотова ЮЭ, Шадеркина ВА. Посткоитальный цистит: хирургическое лечение. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(1):130-134. [Eliseev DE, Kholodova ZhL, Abakumov RS, Dobrokhotova YuE, Shaderkina VA. Postcoital cystitis: surgical management. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(1):130-134. (In Russian)] DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-130-134

11. Кульчавеня ЕВ, Шевченко СЮ. Особенности лечения больных посткоитальным циститом (предварительные результаты). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(2):23. [Kulchavenya EV, Shevchenko SYu. Features of the treatment of patients with postcoital cystitis (preliminary results). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(2):23. (In Russian)]

12. Цуканов АЮ, Мирзакадиев АА. Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(20):6-10. [Tsukanov AYu, Mirzakadiyev AA. Precoital prevention of acute cystitis associated with sexual intercourse. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(20):6-10. (In Russian)]

13. Mostafa MM, Mahdy A, Ghoniem G. Updates on Sexually Transmitted Urethro-Current Bladder Dysfunction Reports. 2022;17(3):149-154. DOI: 10.1007/s11884-022-00659-2

14. Царева АВ. Острый и рецидивирующий цистит. Сложный пациент. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2021;5(3):130-33. [Tsareva AV. Acute and recurrent cystitis. A difficult patient. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2021;5(3):130-33. (In Russian)]

15. Дороженок ИЮ, Гаджиева ЗК, Григорян ВА, Швидкая АС. Психосоматические аспекты дизурии у женщин с позиций междисциплинарного управления. *Урология*. 2019;(4):163-167. [Dorozhenok IU, Gadzhieva SK, Grigoryan V A, Shvidkaya A S. Psychosomatic aspects of dysuria in women from the perspective of interdisciplinary management. 2019;(4):163-167. (In Russian)] DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.163-167>

### Сведения об авторах

Нотов Константин Геннадьевич, к. м. н., руководитель урологического центра, Клиническая Больница «РЖД-Медицина» города Новосибирск, адрес: Российская Федерация, 630003, г. Новосибирск, ул. Владимирский спуск 2А; тел.: +7(383)2293276; +79139461807; e-mail: notov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8433-6577>

Селятицкая Вера Георгиевна, д. б. н., профессор, директор Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», адрес: Российская Федерация, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д.2, тел.: +7(383)3336822; e-mail: [vselyatitskaya@frctfm.ru](mailto:vselyatitskaya@frctfm.ru)

Севрюков Фёдор Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова, Приволжский исследовательский медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: +7(831)4222000; e-mail: [fedor\\_sevryukov@mail.ru](mailto:fedor_sevryukov@mail.ru)

Фефилов Игорь Викторович, д. м. н., заведующий кафедрой урологии, Новосибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52, тел.: +7(383)3465073; e-mail: [fil\\_urolog@mail.ru](mailto:fil_urolog@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8938-2479>

Еркович Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, Новосибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52, тел.: +7(383)3465073; e-mail: [erkovich31@mail.ru](mailto:erkovich31@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0929-336X>



Новикова Елена Геннадьевна, к. м. н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, адрес: Российская Федерация, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д.2, тел.: +7(383)3336822; e-mail: [novikova\\_ena@list.ru](mailto:novikova_ena@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4723-0666>

Нотов Иван Константинович, врач-уролог, Клиническая Больница «РЖД-Медицина» города Новосибирск, адрес: Российская Федерация, 630003, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск 2А; тел.: +7(383)2293276; e-mail: [notovivan@mail.ru](mailto:notovivan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8433-6577>

Митрофанов Игорь Михайлович, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, адрес: Российская Федерация, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д.2, тел.: +7(383)2749484; e-mail: [mim07@mail.ru](mailto:mim07@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2032-9738>

### Author information

Konstantin G. Notov, Cand. Med. Sci., Head of the Urological Center, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Novosibirsk; Address: 2A, Vladimirovsky Spusk Str., Novosibirsk, Russian Federation 630003; Phone: +7(383)2293276; +79139461807; e-mail: [notov@inbox.ru](mailto:notov@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8433-6577>

Vera G. Selyatitskaya, Dr. Biol. Sci., Professor, Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Address: 2, Timakova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(383)3336822; e-mail: [vselyatitskaya@frcftm.ru](mailto:vselyatitskaya@frcftm.ru)

Fedor A. Sevryukov, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhova, Volga Research Medical University; Address: 10/1, Sq. Minin and

Pozharsky, Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005; Phone: +7(831)4222000, e-mail: [fedor\\_sevryukov@mail.ru](mailto:fedor_sevryukov@mail.ru)

Igor V. Feofilov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)346-50-73; e-mail: [fil\\_urolog@mail.ru](mailto:fil_urolog@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8938-2479>

Andrey A. Erkovich, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)3465073; e-mail: [erkovich31@mail.ru](mailto:erkovich31@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0929-336X>

Elena G. Novikova, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Address: 2, Timakova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(383)3336822; e-mail: [novikova\\_ena@list.ru](mailto:novikova_ena@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4723-0666>

Ivan K. Notov, urologist, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Novosibirsk; Address: 2A, Vladimirovsky Spusk Str., Novosibirsk, Russian Federation 630003; Phone: +7(383)2293276; e-mail: [notovivan@mail.ru](mailto:notovivan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6622-4232>

Igor M. Mitrofanov, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Novosibirsk State Medical University, Leading Researcher, Laboratory of Pathogenesis of Somatic Diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Address: 2, Timakova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(383)2749484; e-mail: [mim07@mail.ru](mailto:mim07@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2032-9738>

Дата поступления: 09.04.2023

Дата рецензирования: 16.08.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 09 April 2023

Revision Received 16 August 2023

Accepted 28 September 2023

© КИСЕЛЕВА Е. А., МИХЕЕНКО Г. А., БЕЛОКОРОВИЙ Е. В.

УДК 618.16-009.613.7

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-66-73

## Качество жизни пациенток с краурозом вульвы, получающих комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию

Е. А. Киселева, Г. А. Михеенко, Е. В. Белокоровий

Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

**Цель исследования.** Целью исследования стало изучение влияния комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии на качество жизни пациенток с краурозом вульвы.

**Материал и методы.** Пациентки с краурозом вульвы были рандомизированы на 3 группы. В первой группе участницам проводилась комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия с применением этилметилгидроксипиридина сукцината, во второй – только фотодинамическая терапия (ФДТ), в третьей группе пациентки проходили курс низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) на область промежности. Все участницы исследования отвечали на вопросы анкеты SF-36 до и после лечения, через 1, 6 и 12 месяцев после терапии.

**Результаты.** Было выявлено, что пациентки с краурозом вульвы имеют низкий уровень качества жизни, при этом метод лечения крауроза вульвы способен влиять на качество жизни больных. Сразу после лечения и/или месяц спустя прошедшие НИЛТ пациентки набрали большее количество баллов при оценке большинства шкал, составляющих физический и психологический компоненты здоровья, чем женщины, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию или ФДТ. При этом через 6-12 месяцев после лечения участницы, которым проводилась комбинированная терапия или ФДТ, демонстрировали более высокие оценки по всем шкалам опросника SF-36, чем пациентки из группы НИЛТ. В сравнении с участницами, которым проводили изолированную ФДТ, женщины, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, оценивали качество своей жизни выше по шкалам: физическое функционирование; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование и психическое здоровье.

**Заключение.** Комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия демонстрирует выраженный, стойкий и долгосрочный позитивный эффект на качество жизни пациентов с краурозом вульвы и имеет преимущества как перед НИЛТ, так и перед ФДТ.

**Ключевые слова:** крауроз вульвы, склероатрофический лихен вульвы, фотодинамическая терапия, антиоксидант, низкоинтенсивная лазерная терапия, качество жизни.

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

**Для цитирования:** Киселева ЕА, Михеенко ГА, Белокоровий ЕВ. Качество жизни пациенток с краурозом вульвы, получающих комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5): 66-73. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-66-73

## Life quality of patients with vulvar kraurosis receiving combined photodynamic and antioxidant therapy

E. A. Kiseleva, G. A. Mikheenko, E. V. Belokoroviy

Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

**The aim of the research.** The aim of this research was to study the effect of combined photodynamic and antioxidant therapy on the life quality of patients with vulvar kraurosis.

**Material and methods.** Patients with vulvar kraurosis were divided into 3 groups. Participants of the first group underwent combined photodynamic and antioxidant therapy with administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate. Participants of the second group received photodynamic therapy (PDT) only. Patients of the third group underwent a course of low-level laser therapy (LLLT) on the perineal area. All the participants of the study answered the questions of SF-36 questionnaire before, immediately after and in 1, 6 and 12 months after treatment.

**Results.** It has been found that patients with vulvar kraurosis have a low level of life quality, therewith, the method of treatment can affect the life quality of patients with vulvar kraurosis. Immediately after treatment and/or a month later, patients, who had undergone LLLT, scored higher on most Physical Health and Mental Health scales than patients, who had received combined photodynamic and antioxidant therapy or PDT. However, in 6-12 months after treatment, participants, who had undergone combined therapy or PDT, demonstrated higher scores on all scales of the SF-36 questionnaire than patients from the LLLT group. In comparison with participants, who had only undergone PDT, women, who had received combined photodynamic and antioxidant therapy, rated their life quality higher on the following scales: Physical Functioning; General Health; Vitality; Social Functioning and Mental Health.

**Conclusion.** Combined photodynamic and antioxidant therapy demonstrates expressed, persistent and long-term positive effect on the life quality of patients with vulvar kraurosis and has advantages over LLLT and PDT.

**Key words:** vulvar kraurosis, vulvar lichen sclerosus, photodynamic therapy, antioxidant, low-intensity laser therapy, life quality.

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

**Citation:** Kiseleva EA, Mikheenko GA, Belokoroviy EV. Life quality of patients with vulvar kraurosis receiving combined photodynamic and antioxidant therapy. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):66-73. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-66-73

## Введение

Крауроз вульвы (в медицинской практике и научной литературе в отношении данного заболевания также употребляется термин «склероатрофический лихен») практически всегда сопровождается заметным снижением качества жизни [1, 2] и негативным образом сказывается на личной и общественной, в том числе профессиональной, реализации пациенток, которые вынуждены отказываться от деятельности, которая раньше приносила им большое удовольствие и удовлетворение (спорт и активный отдых, путешествия, садоводство и огородничество).

Больные краурозом вульвы прекращают жить половой жизнью [3, 4], не ощущают физических и психических сил для полноценного общения с родными и близкими, ограничивают социальные контакты, замыкаются в своем маленьком, тесном, заполненном болезненными ощущениями мире. В некоторых случаях течение заболевания настолько тяжелое, что пациентки могут утратить трудоспособность.

Повышение качества жизни больных краурозом является одной из важных задач лечебной тактики акушера-гинеколога. Решение этой задачи, в первую очередь, происходит за счет индивидуального подбора эффективной и безопасной терапевтической стратегии. Благодаря этому удастся значительно улучшить как физическое состояние пациентки, так и ее качество жизни. Различные методы терапии крауроза потенциально могут отличаться по своему влиянию на качество жизни больных, так как характеризуются разной эффективностью и безопасностью, а также имеют различия в степени комфорта и удобства для пациенток.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из хорошо зарекомендовавших себя методов лечения крауроза. ФДТ ассоциирована с высокой эффективностью [5, 6] и безопасностью [7], хорошо переносится пациентками [8]. Механизм действия метода напрямую связан с окислительным повреждением патологических клеток. При этом окислительный стресс является одним из звеньев этиопатогенеза крауроза и потенцирует прогрессирование данного заболевания [9, 10, 11]. Возможно, использование антиоксидантов позволит управлять интенсивностью окислительных процессов при ФДТ и повысить эффективность лечения, что окажет позитивное влияние на качество жизни пациенток.

Целью исследования является определение качества жизни больных краурозом вульвы до и после проведения им комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии.

## Материал и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование было организовано и проведено с учетом единых международных стандартов надлежащей клинической практики (GCP). 90 женщин с гистологически подтвержденным краурозом документально подтвердили свое согласие на медицинское вмешательство и на участие в исследовании. Путем

рандомизации пациенток разделили на 3 группы, равные по количеству участниц (N=30).

В первой группе пациенткам проводилась комбинированная фотодинамическая (далее ФДТ) и антиоксидантная терапия крауроза вульвы, которая состояла из однократного сеанса ФДТ, за которым следовал прием антиоксиданта Этилметилгидроксисукцината в течение месяца.

Для проведения ФДТ патологические очаги обрабатывали 0,5% гелем радахлорина\* («РадаГель», ООО «РАДА-ФАРМА», Россия), затем проводилось облучение пораженных краурозом участков наружных гениталий и промежности лазерным аппаратом «Лахта-Милон» (группа компаний «МИЛОН» (ООО «Квалитек», ООО «Милон-лазер»), Россия). Процедура проходила в импульсном временном режиме работы лазерного излучения, длина волны прицельного лазера соответствовала 662 нм, мощность излучения составляла 2 Вт. В зависимости от распространенности патологических изменений на вульве для каждой пациентки определялась индивидуальная продолжительность процедуры ФДТ (от 15 до 40 минут).

На седьмой день после проведения ФДТ пациентки начинали прием антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината. Препарат назначался участницам из первой группы по 125 мг 3 раза в день в течение месяца. Этилметилгидроксипиридина сукцината является зарегистрированным в Российской Федерации лекарственным средством с заявленными антиоксидантным, анксиолитическим, стрессопротекторным и ноотропным эффектами, и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Минздрава РФ.

В связи с тем, что при использовании радахлорина\* для ФДТ процесс окислительного повреждения патологических клеток в очагах крауроза может разворачиваться до 6 суток после проведения лечебной процедуры, между сеансом ФДТ и началом антиоксидантной терапии делали семидневный перерыв, чтобы лечебный эффект ФДТ реализовывался максимально эффективно без нежелательного вмешательства антиоксиданта.

Во второй группе лечение пациенток включало однократный сеанс ФДТ без последующей антиоксидантной терапии. Процедура проведения ФДТ была идентичной таковой в первой группе.

Участницы третьей группы получали физиотерапевтическое лечение в объеме 10 сеансов низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) на область промежности по стандартной методике.

Для оценки качества жизни пациентки отвечали на вопросы The Short form-36 (SF-36) перед началом лечения. Повторный опрос по анкете SF-36 в группах, где проводилась ФДТ, следовал через 7 дней после процедуры, в группе, где проводилась НИЛТ, – сразу после завершения курса лечения. Далее оценка качества жизни проводилась в динамике через 1 месяц, полгода и год после лечения. Обработка результатов проводилась в соответствии с инструкциями к опроснику.



С помощью опросника SF-36 можно определить уровни как физического, так и психологического компонентов здоровья, провести оценку качества жизни у пациентов с любыми заболеваниями. 36 вопросов анкеты организованы в 8 шкал. 4 шкалы (Physical Functioning – физическое функционирование, Role-Physical Functioning – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, Bodily pain – интенсивность боли и General Health – уровень общего состояния здоровья) характеризуют физический компонент здоровья (Physical Health). Еще 4 шкалы (Vitality – уровень жизненной активности, Social Functioning – социальное функционирование, Role-Emotional – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и Mental Health – психическое здоровье) формируют оценку психологического компонента здоровья (Mental Health). По каждой шкале пациент может набрать от 0 до 100 баллов. Чем больше оценка, тем более высокое качество жизни по параметру, с которым соотносится данная шкала [12].

Данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны с использованием программного обеспечения STATISTICA 8,0 (StatSoft, USA). После тестирования на нормальность посредством критерия Колмогорова-Смирнова количественные непрерывные данные были описаны в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), порядковые величины были представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3).

Критерий Манна-Уитни был использован для сравнения по количественным переменным в независимых группах, критерий Вилкоксона – в зависимых. Для оценки значимости различий по качественным переменным применяли критерий Фишера. Уровень статистической значимости при сравнении данных был определен как  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Достоверных различий по медико-социальным и клиническим параметрам участницы исследуемых групп не демонстрировали. Возраст женщин варьировал в пределах 52-75 лет, и в среднем был определен как  $63 \pm 4,5$  года для первой группы,  $61 \pm 5$  лет для второй группы и  $62 \pm 4,5$  года для третьей группы ( $p=0,208$ ). Средняя продолжительность постменопаузы у пациенток первой группы составила  $13 \pm 5,5$  лет, второй –  $11,5 \pm 4,5$  лет, третьей –  $12 \pm 4$  года ( $p=0,432$ ). Продолжительность болезни варьировала в промежутке от 1 года до 22 лет, средняя продолжительность болезни во всех трех группах соответствовала  $8 \pm 5$  годам; медиана и интерквартильный размах для продолжительности болезни составили 7 (5; 10), 7 (5; 11) и 8 (4; 10) лет в первой, второй и третьей группах соответственно ( $p=0,976$ ).

На этапе начала исследования значимых различий в оценке физического и психологического компонентов здоровья между группами не было (табл. 1). После лечения во всех трех группах наблюдалось постепенное увеличение количества баллов для обоих параметров. Наивысшие оценки физического и психоло-

Таблица 1

### Физический и психологический компоненты здоровья

Table 1

#### Physical health and mental health

Этап наблюдения	Физический компонент здоровья, баллы Me (Q1; Q3)			Психологический компонент здоровья, баллы Me (Q1; Q3)		
	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
До лечения	36 (34; 38)	37 (35; 40) $p_1=0,447$	40 (35; 44) $p_2=0,249$	30 (27; 33)	31 (28; 35) $p_1=0,244$	32 (29; 36) $p_2=0,870$
После лечения	37 (36; 39)	39 (35,5; 40) $p_1=0,559$	44,5 (43; 50) $p_2=0,937$	34,5 (32; 39)	36,5 (33; 42) $p_1=0,052$	50 (46,5; 52) $p_2=0,539$
1 месяц после лечения	45 (43; 47)	45,5 (42; 50) $p_1=0,993$	49 (47; 51) $p_2=1$	52 (49,5; 53)	51 (48; 52) $p_1=0,548$	52 (51; 53) $p_2=0,827$
6 месяцев после лечения	51 (48,5; 52)	50 (49; 52) $p_1=0,151$	37 (35,5; 39) $p_2=0,002$	54 (52; 55)	52,5 (52; 53,5) $p_1=0,274$	38,5 (32,5; 43) $p_2=0,024$
12 месяцев после лечения	42 (40; 45,5) $p_3=0,017$	42 (40; 45) $p_1=0,589$ $p_3=0,374$	38 (35; 39) $p_2=0,134$ $p_3=0,718$	48 (46,5; 50,5) $p_3=0,033$	42 (37,5; 46) $p_1=0,080$ $p_3=0,450$	33,5 (28; 36,5) $p_2=0,032$ $p_3=0,714$

Примечание: Me (Q1; Q3) – медиана и интерквартильный размах; n – количество участниц в группе;  $p_1$  – уровень статистической значимости при сравнении первой и второй групп;  $p_2$  – уровень статистической значимости при сравнении первой и третьей групп;  $p_3$  – уровень статистической значимости при сравнении данных до и через 12 месяцев после лечения у участниц одной группы.

Note: Me (Q1; Q3) – median and interquartile range; n – the number of participants in the group;  $p_1$  – the level of statistical significance when comparing the first and the second groups;  $p_2$  – the level of statistical significance when comparing the first and the third groups;  $p_3$  – the level of statistical significance when comparing data before and 12 months after treatment in participants of the same group.

гического компонентов здоровья были получены через месяц после лечения в группе 3 и через 6 месяцев после лечения в группах 1 и 2. Далее во всех группах происходило постепенное снижение количества баллов для обоих показателей.

При сравнении оценок физического и психологического компонентов здоровья в группах 1 и 2 в течение периода наблюдения значимых различий выявлено не было. При сравнении групп 1 и 3 статистическая разница между данными была установлена через 6 месяцев после терапии, когда оценки физического и психологического компонентов здоровья были значимо выше в первой группе, чем в третьей группе. По истечении 12 месяцев после терапии, несмотря на динамическое снижение количества баллов по обоим параметрам в этих группах, оценка психологического компонента здоровья у участниц группы 1 все еще была значимо выше, чем в группе 3.

Стоит отметить, что через 12 месяцев наблюдения пациентки, прошедшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, набрали значимо большее количество баллов для физического и психологического компонентов здоровья, чем до лечения. В группах сравнения оценки, полученные на том же этапе исследования, статистически не отличались от таковых до лечения.

При сравнении исследуемых групп по отдельным шкалам, формирующим физический и психологиче-

ский компоненты здоровья, часто наблюдалась схожая динамика изменения показателей (табл. 2-5). В большинстве случаев сразу после и/или через месяц после лечения пациентки, которые прошли НИЛТ, оценивали отдельные составляющие качества своей жизни более высоко, чем пациентки групп 1 и 2, лечение которых включало ФДТ. При этом через 6-12 месяцев после лечения участницы, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию или ФДТ, демонстрировали более высокие оценки по всем шкалам опросника SF-36.

В сравнении с пациентками, которым проводили изолированную ФДТ, участницы, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, через месяц после проведения терапии демонстрировали лучшие показатели общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья, через 6 месяцев имели более высокие оценки физического функционирования и жизненной активности, через 12 месяцев лидировали по показателям общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья.

До начала лечения оценки шкалы «физическое функционирование» в группах статистически не отличались (табл. 2). Сразу после лечения показатель данного параметра качества жизни в группе 3 был значимо выше, чем в группах 1 и 2. Через месяц после

Таблица 2

**Физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием**

Table 2

**Physical functioning and role-physical functioning**

Этап наблюдения	Физическое функционирование, баллы Me (Q1; Q3)			Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы Me (Q1; Q3)		
	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
До лечения	70 (65; 75)	70 (60; 75) p1=0,336	65 (65; 75) p2=0,262	0 (0; 25)	0 (0; 25) p1=0,595	0 (0; 50) p2=0,356
После лечения	70 (65; 75)	75 (65; 80) p1=0,755	80 (70; 85) p2=0,002	0 (0; 25)	25 (0; 50) p1=0,070	100 (50; 100) p2<0,001
1 месяц после лечения	80 (80; 85)	80 (75; 85) p1=0,862	85 (80; 90) p2=0,289	75 (50; 100)	75 (50; 100) p1=1	100 (100; 100) p2<0,001
6 месяцев после лечения	90 (85; 90)	85 (80; 90) p1=0,011	62,5 (60; 75) p2<0,001	100 (100; 100)	100 (100; 100) p1=0,262	25 (0; 50) p2<0,001
12 месяцев после лечения	77,5 (75; 85) p3<0,001	80 (75; 85) p1=0,793 p3<0,001	65 (65; 70) p2<0,001 p3=0,350	62,5 (50; 75) p3<0,001	50 (25; 75) p1=0,080 p3<0,001	0 (0; 25) p2<0,001 p3=0,243

Примечание: Me (Q1; Q3) – медиана и интерквартильный размах; n – количество участниц в группе; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и второй групп; p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и третьей групп; p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости при сравнении данных до и через 12 месяцев после лечения у участниц одной группы.

Note: Me (Q1; Q3) – median and interquartile range; n – the number of participants in the group; p<sub>1</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the second groups; p<sub>2</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the third groups; p<sub>3</sub> – the level of statistical significance when comparing data before and 12 months after treatment in participants of the same group.

лечения отличий в оценках «физического функционирования» в группах не наблюдалось. Через 6 месяцев после лечения пациентки, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, набрали по этой шкале больше баллов, чем участницы из других двух групп. По прошествии 12 месяцев оценка «физического функционирования» в группе 1 была выше, чем в группе 3 и не имела разницы с таковой во второй группе. Также в первой группе показатель данной шкалы по прошествии 12 месяцев после терапии был достоверно выше, чем на этапе начала исследования.

До начала лечения пациентки из трех групп продемонстрировали схожие результаты при тестировании «ролевого функционирования, обусловленного физическим здоровьем» (табл. 2). Сразу после лечения и по истечении месяца после терапии участницы из группы 3 оценивали данный аспект качества своей жизни выше, чем женщины из групп 1 и 2. Через 6 и 12 месяцев результаты по данной шкале у пациенток первой группы не отличались от показателей во второй группе, но были значимо выше, чем в третьей группе, и до начала лечения в своей группе.

Оценки по шкале «интенсивность боли» до начала лечения в группах не различались (табл. 3). Сразу после лечения и месяц спустя пациентки, получавшие

НИЛТ, набрали большее количество баллов по данной шкале, чем женщины, лечение которых включало ФДТ, в том числе в комбинации с приемом антиоксиданта. Через 6 и 12 месяцев оценка «интенсивности боли» в первой группе была значимо выше, чем в третьей, а также превысила оценку по данной шкале до лечения в своей группе. Значимых различий в показателях шкалы «интенсивность боли» между группами 1 и 2 в динамике на протяжении периода наблюдения выявлено не было.

До начала и сразу после лечения оценки шкалы «общее состояние здоровья» в группах значимо не отличались (табл. 3). Через месяц после лечения оценки данной шкалы в группе 1 были статистически выше, чем в группах сравнения. Через 6 месяцев после лечения количество набранных по шкале «общего состояния здоровья» баллов в первой и второй группах было схожим. Аналогичная оценка среди участниц третьей группы была достоверно более низкой, чем в группе комбинированной терапии. По истечении 12 месяцев исследования женщины, которым проводилась комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия, демонстрировали лучшие результаты «общего состояния здоровья», чем участницы из групп сравнения, и набрали значимо больше баллов по данной шкале, чем до лечения.

Таблица 3

**Интенсивность боли и общее состояние здоровья**

Table 3

**Bodily pain and general health**

Этап наблюдения	Интенсивность боли, баллы Me (Q1; Q3)			Общее состояние здоровья, баллы Me (Q1; Q3)		
	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
До лечения	41 (41; 52)	41 (41; 62) p1=0,112	46,5 (41; 62) p2=0,063	15 (15; 20)	20 (20; 25) p1=0,076	20 (15; 20) p2=0,424
После лечения	41 (41; 52)	41 (41; 62) p1=0,061	92 (74; 100) p2<0,001	25 (20; 35)	27,5 (25; 35) p1=0,295	30 (20; 35) p2=0,138
1 месяц после лечения	74 (74; 84)	74 (74; 94) p1=0,850	100 (84; 100) p2<0,001	45 (45; 50)	40 (40; 45) p1=0,005	30 (25; 35) p2<0,001
6 месяцев после лечения	100 (100; 100)	100 (94; 100) p1=0,810	62 (62; 62) p2<0,001	45 (40; 50)	40 (40; 45) p1=0,063	20 (15; 30) p2<0,001
12 месяцев после лечения	74 (62; 74) p3<0,001	62 (62; 74) p1=0,229 p3<0,001	52 (41; 62) p2<0,001 p3=0,458	35 (30; 35) p3<0,001	30 (25; 35) p1<0,001 p3<0,001	20 (20; 25) p2<0,001 p3=0,110

Примечание: Me (Q1; Q3) – медиана и интерквартильный размах; n – количество участниц в группе; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и второй групп; p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и третьей групп; p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости при сравнении данных до и через 12 месяцев после лечения у участниц одной группы.

Note: Me (Q1; Q3) – median and interquartile range; n – the number of participants in the group; p<sub>1</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the second groups; p<sub>2</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the third groups; p<sub>3</sub> – the level of statistical significance when comparing data before and 12 months after treatment in participants of the same group.



Оценки шкалы «жизненная активность» до начала лечения в группах различий не имели (табл. 4). Сразу после лечения пациентки, получавшие НИЛТ, оценивали свою «жизненную активность» более высоко, чем участницы других групп. Через месяц после лечения участницы, которые проходили комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, набрали такое же количество баллов по обсуждаемой шкале, как и пациентки, которым выполнялась НИЛТ, в то же время оценки в группе 1 были значимо выше, чем в группе 2. Через 6 и 12 месяцев после лечения оценки «жизненной активности» в группе комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии были значимо выше, чем в группах сравнения, и значимо выше, чем до начала лечения внутри этой группы.

До начала лечения оценки шкалы «социальное функционирование» в трех группах значимо не различались (табл. 4). Сразу после лечения оценка данной шкалы в группе НИЛТ была значимо выше, чем в группах, где лечение включало ФДТ. Через месяц после лечения показатель «социального функционирования» в группе 1 был значимо выше, чем в группе 2, но продолжал оставаться более низким, чем в группе 3. Через 6 месяцев после лечения оценки по данной шкале в группе 1 статистически не отличались от результатов во второй группе, но были значимо выше, чем в группе 3. Через 12 месяцев после лечения показатель шкалы «социального функционирования» в группе комбинированной фотодинамической и анти-

оксидантной терапии был значимо выше, чем в группах сравнения, и значимо выше, чем до начала терапии в своей группе.

До начала лечения статистически значимых различий в оценках «ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» в исследуемых группах, не было (табл. 5). Сразу после лечения пациентки группы 3 набрали по данной шкале значимо более высокие баллы, чем в группах 1 и 2. Через месяц после лечения, несмотря на то, что в группах 1 и 2 оценки данного параметра качества жизни значимо возросли, статистически они продолжали уступать оценкам в группе 3. Через 6 и 12 месяцев после лечения оценки по обсуждаемой шкале в группе 1 были значимо выше, чем в группе 3. Различий между группами 1 и 2 по данному параметру в ходе всего периода наблюдения не было. На этапе завершения наблюдения показатель «ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» в первой группе, был достоверно выше, чем на этапе до начала терапии.

До начала лечения оценки по шкале «Психическое здоровье» в трех исследуемых группах статистически не различались (табл. 5). Сразу после лечения в группе 3 количество баллов, набранных по данной шкале, было выше, чем в группах 1 и 2, но уже через месяц после лечения участницы, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, оценивали этот параметр качества их жизни выше, чем пациентки из групп сравнения. Через 6

Таблица 4

**Жизненная активность и социальное функционирование**

Table 4

**Vitality and social functioning**

Этап наблюдения	Жизненная активность, баллы Me (Q1; Q3)			Социальное функционирование, баллы Me (Q1; Q3)		
	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
До лечения	27,5 (20; 30)	30 (25; 35) p1=0,173	30 (25; 35) p2=0,087	50 (50; 50)	50 (50; 62,5) p1=0,917	50 (50; 62,5) p2=0,583
После лечения	30 (25; 35)	35 (30; 40) p1=0,207	55 (55; 60) p2<0,001	50 (50; 50)	50 (50; 75) p1=0,135	100 (75; 100) p2<0,001
1 месяц после лечения	60 (60; 65)	55 (45; 55) p1<0,001	60 (60; 65) p2=0,116	87,5 (75; 100)	75 (62,5; 75) p1=0,025	100 (100; 100) p2=0,035
6 месяцев после лечения	65 (65; 70)	60 (60; 60) p1<0,001	30 (30; 35) p1<0,001	100 (100; 100)	100 (100; 100) p1=0,724	62,5 (50; 75) p2<0,001
12 месяцев после лечения	60 (55; 60) p3<0,001	50 (40; 55) p1<0,001 p3<0,001	30 (30; 35) p2<0,001 p3=0,495	75 (75; 100) p3<0,001	75 (62,5; 75) p1<0,001 p3=0,081	50 (50; 62,5) p2<0,001 p3=0,236

Примечание: Me (Q1; Q3) – медиана и интерквартильный размах; n – количество участниц в группе; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и второй групп; p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и третьей групп; p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости при сравнении данных до и через 12 месяцев после лечения у участниц одной группы.

Note: Me (Q1; Q3) – median and interquartile range; n – the number of participants in the group; p<sub>1</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the second groups; p<sub>2</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the third groups; p<sub>3</sub> – the level of statistical significance when comparing data before and 12 months after treatment in participants of the same group.

**Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психическое здоровье**

Table 5

**Role-emotional and mental health**

Этап наблюдения	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы Me (Q1; Q3)			Психическое здоровье, баллы Me (Q1; Q3)		
	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
До лечения	16,67 (0; 33)	16,67 (0; 33) p1=0,582	0 (0; 33) p2=0,102	40 (36; 40)	40 (36; 44) p1=0,812	40 (40;44) p2=0,450
После лечения	16,67 (0; 33)	16,67 (0; 33) p1=0,582	100 (66,67; 100) p2<0,001	40 (40; 48)	44 (40; 44) p1=0,496	66 (56; 72) p2<0,001
1 месяц после лечения	100 (66,67; 100)	100 (66,67; 100) p1=0,687	100 (100;100) p2<0,001	76 (72; 76)	72 (64; 76) p1<0,001	68 (68; 72) p2<0,001
6 месяцев после лечения	100 (100; 100)	100 (100; 100) p1=0,162	100 (66,67; 100) p2<0,001	76 (76; 80)	76 (68; 76) p1=0,164	44 (40; 48) p2<0,001
12 месяцев после лечения	66,67 (66,67; 100) p3<0,001	66,67 (33,33; 66,67) p1=0,265 p3<0,001	0 (0; 33) p2<0,001 p3=0,764	68 (68; 72) p3<0,001	52 (48; 64) p1<0,001 p3<0,001	40 (40; 44) p2<0,001 p3=1

Примечание: Me (Q1; Q3) – медиана и интерквартильный размах; n – количество участниц в группе; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и второй групп; p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости при сравнении первой и третьей групп; p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости при сравнении данных до и через 12 месяцев после лечения у участниц одной группы.

Note: Me (Q1; Q3) – median and interquartile range; n – the number of participants in the group; p<sub>1</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the second groups; p<sub>2</sub> – the level of statistical significance when comparing the first and the third groups; p<sub>3</sub> – the level of statistical significance when comparing data before and 12 months after treatment in participants of the same group.

месяцев после лечения оценка «психического здоровья» в группе 1 была выше, чем в группе 3, отличий в группах 1 и 2 по данному параметру не было. Через 12 месяцев показатель данной шкалы в группе 1 вновь был значимо выше, чем в группах сравнения, а также значимо выше, чем до начала лечения.

**Заключение**

В ходе исследования был продемонстрирован низкий уровень качества жизни женщин, страдающих краурозом вульвы. Также было выявлено, что качество жизни данных больных имеет зависимость от выбора метода терапии.

НИЛТ оказывает быстрый, но непродолжительный позитивный эффект на качество жизни, и через 6-12 месяцев после лечения больные краурозом, получавшие данную терапию, возвращаются к тем уровням физического и психологического здоровья, которые были у них до лечения.

Качество жизни после ФДТ улучшается постепенно, медленнее, чем после НИЛТ, при этом положительное влияние ФДТ на физический и психологический компоненты здоровья и на формирующие их отдельные показатели здоровья, является более стойким и продолжительным. Дополнение ФДТ курсовым приемом антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината усиливает позитивное влияние ФДТ на качество жизни, что проявляется в более высоких оценках отдельных шкал физического и психологического компонентов здоровья пациенток, получавших

комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию.

**Литература / References**

1. Rees S, Kirby L, Simpson RC. Living with vulval lichen sclerosus: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2019;180(6):1555-1556. DOI: 10.1111/bjd.17790
2. Wijaya M, Lee G, Fischer G. Quality of life of women with untreated vulval lichen sclerosus assessed with vulval quality of life index (VQLI). *Australasian Journal of Dermatology*. 2021;62(2):177-182. DOI: 1111/ajd.13530
3. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar lichen sclerosus: current perspectives. *The International Journal of Women's Health*. 2020;(12):11-20. DOI: 10.2147/IJWH.S191200
4. Yang M, Wen W, Chang J. Vulvar lichen sclerosus: A single-center retrospective study in China. *The Journal of Dermatology*. 2018;45(9):1101-1104. DOI: 1111/1346-8138.14533
5. Criscuolo AA, Schipani C, Cannizzaro MV, Messinese S, Chimenti S, Piccione E, Saraceno R. New therapeutic approaches in the treatment of anogenital lichen sclerosus: does photodynamic therapy represent a novel option? *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2017;152(2):117-121. DOI: 10.23736/S0392-0488.16.05272-X
6. Gerkowicz A, Szczepanik-Kuřak P, Krasowska D. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a systematic review of the literature. *Jour-*

*nal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5491. DOI: 10.3390/jcm10235491

7. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus—a systematic review. *The Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018;22(1):58-65. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000362

8. Li Z, Wang Y, Wang J, Li S, Xiao Z, Feng Y, Gu J, Li J, Peng X, Li C, Zeng K. Evaluation of the efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020;29:101596. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101596

9. Li GT, Guo SZ, Liu YJ, Yang B. Alteration of T-cell subpopulations and lipid peroxidation in the blood of patients with vulvar non-neoplastic epithelial disorder. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2014;41(2):174-176. DOI: 10.12891/ceog16132014

10. Paulis G, Berardesca E. Lichen sclerosus: the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma. *Research and Reports in Urology*. 2019;(11):223-232. DOI: 2147/RRU.S205184

11. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen sclerosus: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(7):1429-1439. DOI: 10.7150/ijbs.34613

12. Методика: краткая форма оценки здоровья. Ссылка активна на 05.2023. [Method: Medical Outcomes Study – Sort Form. Accessed May 28, 2023. (In Russian)] <https://sites.google.com/site/test300m/sf36>

### Сведения об авторах

Киселева Екатерина Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(923)4087787; e-mail: rhapsody@t-sk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1129-6639>

Михеенко Галина Александровна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(903)9547050; e-mail: gmikheenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3869-1906>

Белокозовий Екатерина Вячеславовна, студентка 5 курса педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8762570; e-mail: belokorovii@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0002-7692-1714>

### Author information

Ekaterina A. Kiseleva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(923)4087787; e-mail: rhapsody@t-sk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1129-6639>

Galina A. Mikheenko, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(903)9547050; e-mail: gmikheenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3869-1906>

Ekaterina V. Belokorovii, 5th year Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8762570; e-mail: belokorovii@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0002-7692-1714>

Дата поступления: 31.05.2023

Дата рецензирования: 10.08.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 31 May 2023

Revision Received 10 August 2023

Accepted 28 September 2023



© КОВАЛЕВА А. Я., НИКОЛАЕВ К. Ю., АГАМЯН Е. Р., ЛИФШИЦ Г. И.

УДК 616.24-002-078

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-74-80

## Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией

А. Я. Ковалева<sup>1</sup>, К. Ю. Николаев<sup>2,3</sup>, Е. Р. Агамян<sup>3</sup>, Г. И. Лифшиц<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск 630090, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Института Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск 630089, Российская Федерация

<sup>3</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск 630090, Российская Федерация

**Цель исследования.** Определить роль прокальцитонина в диагностике и прогнозе у пациентов с внебольничной пневмонией при новой коронавирусной инфекции.

**Материал и методы.** В исследование был включен 41 пациент, с внебольничной пневмонией и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное обследование, а также анализ уровня прокальцитонина тест-систем «БиоТест ПрокальцитонинТест РСТ».

**Результаты.** Высокие значения прокальцитонина ( $\geq 0,5$  нг/мл) были определены у 20% пациентов с ковид-ассоциированной внебольничной пневмонией. Высокий уровень прокальцитонина был прямо ассоциирован с рядом клинических, лабораторных, инструментальных проявлений тяжелого течения заболевания: гидроторакс ( $\chi^2=6,964$ ,  $p=0,008$ ), обширный объем поражения легких ( $>60\%$ ) по результатам КТ ( $r=0,371$ ,  $p=0,017$ ), нейтрофилез  $\geq 5,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $r=0,344$ ,  $p=0,028$ ), креатинин ( $r=0,320$ ,  $p=0,042$ ), КФК ( $r=0,478$ ,  $p=0,002$ ). По результатам многофакторного регрессионного анализа определено, что высокое значение прокальцитонина увеличивает риск наличия обширного поражения легких ( $\geq 60\%$  по КТ) в 4 раза ( $p=0,023$ ), риск повышения креатинина ( $\geq 119$  мкмоль/л) - в 3 раза ( $p=0,041$ ) и повышение длительности госпитализации ( $\geq 24$  дней) - в 5 раз ( $p=0,046$ ).

**Заключение.** Полученные данные подтверждают необходимость определения уровня прокальцитонина в крови в момент госпитализации у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией для назначения более эффективного лечения. Полуколичественный экспресс-тест позволяет делать это быстро при минимальных затратах.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, пневмония, прокальцитонин, бактериальная инфекция.

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

**Для цитирования:** Ковалева АЯ, Николаев КЮ, Агамян ЕР, Лифшиц ГИ. Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):74-80. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-74-80

## Role of procalcitonin in diagnosis and prognosis of pneumonia caused by the new coronavirus infection 2019 (COVID-19)

A. Ya. Kovaleva<sup>1</sup>, K. Yu. Nikolaev<sup>2,3</sup>, E. R. Agamian<sup>3</sup>, G. I. Lifshits<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk 630090, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk 630089, Russian Federation

<sup>3</sup>Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk 630090, Russian Federation

**The aim of the research.** To determine the role of procalcitonin in the diagnosis and prognosis of patients with pneumonia against the background of the new coronavirus infection.

**Material and methods.** The study included 41 patients with community-acquired pneumonia and confirmed new coronavirus infection COVID-19. All patients underwent clinical and instrumental examination, as well as procalcitonin level analysis using the "BioTest Procalcitonin Test PCT" testing system.

**Results.** High procalcitonin levels of  $\geq 0.5$  ng/ml were determined in 20% of patients with COVID-associated community-acquired pneumonia. A high level of procalcitonin was directly associated with a number of clinical, laboratory and instrumental parameters: hydrothorax ( $\chi^2=6.964$ ,  $p=0.008$ ), extensive lung damage ( $>60\%$ ) CT results ( $r=0.371$ ,  $p=0.017$ ), neutrophilia  $\geq 5.5 \times 10^9/\text{l}$  ( $r=0.344$ ,  $p=0.028$ ), creatinine ( $r=0.320$ ,  $p=0.042$ ), CPK ( $r=0.478$ ,  $p=0.002$ ). According to the results of multivariate regression analysis, it has been determined that a high value of procalcitonin increases the risk of extensive lung damage ( $\geq 60\%$  on CT) by 4 times ( $p=0.023$ ), the risk of increased creatinine ( $\geq 119$   $\mu\text{mol/l}$ ) - by 3 times ( $p=0.041$ ) and an increase in the duration of hospitalisation ( $\geq 24$  days) by 5 times ( $p=0.046$ ).

**Conclusion.** The data confirm the need to determine the level of procalcitonin in the blood at the time of hospitalisation in patients with COVID-associated pneumonia in order to prescribe a more effective treatment. A semi-quantitative rapid test makes it possible to do it quickly at a minimal cost.

**Key words:** coronavirus infection, pneumonia, procalcitonin, bacterial infection.

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

**Citation:** Kovaleva AYa, Nikolaev KYu, Agamian ER, Lifshits GI. Role of procalcitonin in diagnosis and prognosis of pneumonia caused by the new coronavirus infection 2019 (COVID-19). *Siberian Medical Review.* 2023;(5):74-80. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-74-80

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции стала серьезной проблемой для всего мира. Острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2, представляет собой крайне тяжелое заболевание со множеством осложнений и высокой вероятностью летального исхода. Существует ряд сведений, показавших пользу прокальцитонина в диагностике и прогнозе при новой коронавирусной инфекции [1, 2, 3].

Прокальцитонин (ПКТ) – гликопротеин, предшественник гормона кальцитонина, вырабатывается С-клетками щитовидной железы. При тяжелых инфекциях бактериальной, паразитарной или грибковой этиологии ПКТ значительно повышается (до 100 нг/мл) за счёт выработки вне щитовидной железы (в печени, почках, поджелудочной железе, легких, кишечнике). Хотя биологическое действие ПКТ в достаточной степени не изучено, его ассоциация с такими цитокинами, как TNF- $\alpha$ , IL-6 подтверждает, что он является одним из медиаторов воспаления. Однако при вирусных инфекциях повышения уровня ПКТ не наблюдается, это связывают с регулирующим действием интерферона-гамма [1].

Уровень ПКТ у здоровых людей очень низкий (0,05 нг / мл), при воспалении ПКТ продуцируется в основном двумя путями: прямой путь, индуцированный липополисахаридом или другим токсичным метаболитом микроба, и непрямой путь, индуцированный различными медиаторами воспаления, такими как IL-6, TNF- $\alpha$  и т. д. Во время сепсиса микробы и их антигены стимулируют множество противовоспалительных медиаторов, которые запускают иммунный ответ хозяина. Предшественники, активные формы и продукты распада этих медиаторов проникают в кровотоки. Предполагается, что бактериальные липополисахариды и цитокины, выделяемые при сепсисе, модулируют мононуклеарные клетки печени и периферической крови для выработки ПКТ. Микробная инфекция вызывает повышенную экспрессию гена CALC-1 с последующим высвобождением продукта ПКТ, что коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью. ПКТ  $\geq 0,1$  нг/мл предсказывает бактериальную пневмонию с 90% чувствительностью и 59% специфичностью, ПКТ  $\geq 1$  нг/мл показывает 43% чувствительность и 96% специфичность [3]. Также имеются сведения о том, что ПКТ  $> 0,5$  нг/мл ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, тогда как уровень лейкоцитов может оставаться в рамках референсных значений или быть снижен [4]. В эксперименте Linscheid и др. после добавления к культивированным клеткам ИЛ-1 повышается выработка ПКТ. После добавления к этим же клеткам интерферона-гамма ПКТ перестает синтезироваться [2].

ПКТ остается в пределах референсных значений при неосложненной коронавирусной инфекции, любое повышение говорит о присоединении бактериальной инфекции, что также помогает предсказать тяжесть течения заболевания [1, 5]. В мета-анализе Langford и др. среди пациентов с COVID-19, бактериальная коинфекция встречалась у 3.5% пациентов, вторичная - у 14.3%.

Чаще всего бактериальная инфекция встречается у тяжелых пациентов. При этом большинство пациентов с подтвержденным COVID-19 в стационаре получают антибактериальную терапию сразу же после госпитализации, без подтверждения наличия бактериальной коинфекции [3]. Нет однозначного ответа на вопрос, когда стоит прекращать дачу антибиотиков из-за таких факторов, как стойкий гиперовоспалительный статус, продолжающиеся или усиливающиеся инфильтраты в легких с необходимостью продолжения искусственной вентиляции легких, а также частично из-за отсутствия надежного индикатора успешности антибактериальной терапии [6]. Имеющиеся исследования предлагают следующую схему назначения антибиотиков: ПКТ 0.25–0.49 нг/мл – показано назначение антибиотика, ПКТ  $\geq 0,5$  нг/мл – настоятельно рекомендуется назначение антибиотика. ПКТ  $< 0,1$  нг/мл – антибиотики строго не показаны, ПКТ 0.1–0.24  $\mu\text{g/L}$  – антибиотики не показаны [7]. Таким образом, анализ на прокальцитонин помогает принять решение о целесообразности назначения антибактериальной терапии и оценить её эффективность. Поиск биомаркеров, позволяющих сделать прогноз, выделить пациентов высокого риска и выбрать эффективную тактику лечения, является важной задачей и по сей день. Новый отечественный тест «БиоТест ПрокальцитонинТест РСТ», позволяющий провести полуколичественную оценку уровня прокальцитонина в течение 30 минут, ранее не оценивался в подобных исследованиях.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в период с 2020 по 2022 гг. С 2021 по 2022 гг. проводился набор материала на клинической базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 11». В исследование был включен 41 пациент, с внебольничной пневмонией при установленной новой коронавирусной инфекции. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие. Средний возраст пациентов составил  $64,2 \pm 14,9$  лет. В соответствии с показателями уровня прокальцитонина, пациенты были разделены на две группы: с нормальным показателем прокальцитонина ( $< 0,5$  нг/мл) и с повышенным прокальцитонином ( $\geq 0,5$  нг/мл).

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Подтвержденная внебольничная пневмония (по данным МСКТ органов грудной клетки);
3. Лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция COVID-19;
4. Подписанное информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Беременность;
2. Наличие психических заболеваний;
3. Невозможность отследить прогноз пациента

при переводе в другое учреждение.

Дизайн исследования - обсервационное исследование по типу «серия случаев» (рис. 1).

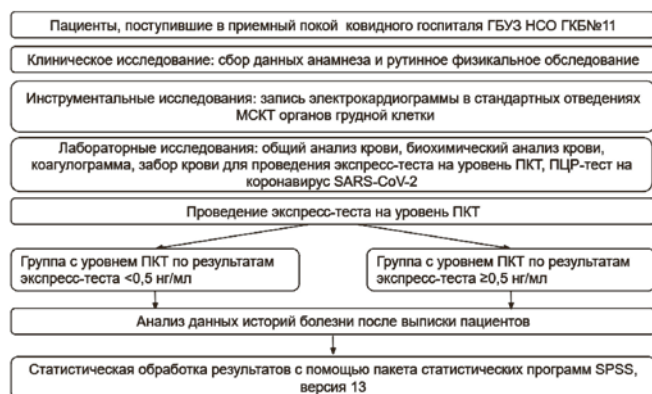


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

У всех пациентов при поступлении была проведена оценка жалоб, собран полный медицинский, профессиональный и эпидемиологический анамнез, включая наличие ранее перенесенного COVID-19, данные о вакцинации от вируса SARS-CoV-2, контакты с больными с подозрением или лабораторно подтвержденным COVID-19, данные о недавних зарубежных поездках. В процедурном кабинете приемного покоя всем пациентам с подозрением на пневмонию проводился забор крови для общего анализа, биохимического анализа, анализа системы гемостаза, а также для проведения экспресс-теста на уровень прокальцитонина. Также пациентам проводился мазок из ротоносоглотки для ПЦР-теста на коронавирус SARS-CoV-2. Также всем пациентам с подозрением на пневмонию была проведена МСКТ ОГК, электрокардиография (ЭКГ) и пульсоксиметрия.

Все клинические, функционально-диагностические и лабораторные исследования проводились согласно стандартам оказания помощи по Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 14 (27.12.2021).

Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) (качественный на тест-системе АО «Вектор-Бест» RT-PCR) использовался для верификации диагноза новой коронавирусной инфекции. Микробиологическое исследование на выявление других возбудителей внебольничной пневмонии не проводилось.

Анализ уровня прокальцитонина в цельной венозной крови с помощью тест-систем «БиоТест ПрокальцитонинТест РСТ». Уровень прокальцитонина: <0.5 мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; ≥0.5 мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки на аппарате Philips Ingenuity CT64 (Россия). Основными КТ признаками двусторонней полисегментарной пневмонии вирусной этиологии являются участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне интерстициальных изменений в виде утолщения междольковых перегородок и формирования линейных фиброзных тяжей, а также участки консолидации легочной ткани без четких контуров.

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась в стандартных отделениях электрокардиографом Cardiovit AT-2, Schiller AG (Швейцария) для оценки электромеханической деятельности сердца.

Сатурация крови определялась пульсоксиметром «МАР-02-КАРДЕКС» (Россия). Пульсоксиметрия применялась в качестве критерия оценки степени тканевой гипоксии у больных пневмонией.

### Материал и методы

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 13. Нормальность распределения количественных признаков определялась методом Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределённых выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Связи между признаками оценивались путём вычисления коэффициента корреляции Спирмана (r). При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Кроме того, проведен многофакторный анализ с помощью бинарной логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 41 пациент, госпитализированные в терапевтический стационар с внебольничной пневмонией и подтвержденной с помощью ПЦР-теста новой коронавирусной инфекцией. Госпитализация пациентов в среднем происходила на 5-7 сутки от начала первых симптомов заболевания. Медиана объема поражения легких по данным КТ составила 25% (Me=25[25%=20;75%=60]), также у большинства пациентов наблюдалась субфебрильная температура, сниженная сатурация. Выше референсных значений оказались медианы таких показателей, как СРБ, ферритин, глюкоза венозной крови, СОЭ, количество нейтрофилов. Основные МСКТ признаки, определяющиеся у пациентов: участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне интерстициальных изменений в виде утолщения междольковых перегородок и формирования линейных фиброзных тяжей, а также участки консолидации легочной ткани без четких контуров. Также по данным МСКТ ОГК были определены: обширный объем поражения легких (ООПЛ) и наличие



осложнения – гидроторакс (табл. 1). За большой объемом поражения легких было принято значение  $\geq 60\%$  по данным МСКТ ОГК.

Уровень ПКТ в пределах референсных значений ( $<0,5$  нг/мл) выявлен у 80% пациентов с внебольничной пневмонией при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (табл. 2).

*Оценка ассоциации клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции COVID-19 со значениями полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин.*

Определена статистически значимая связь уровня ПКТ с осложнением в виде гидроторакса. Уровень ПКТ был выше референсных значений ( $>2$  нг/мл) у 50% пациентов с пневмонией, осложненной гидротораксом ( $\chi^2=6,964, p=0,008$ ). Повышенный уровень ПКТ ( $\geq 0,5$  нг/мл) наблюдался у 41,7% пациентов с обширным объемом поражения легких (ООПЛ) ( $\chi^2=5,302, p=0,021$ ). За большой объем поражения легких было принято значение  $\geq 60\%$  по данным МСКТ ОГК. Кроме того, в соответствии со значениями 25-го и 75-го перцентилей, установлены высокие уровни для следующих переменных:

- высокий фибриноген ( $\geq 6$  г/л)
- высокая КФК ( $\geq 123$  ед/л)
- высокий ферритин ( $\geq 668$  мкг/л)
- высокая СОЭ ( $\geq 42$  мм/ч)
- высокие лейкоциты ( $\geq 11 \cdot 10^9/л$ )
- низкие лимфоциты ( $\leq 0,6 \cdot 10^9/л$ )
- высокие нейтрофилы ( $\geq 10 \cdot 10^9/л$ )
- высокие СРБ ( $\geq 90$  мг/л)
- высокий креатинин ( $\geq 119$  мкмоль/л)
- обширный объем поражения легких ( $\geq 60\%$  по данным КТ)
- длительный период госпитализации ( $\geq 24$  дней)

Статистически значимые корреляции были определены между уровнем ПКТ и значениями креатинина, КФК, обширным объемом поражения легких ( $>60\%$  по данным КТ), нейтрофилезом ( $>5,5 \cdot 10^9/л$ ). Кроме того, была обнаружена ассоциация ООПЛ с уровнем АЛТ ( $r=0,406, p=0,008$ ) (табл. 3).

*Определение связей прокальцитонина с показателями тяжести новой коронавирусной инфекции при помощи многофакторного регрессионного анализа*

В качестве маркера тяжести пневмонии при новой коронавирусной инфекции принят показатель ООПЛ (зависимая переменная). Как независимые перемен-

Таблица 1

**Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК)**

Table 1

**Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the chest**

	Гидроторакс	Обширный объем поражения легких
Кол-во пациентов, n	5	3

Таблица 2

**Уровень ПКТ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией**

Table 2

**PCT level in patients with COVID-associated pneumonia**

Уровень прокальцитонина по результатам полуколичественного теста (нг/мл)	Количество пациентов, n
$\geq 2$	4
$\geq 0,5$	4
$< 0,5$	33

Таблица 3

**Корреляционные пары ПКТ со специально закодированными переменными**

Table 3

**Correlation pairs of PCT with specially coded variables**

		выс_фибриноген	выс_кфк	выс_ферритин	выс_соэ	выс_срб	ООПЛ	выс_креат	Госп	Нейтрофилез
ПКТ	R	-0,161	0,478†	0,065	-0,020	-0,122	0,371*	0,320*	0,256	0,344*
	P	0,315	0,002	0,685	0,900	0,449	0,017	0,042	0,106	0,028
ПКТ_бинарный	R	-0,162	0,460†	0,046	-0,159	0,007	0,360*	0,150	0,119	0,334*
	P	0,312	0,002	0,777	0,320	0,965	0,021	0,348	0,460	0,033

Примечание: \* значимая корреляция  $p < 0,05$ ; † значимая корреляция  $p < 0,01$

\* correlation  $p < 0,05$ ; † correlation  $p < 0,01$

ООПЛ - обширный объем поражения легких; ПКТ – прокальцитонин

Note: \* significant correlation at  $p < 0.05$ ; † significant correlation at  $p < 0.01$

\* ООПЛ (ELD) – extensive lung damage; ПКТ (PCT) – procalcitonin

ные в многофакторный анализ включены: ПКТ, возраст, пол. Бинарная регрессионная модель корректно сгруппировала 73,2% рассматриваемых случаев. Ассоциации зависимой переменной с независимыми показателями представлены в табл. 4.

По результатам многофакторного бинарного регрессионного анализа выявлено, что повышение уровня ПКТ увеличивает вероятность обширного объема поражения легких (>60% по КТ) в 4 раза независимо от пола и возраста пациентов.

Также в качестве маркера органного поражения при новой коронавирусной инфекции исследовался креатинин  $\geq 119$  мкмоль/л (зависимая переменная). Как независимые переменные в многофакторный анализ включены: ПКТ, возраст, пол. Бинарная регрессионная модель корректно сгруппировала 78% рассматриваемых случаев. Ассоциации зависимой

переменной с независимыми показателями представлены в табл. 5.

Было выявлено повышение прокальцитонина по результатам экспресс-теста вне зависимости от пола и возраста прямо ассоциировано с высоким креатинином.

Методом бинарной логистической регрессии исследовалась связь длительной госпитализации (зависимая переменная) и высокого уровня ПКТ пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции при повышенных значениях глюкозы и мочевины. Как независимые переменные в многофакторный анализ включены: ПКТ, возраст, глюкоза, мочевина. Бинарная регрессионная модель корректно сгруппировала 85,4% рассматриваемых случаев. Ассоциации зависимой переменной с независимыми показателями представлены в табл. 6.

Таблица 4

**Ассоциации ПКТ и обширный объем поражения легких**

Table 4

**Associations between PCT and extensive lung damage**

	B	S.E.	p	Exp (B)	95% дов. интервал для Exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
ПКТ	1,394	0,614	0,023	4,031	1,209	13,441
Возраст	-0,049	0,029	0,088	0,052	0,899	1,007
Пол	-0,584	0,796	0,463	0,558	0,117	2,654
Константа	1,193	1,981	0,547	3,397		

Примечание: ПКТ – прокальцитонин.

Note: ПКТ (PCT) – procalcitonin.

Таблица 5

**Ассоциации ПКТ и уровня креатинина**

Table 5

**Associations between PCT and creatinine levels**

	B	S.E.	p	Exp (B)	95% дов. интервал для Exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
ПКТ	1,163	0,569	0,041	3,199	1,049	9,756
Возраст	-0,021	0,028	0,449	0,979	0,927	1,034
Пол	-0,735	0,816	0,368	0,479	0,097	2,375
Константа	-0,281	1,988	0,888	0,755		

Примечание: ПКТ – прокальцитонин.

Note: ПКТ (PCT) – procalcitonin.

Таблица 6

**Ассоциации длительной госпитализации и биохимических показателей**

Table 6

**Associations between long-term hospitalisation and biochemical parameters**

	B	S.E.	p	Exp (B)	95% дов. интервал для Exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
ПКТ	1,732	0,867	0,046	5,652	1,033	30,924
Возраст	0,053	0,044	0,231	1,055	0,967	1,151
Глюкоза	0,662	0,268	0,014	1,939	1,146	3,280
Мочевина	0,262	0,101	0,010	1,300	1,066	1,586
Константа	-14,706	5,540	0,008	<0,001		

Примечание: ПКТ – прокальцитонин.

Note: ПКТ (PCT) – procalcitonin.

По результатам многофакторного бинарного регрессионного анализа выявлено, при высоком уровне прокальцитонина риск длительной госпитализации ( $\geq 24$  дней) повышался в 5 раз независимо от возраста. Значимыми для данной переменной оказались показатели глюкозы и мочевины.

### Результаты и обсуждение

Ранее проводились единичные небольшие исследования по определению уровня ПКТ при COVID-19 [6, 8, 9]. Так в исследовании, проведенном в Ухане, выявлена прямая связь высокого уровня прокальцитонина с летальным исходом заболевания при анализе случаев COVID-19 [9]. В ранее проведенных исследованиях критериями тяжести течения заболевания были: частота дыхательных движений, сатурация, парциальное давление кислорода, количество лейкоцитов, шок и полиорганная недостаточность [6, 9]. Мы обнаружили ассоциацию уровня прокальцитонина с такими показателями, как обширный объем поражения легких по данным КТ, высокий креатинин, длительный срок госпитализации. Нами определено, что повышенный уровень при новой коронавирусной инфекции прямо ассоциирован с одним из осложнений ковид-ассоциированной пневмонии (гидротораксом). Кроме того, повышение уровня ПКТ увеличивало вероятность развития большого объема поражения легких ( $>60\%$ ) в 4 раза. Как указывалось выше, повышение ПКТ в таких случаях связано с присоединением бактериальной коинфекции.

Обнаруженная корреляция уровня креатинина с уровнем прокальцитонина, указывает на почечное повреждение при тяжелом течении ковид-ассоциированной пневмонии с присоединением бактериальной инфекции. Ранее были получены данные об остром почечном повреждении у 25% пациентов с тяжелым течением COVID-19, особенно при наличии коморбидной патологии [10]. Патогенетический механизм повреждения почек включает в себя прямое повреждение клеток с рецепторами к АПФ-2 вирусом SARS-Cov-2, дисбаланс ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы, синдром системного воспалительного ответа, тромботические события в сосудах почек, а также гипотонию, применение нефротоксичных препаратов, сепсис.

В доступной нам литературе нет сведений об обнаруженной нами ассоциации высоких показателей ПКТ, глюкозы и мочевины с длительным периодом госпитализации пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обнаруженная корреляция вероятно связана с почечным повреждением, тяжелым течением заболевания у пациентов с такой коморбидной патологией, как СД 2 типа, хроническая болезнь почек, а также большой вероятностью развития стероидного СД на фоне терапии глюкокортикостероидами, нефротоксичным действием антибиотиков. Хроническое воспаление, повышенная свертываемость крови, нарушение иммунного ответа и потенциальное прямое повреждение поджелудочной железы SARS-CoV-2 могут быть

одними из основных механизмов связи между диабетом и COVID-19 [11]. Было выявлено повышение КФК в группе пациентов с обширным поражением легких, предположительно вызванное усилением работы дыхательной мускулатуры [12, 13, 14, 15].

Таким образом, высокий уровень прокальцитонина по данным экспресс-теста обнаруживается у 20% пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции. Повышенный ПКТ ассоциирован с рядом клинико-лабораторных и инструментальных показателей тяжести заболевания. С помощью многофакторного анализа установлено, что высокий ПКТ увеличивает риск наличия обширного поражения легких в 4 раза, риск повышения креатинина (маркера почечного повреждения) в 3 раза, длительной госпитализации в 5 раз.

### Заключение

1. Высокие значения прокальцитонина ( $\geq 0,5$  нг/мл) определены у 20% пациентов с ковид-ассоциированной внебольничной пневмонией.

2. Высокий уровень прокальцитонина ( $\geq 0,5$  нг/мл) у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции прямо ассоциирован с рядом клинических, лабораторных, инструментальных проявлениями тяжелого течения заболевания: гидроторакс ( $\chi^2=6,964$ ,  $p=0,008$ ), обширный объем поражения легких ( $>60\%$ ) по результатам КТ ( $r=0,371$ ,  $p=0,017$ ), нейтрофилез  $\geq 5,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $r=0,344$ ,  $p=0,028$ ), креатинин ( $r=0,320$ ,  $p=0,042$ ), КФК ( $r=0,478$ ,  $p=0,002$ ).

3. По результатам многофакторного регрессионного анализа определено, что высокий ПКТ увеличивает риск наличия обширного поражения легких ( $\geq 60\%$  по КТ) в 4 раза ( $p=0,023$ ), риск высокого креатинина ( $\geq 119$  мкмоль/л) - в 3 раза ( $p=0,041$ ), длительной госпитализации ( $\geq 24$  дней) - в 5 раз ( $p=0,046$ ).

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045-2 и бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

### Литература / References

1. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozbun T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
2. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020;(505):190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
3. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clini-*



*cal Microbiology And Infectious Diseases*. 2020;26(12):1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016

4. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infectiology*. 2020;81(2):e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

5. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):568-576. DOI: 10.1002/jmv.25748

6. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, Cook P, Rivinberg W, Saeed K. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;(22):782-784. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.017

7. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):569-581. DOI: 10.1002/phar.2112

8. Waris A, Din M, Iqbal N, Yar L, Khalid A, Nawaz M, Baset A, Ali M. Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *New Microbes And New Infections*. 2021; (43):100922. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100922

9. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clinical Medicine (London, England)*. 2020;20(3):e47. DOI: 10.7861/clinmed.Let.20.3.3

10. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(7):1339-1348. DOI: 10.1007/s00134-020-06153-9

11. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2020;(162):108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142

12. Dupuy O, Douzi W, Theurot D, Bosquet L, Dugué B. An Evidence-Based Approach for Choosing Post-exercise Recovery Techniques to Reduce Markers of Muscle Damage, Soreness, Fatigue, and Inflammation: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Frontiers In Physiology*. 2018;(26):9:403. DOI: 10.3389/fphys.2018.00403

13. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espi-

nosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *Public Library Of Science One*. 2020; 17;15(11):e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955

14. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*. 2021;23(2):e3303. DOI: 10.1002/jgm.3303

15. Ahmadi S, Bazargan M, Elahi R, Esmaeilzadeh A. Immune evasion of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2); molecular approaches. *Molecular Immunology*. 2022;(24):156:10-19. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.11.020

### Сведения об авторах

Ковалева Анна Ярославовна, врач-кардиолог, младший научный сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 8; e-mail: a.kovaleva@inbox.ru; тел: +7(913)9101477, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал Института Цитологии и Генетики СО РАН; адрес: Российская Федерация, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; e-mail: nikolaevky@yandex.ru; тел: +7(913)9294443, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

Агамян Екатерина Рубеновна, студентка 6 курса медицинского факультета, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1; e-mail: e.agamian@g.ngs.ru; тел: +7(913)9231718

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 8; e-mail: gl62@mail.ru; тел: +7(913)9071619, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

### Author information

Anna Ya. Kovaleva, cardiologist, junior researcher of the laboratory of personalized medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS; Address: 8, ac. Lavrentiev, Novosibirsk, Russian Federation 630090; e-mail: a.kovaleva@inbox.ru; Phone: +7(913)9101477, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

Konstantin Yu. Nikolaev, Dr. Med. Sci., Professor, head of the laboratory of emergency therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics Institute, SB RAS; Address: 175/1 st. B. Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation 630089; e-mail: nikolaevky@yandex.ru; Phone: +7(913)9294443, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

Ekaterina R. Agamian, student of the Medical Faculty, Novosibirsk National Research State University; Address: 1 st. Pirogova, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(913)9231718; e-mail: e.agamian@g.ngs.ru

Galina I. Lifshits, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS; Address: 8, ac. Lavrentiev, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(913)9071619; e-mail: gl62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Дата поступления: 21.03.2023  
Дата рецензирования: 23.08.2023  
Принято к публикации: 28.09.2023

Received 21 March 2023  
Revision Received 23 August 2023  
Accepted 28 September 2023

© ПЕРФИЛЬЕВА Д.Ю., МИРОШНИЧЕНКО А.Г., ПЕРФИЛЬЕВ В.Ю., КУЛИКОВ Е.С., БОЙКОВ В.А., НЕСТЕРОВИЧ С.В., АНТИПИНА Е.А., ЛЕЩЕВА Д.Д.

УДК 616.9-022

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-81-87

## Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией

Д.Ю. Перфильева<sup>1</sup>, А.Г. Мирошниченко<sup>2</sup>, В.Ю. Перфильев<sup>1</sup>, Е.С. Куликов<sup>1</sup>, В.А. Бойков<sup>1</sup>, С.В. Нестерович<sup>1</sup>, Е.А. Антипина<sup>1</sup>, Д.Д. Лещева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

<sup>2</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить клинико-эпидемиологические особенности пациентов с инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией, в медицинских организациях г. Томска.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 108 случаев инфекций, связанных с предшествующей госпитализацией (ИСПГ), в период с января 2019 по декабрь 2022 в медицинских организациях г. Томска. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с диагнозом «Пневмония» (n=59) и «Инфекция области хирургического вмешательства» (ИОХВ) (n=49), с наличием установленной предшествующей госпитализации в течение последних 90 дней – продолжительностью не менее 5 суток для пневмоний и предшествующее оперативное вмешательство в течение последних 90 дней для ИОХВ. Оценивались клинические формы ИСПГ, индекс массы тела пациентов, тяжесть органной дисфункции (qSOFA), риск летальности (CURB-65), длительность пребывания в медицинской организации, сроки развития инфекции, сроки обращения пациентов за медицинской помощью, этиологическая структура идентифицированных патогенов.

**Результаты.** ИСПГ чаще были распространены у пациентов с нормальной и избыточной массой тела. У 18 пациентов с ИСПГ при поступлении в МО был определен высокий риск неблагоприятного исхода и развития органной дисфункции. Пациенты с пневмониями находились на койке дольше, чем пациенты с ИОХВ. Наблюдалось увеличение длительности госпитализации пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Пациентам с пневмониями чаще требовалась госпитализация в реанимационное отделение по сравнению с пациентами с ИОХВ. Медиана срока развития ИОХВ у пациентов после хирургического вмешательства составила 15,5 [8,0;28,0] дней. Пневмония развивалась у пациентов 6,0 [3,0;13,0] день после выписки из предшествующего стационара.

**Заключение.** ИСПГ схожи по клинико-эпидемиологическим характеристикам с классическими внутрибольничными инфекциями, которые выявляются у пациентов в момент текущей госпитализации

**Ключевые слова:** инфекция; внутрибольничная инфекция; предшествующая госпитализация; повторная госпитализация; пневмония; инфекция области хирургического вмешательства.

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

**Для цитирования:** Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Перфильев В.Ю., Куликов Е.С., Бойков В.А., Нестерович С.В., Антипина Е.А., Лещева Д.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):81-87. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-81-87

## Clinical and epidemiological characteristics of patients with infections associated with previous hospitalisation

D.Yu. Perfiljeva<sup>1</sup>, A.G. Miroshnichenko<sup>2</sup>, V.Yu. Perfiljev<sup>1</sup>, E.S. Kulikov<sup>1</sup>, V.A. Boykov<sup>1</sup>, S.V. Nesterovich<sup>1</sup>, E.A. Antipina<sup>1</sup>, D.D. Leshcheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the clinical and epidemiological features of patients with infections associated with previous hospitalisation (ISPH) in medical organisations in Tomsk.

**Material and methods.** A retrospective analysis of 108 ISPH cases in medical organisations of Tomsk dated January 2019 to December 2022 was carried out. The study included patients over 18 years of age with a diagnosis of pneumonia (n=59) and Surgical Site Infection (SSI) (n=49), with registered previous hospitalisation within the last 90 days lasting at least 5 days for pneumonia and a prior surgery within the last 90 days for SSI. Clinical forms of ISPH, patient body mass index, severity of organ dysfunction (qSOFA), mortality risk (CURB-65), length of stay at the medical organisation, time of infection development, terms of patients seeking medical help, etiological structure of identified pathogens were assessed.

**Results.** ISPH were more common in patients with normal and excess body mass. In 18 patients, upon admission to a medical organisation, a high risk of an unfavourable outcome and development of organ dysfunction was determined. Patients with pneumonia stayed in bed longer than those with SSI. There was an increase in the duration of hospitalisation in patients with obesity compared with patients with normal body weight. Patients with pneumonia required hospitalisation in the intensive care unit more often as compared to patients with SSI. The median time to develop SSI in patients after surgery was 15.5 [8.0;28.0] days. Pneumonia developed in patients 6.0 [3.0;13.0] days after discharge from the previous hospital.

**Conclusion.** ISPH are similar in clinical and epidemiological characteristics to classical nosocomial infections that are detected in patients at the time of current hospitalisation.

**Key words:** infection, nosocomial infection, previous hospitalisation, hospital readmissions, pneumonia, surgical site infection.

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

**Citation:** Perfileva DYu, Miroshnichenko AG, Perfilev VYu, Kulikov ES, Boykov VA, Nesterovich SV, Antipina EA, Leshcheva DD. Clinical and epidemiological characteristics of patients with infections associated with previous hospitalisation. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):81-87. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-81-87

## Введение

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) являются одним из наиболее частых осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи. ВБИ характеризуются высокими показателями заболеваемости, смертности, а также значительными экономическими затратами [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ВБИ имеет мировую тенденцию к росту [2]. Распространенность ВБИ среди госпитализированных пациентов составляет в развивающихся странах 10 %, а в развитых странах 7 % [3]. Распространенность ВБИ в Российской Федерации достигает 7,6 %, что составляет 0,7–0,8 случаев на 1000 госпитализированных ежегодно [4].

Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и инфекции дыхательных путей (ИДП) являются наиболее распространенными формами ВБИ во всем мире [5]. При этом преобладание определенной нозологической формы ВБИ зависит от профиля медицинской организации (МО), а также характеристик используемых медицинских технологий и оказываемых медицинских услуг. Важно отметить, что во внутрибольничную среду попадает большой спектр микроорганизмов. Однако только некоторые виды микроорганизмов способны формировать госпитальные штаммы и приводить к развитию эпидемической ситуации [6]. На сегодняшний день самыми проблемными госпитальными микроорганизмами являются патогены группы ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*). Данная группа патогенов отличается высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), что в свою очередь повышает риск терапевтической неудачи и неблагоприятного исхода для пациента [7].

ВБИ могут манифестировать как во время пребывания в МО, так и после выписки из нее [8]. В настоящий момент отсутствуют общепринятые установленные временные интервалы, в пределах которых могут проявляться различные формы ВБИ после выписки из МО в зависимости от этиологических агентов [9, 10]. Важным фактором риска развития ВБИ является предшествующая колонизация, в частности микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. Сообщается, что продолжительность колонизации для *K. pneumoniae*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), может достигать 320 дней, для *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы типа OXA-48 – 305 дней, а для полирезистентной *P. aeruginosa* – 321 день [11]. Зачастую пациенты с инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией (ИСПГ), не идентифицируют-

ся специалистами при поступлении в другую МО, что не позволяет своевременно назначить эффективную антимикробную терапию (АМТ) с учетом риска наличия полирезистентного возбудителя. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей пациентов с ИСПГ имеет важное значение для определения подходов к назначению эмпирической АМТ и оптимизации мероприятий инфекционного контроля. Целью исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей пациентов с инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией (ИСПГ), в медицинских организациях г. Томска.

## Материал и методы

Проведено многоцентровое описательное ретроспективное исследование на базе Клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск). Проанализировано 108 случаев ИСПГ по данным медицинских карт пациентов, получивших медицинскую помощь в стационарных условиях (форма N 003/у) в период с января 2019 по декабрь 2022. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с диагнозом «Пневмония» (n=59) и «Инфекция области хирургического вмешательства» (n=49), с наличием установленной предшествующей госпитализации в стационары города Томска в течение последних 90 дней – продолжительностью не менее 5 суток для пневмоний и предшествующее оперативное вмешательство в течение последних 90 дней для инфекций области хирургического вмешательства. Период 90 дней был выбран в связи с риском наличия антибиотикорезистентных возбудителей согласно Российским клиническим рекомендациям «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи», «Внебольничная пневмония у взрослых». Вопрос о наличии или отсутствии инфекции у пациента решался на основании стандартных эпидемиологических определений, утвержденных в МО. Среди всех пациентов 40,7 % составили женщины и 59,3 % мужчины. Медиана возраста пациентов составила 66,0 [52,0;73,5], мужчин – 65,0 [51,0;72,5], женщин – 66,5 [55,5;75,5]. Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 8819 от 25.10.2021). Условия проведенных исследований соответствовали требованиям этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследования.

Для оценки тяжести органной дисфункции у пациентов (вне ОРП) при поступлении использовалась шкала quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA). Оценивались три переменные: систолическое



артериальное давление, частота дыхания и нарушение сознания. У пациентов с пневмониями риск летальности дополнительно определяли по шкале CURB-65. Оценивались пять показателей: нарушение сознания, азот мочевины крови, частота дыхания, систолическое и диастолическое артериальное давление, возраст.

Для учета и изучения этиологической структуры выделенных патогенов применялись программы микробиологического мониторинга WHONET и AMRcloud. Забор биологического материала у пациентов производился в день поступления перед началом АБТ. Этиологически значимым считали выделение штаммов в количестве: из бронхоальвеолярного лаважа  $> 10^4$  КОЕ/мл, мокроты  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, раны  $> 10^5$  КОЕ/тампон. Чувствительность к АБП определяли диско-диффузионным методом. Учёт результатов проводился путем измерения диаметра зоны подавления роста, интерпретацию полученных результатов осуществляли на основании критериев EUCAST.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов описательной статистики в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Описательная статистика результатов исследования представлена в виде медианы (Me), интерквартильного размаха, отражающего 25% и 75% квантили. В связи с ограниченным объемом выборки, проверку статистической значимости различий значений переменных в группах наблюдения проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи критерия Фишера. Различия оценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе инфекция дыхательных путей была выявлена у 59 пациентов. При поступлении в МО пациентам данной группы был установлен диагноз J18.9 «Пневмония неуточненная». У 32 больных наблюдалась двусторонняя полисегментарная пневмония, у 10 пациентов – левосторонняя

(нижняя доля – 9 человек, верхняя доля – 1 человек), у 17 пациентов процесс локализовался с правой стороны легких (верхняя доля – 9 человек, средняя доля – 6 человек, нижняя доля – 2 человека). Медиана возраста пациентов с пневмониями составила 67,0 [59,0;76,0].

ИОХВ регистрировалась у 49 пациентов. При этом наблюдалось многообразие клинических форм проявления ИОХВ (табл. 1). Для кодирования заболевания инфекции в соответствии с МКБ-10 чаще всего использовался XII класс «Болезни кожи и подкожной клетчатки», блок L00-L08 «Инфекции кожи и подкожной клетчатки». Медиана возраста пациентов с ИОХВ составила 61,0 [45,0;70,0].

Медиана индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с ИСПГ составила 25,9 [22,8;29,7] кг/м<sup>2</sup>, мужчин – 24,8 [21,8;28,5] кг/м<sup>2</sup>, женщин – 27,9 [23,9;34,4] кг/м<sup>2</sup>. При этом медиана ИМТ среди мужчин был ниже, чем у женщин ( $p < 0,05$ ). ИСПГ чаще были распространены у пациентов с нормальной и избыточной массой тела (табл. 2).

Анализ результатов оценки тяжести органной дисфункции у пациентов по шкале qSOFA показал, что 90 пациентов с ИСПГ имели невысокий риск (менее 2 баллов) развития неблагоприятного исхода при госпитализации, в то время как у 18 пациентов был определен высокий риск (2 и более баллов) неблагоприятного исхода и развития органной дисфункции. При оценке риска в группах пациентов с различными формами инфекции, было установлено, что чаще высокий риск развития неблагоприятного исхода по шкале qSOFA был идентифицирован у пациентов с пневмониями ( $p < 0,05$ ).

При оценке риска летальности у пациентов с пневмониями по шкале CURB-65 у 22 больных риск летальности был оценен в 1,5 %, в то время как 18 больных имели риск неблагоприятного исхода 9,2 %. У 19 пациентов риск летальности составил 22,0 %. При этом чаще наибольший риск летальности по шкале CURB-65 наблюдался в возрастных группах пациентов «75-90» и «91 и старше».

Таблица 1

### Наименование диагнозов ИОХВ в соответствии с МКБ-10

Table 1

#### Name of SSI diagnoses in accordance with ICD-10

Диагноз в соответствии с МКБ-10	Количество случаев	
	n	%
L02.8 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул других локализаций	11	22
L02.2 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул туловища	8	17
L03.1 Флегмона других отделов конечностей	7	14
K65.9 Перитонит неуточненный	4	9
L03.9 Флегмона неуточненная	3	6
L03.8 Флегмона других локализаций	3	6
L03.3 Флегмона туловища	3	6
L02.4 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул конечности	3	6
L02 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул	2	4
K65.8 Другие виды перитонита	2	4
K65.0 Острый перитонит	2	4
L02.9 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул неуточненной локализации	1	2
Итого	49	100

Таблица 2

**Частота встречаемости ИСПГ в зависимости от ИМТ**

Table 2

**The incidence of infections associated with previous hospitalisation, depending on body mass index**

Масса тела	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ИСПГ, % (n)	Пневмонии, % (n)	ИОХВ, % (n)
Дефицит массы тела	<18,5	6 % (n=7)	8 % (n=5)	4 % (n=2)
Нормальная масса тела	18,5- 24,9	36 % (n=39)	39 % (n=23)	33 % (n=16)
Избыточная масса тела	25-29,9	34 % (n=37)	36 % (n=21)	33 % (n=16)
Ожирение I степени	30-34,9	11 % (n=12)	10 % (n=6)	12 % (n=6)
Ожирение II степени	35-39,9	8 % (n=9)	7 % (n=4)	10 % (n=5)
Ожирение III степени	≥40	4 % (n=4)	0 % (n=0)	8 % (n=4)
Итого		108	59	49

Таблица 3

**Сроки обращения пациентов за медицинской помощью с момента заболевания ИОХВ**

Table 3

**Terms of patients seeking medical care from the moment of SSI disease**

Клиническая форма инфекции области хирургического вмешательства	Медиана дней от момента начала заболевания до дня обращения пациента в медицинскую организацию
Абсцесс кожи, фурункул и карбункул	4,0 [1,0;7,0]
Перитонит	3,0 [1,0;8,0]
Флегмона	2,0 [0,0;3,0]

Медиана длительности пребывания пациентов с ИСПГ в стационаре составила 12,0 [9,0;16,0] койко-дней. При этом пациенты с пневмониями находились на койке дольше, чем пациенты с ИОХВ (13,0 [11,0;17,0]; 10,0 [9,0;14,0];  $p < 0,05$ ). Наблюдалось увеличение длительности госпитализации пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (13,0 [11,0;20,0]; 11,0 [9,0;15,0];  $p < 0,05$ ).

Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалась 19 пациентам с ИСПГ. При этом пациентам с пневмониями чаще требовалась медицинская помощь по профилю «анестезиология и реаниматология», чем пациентам с хирургической инфекцией ( $p < 0,05$ ). Медиана койко-дней, проведенных пациентами в ОРИТ, составила 4,5 [2,0;9,0].

Медиана срока развития ИОХВ у пациентов после хирургического вмешательства составила 15,5 [8,0;28,0] дней. У 41 пациента инфекция развивалась в течение 30 дней с момента операции, у 8 больных ИОХВ проявились после 30 дня. Максимальный срок с момента операции до манифестации инфекции у пациента составил 81 день, минимальный – 2 дня.

У больных с перитонитами первые клинические проявления наблюдались на 16,0 [8,0;21,5] сутки после оперативного вмешательства, у пациентов, госпитализированных с абсцессами, на 16,0 [8,0;28,0] сутки. Пациенты с флегмонами различных локализаций заболевали на 14,5 [11,0;34,0] день после предшествующего оперативного вмешательства.

Медиана срока развития пневмоний у пациентов составила 6,0 [3,0;13,0] дней после выписки из предшествующего стационара. У 40 больных пневмония регистрировалась до 10 дня после выписки, у 11 пациентов с 11 по 20 день, на 21 день и более после предшествующей госпитализации пневмония развивалась у 8 пациентов.

Пациенты с ИСПГ обращались в МО на 2,0 [0,0;4,0] сутки с момента начала заболевания. При этом в случаях развития пневмонии пациенты обращались за медицинской помощью на 2,0 [0,0;3,0] сутки, в то время как пациенты с ИОХВ на 3,0 [1,0;7,0] сутки. Выявлены различия в сроках обращения больных за медицинской помощью при различных формах ИОХВ, так пациенты с флегмонами быстрее обращались в МО, чем пациенты с абсцессами и перитонитами (табл. 3).

Из 108 случаев ИСПГ 13 случаев закончились летальным исходом. Из 13 летальных случаев у 8 пациентов при поступлении был идентифицирован высокий риск неблагоприятного исхода по шкале qSOFA. Медиана длительности пребывания в стационаре у данной группы пациентов составила 16,0 [9,0;35,0] суток. У пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода при госпитализации по шкале qSOFA в этиологической структуре преобладали *K. pneumoniae* (31,8 %), *P. aeruginosa* (31,8 %) и *Acinetobacter spp.* (9,1%). При анализе структуры микроорганизмов у пациентов с летальным исходом наиболее часто идентифицировались *K. pneumoniae* (23,5 %), *Acinetobacter spp.* (17,7 %) и *P. aeruginosa* (17,7 %).

При анализе этиологической структуры в зависимости от сроков развития пневмоний у пациентов с момента выписки из предшествующего стационара были выявлены некоторые различия. У пациентов с пневмониями, которая развивалась в пределах 10 дней с момента выписки, преобладали *K. pneumoniae* (38,6 %), *K. oxytoca* (17,5 %) и *P. aeruginosa* (12,3 %). Ведущими патогенами пневмоний, проявившихся с 11 по 20 день после выписки из медицинской организации, были *K. oxytoca* (30,7 %), *K. pneumoniae* (23,1 %) и *Acinetobacter spp.* (7,7 %). В более поздние сроки развития пневмоний значимыми этиологическими агентами

ми выступали *K. pneumoniae* (36,4 %), *K. oxytoca* (18,2 %) и *P. aeruginosa* (18,2 %).

У пациентов с ИОХВ ведущими этиологическими агентами при абсцессах различной локализации являлись *E. coli* (23,1 %), *S. aureus* (19,2 %) и *K. pneumoniae* (15,1 %). У пациентов с флегмонами наиболее часто идентифицировались *S. aureus* (29,4 %), *E. faecalis* (11,8 %), *P. aeruginosa* (11,8 %) и *S. epidermidis* (11,8 %). У пациентов с перитонитами частыми патогенами были *K. pneumoniae* (33,3 %), *E. coli* (22,2 %) и *K. oxytoca* (22,2 %). При анализе этиологической структуры в зависимости от сроков развития ИОХВ у пациентов после оперативного вмешательства были выявлены следующие различия. Ведущими патогенами ИОХВ, которые возникали до 10 дня с момента операции, были *K. oxytoca* (35,7 %), *K. pneumoniae* (21,4 %), *E. coli* (14,3 %) и *S. aureus* (14,3 %). У пациентов с ИОХВ, проявившихся с 11 по 20 день после оперативного вмешательства, были идентифицированы *S. aureus* (26,3 %), *E. coli* (15,8 %) и *K. pneumoniae* (15,8 %). В более поздние сроки манифестации инфекции с 21 по 30 день после операции, частыми патогенами являлись *E. coli* (36,4 %), *P. aeruginosa* (18,2 %) и *S. haemolyticus* (18,2 %). Возбудителями ИОХВ, которые развивались после 31 дня с момента предшествующей операции, были *E. faecalis* (25,0 %), *K. pneumoniae* (25,0 %) и *S. aureus* (25,0 %).

Результаты настоящего исследования показали, что ИСПГ чаще были распространены у пациентов с нормальной и избыточной массой тела, как в группе пациентов с пневмониями, так и в группе пациентов с ИОХВ. В исследовании P. Ghimire et al. 24,6 % пациентов с ИОХВ страдали ожирением, в то время как 75,4 % имели нормальную и избыточную массу тела [12]. Исследование S. Lakoh et al. также продемонстрировало, что большинство пациентов с ИОХВ (92,6 %) имели ИМТ ниже 25,0 кг/м<sup>2</sup> [13]. Похожие данные продемонстрировало отечественное исследование, в котором средний ИМТ у пациентов с глубокой ИОХВ составил 24,85±0,92 кг/м<sup>2</sup> [14].

По результатам исследования, преобладающими клиническими формами ИОХВ у пациентов были абсцессы и флегмоны. Ряд исследований демонстрируют, что поверхностная ИОХВ регистрируется у пациентов значительно чаще (73,8 %), по сравнению с глубокой ИОХВ (20,0 %) и ИОХВ органа/полости (6,2 %) [12]. При этом отмечается, что до 60,0% глубоких инфекций и инфекций органа/полости обнаруживаются у пациентов после выписки, что приводит к повторной госпитализации в МО [15].

Мы наблюдали высокий риск развития неблагоприятного исхода (qSOFA) у пациентов с пневмониями по сравнению с пациентами с ИОХВ. Риск летальности (CURB-65) был оценен в 1,5 %, 9,2 % и 22,0 % у 22, 18 и 19 пациентов с пневмониями соответственно. Полученные данные согласуются с результатами трехлетнего проспективного обсервационного исследования в Испании, целью которого было дать эпидемиологическую характеристику пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи (n=258) [16]. В соответствии

со шкалой CURB-65 риск летальности 1,5 %, 9,2 % и 22,0 % наблюдался у 33,1 %, 32,7 % и 34,3 % пациентов соответственно. Следует отметить, что пациенты с пневмониями находились на койке в среднем 15,6±1,3 суток, тогда как пациенты с ИОХВ 11,8±1,2 суток. Наши данные согласуются с исследованием Stewart S. и соавт., в результате которого длительность пребывания пациентов с внутрибольничными пневмониями составила 16,3 дня, в то время как для пациентов с ИОХВ 9,8 дней [17]. По данным многоцентрового исследования в Испании, средняя длительность пребывания пациентов с пневмонией, связанной с оказанием медицинской помощи, составила 10,9±8,38 дней. При этом выявлены особенности сроков пребывания в зависимости от выделенного этиологического агента. Так пациенты с пневмонией, ассоциированной с метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), находились в стационаре в среднем 22,1±16,3 дня, *E. Coli* и *K. pneumoniae* – 13,2±10,6 дней [16].

В нашем исследовании большинство случаев ИОХВ (41 из 49 случаев) развивалось в течение 30 дней с момента предшествующего оперативного вмешательства. Raouf M. и соавт. отмечают, что 61,4 % ИОХВ развивается после выписки из МО. По данным исследования, самые ранние ИОХВ были выявлены у пациентов на 3 день после оперативного вмешательства, самые поздние на 29 день соответственно [18]. Похожие данные демонстрирует многоцентровое исследование, проведенное в Саудовской Аравии. Только 30,5 % случаев ИОХВ диагностировались у пациентов до выписки из МО [19]. В российском исследовании, целью которого было изучить факторы риска развития глубокой ИОХВ после операций на позвоночнике, среднее время от операции до регистрации инфекционного осложнения составило 13,5 дней – с минимумом 6 дней и максимумом 143 дня [14].

В нашем исследовании большинство случаев пневмоний развивалось у пациентов до 10 дня после выписки из предшествующего стационара. По результатам ретроспективного исследования, проведенного в Пакистане, пневмония была самой частой регистрируемой нозологической формой ИСПГ. В течение первых 7 дней после выписки инфекция развивалась у 73,0 % пациентов, с 8 по 30 день у 27,0 % пациентов соответственно [20].

В нашем исследовании пневмонии были ассоциированы с грамотрицательными бактериями (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*). Следует отметить, что выделенные возбудители относятся к группе ESKAPE-патогенов и являются частыми этиологическими агентами внутрибольничных пневмоний [21]. ИОХВ чаще были вызваны *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. Полученные данные согласуются с результатами аналогичного многоцентрового исследования в Саудовской Аравии, в результате которого наиболее частыми возбудителями ИОХВ были *S. aureus* (22,8 %), *P. aeruginosa* (20,1 %), *Klebsiella spp.* (12,2 %) и *E. coli* (12,2 %) [19]. Наши данные также согласуются с ре-



зультатами российского исследования по изучению этиологической структуры ИОХВ, которые продемонстрировали, что лидирующими микроорганизмами в этиологии ИОХВ среди грамотрицательной группы бактерий являются *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, в группе грамположительных микроорганизмов преобладающими патогенами являются *S. aureus* и *E. faecalis* [22].

### Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что ИСПГ схожи по клинико-эпидемиологическим характеристикам с классическими ВБИ, которые выявляются у пациентов в момент текущей госпитализации. Данная особенность предопределяет необходимость в разработке новых подходов, направленных на выявление ИСПГ с учетом возможных временных сроков развития, а также определения тактики назначения АМТ с учетом вероятных этиологических агентов.

### Литература / References

1. Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, Niu LN. Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Advanced Science*. 2020;7(1): DOI: 10.1002/advs.201901872
2. Mateescu MC, Grigorescu S, Socea B, Bloanca V, Grigorescu OD. Contribution to the Personalized Management of the Nosocomial Infections: A New Paradigm Regarding the Influence of the Community Microbial Environment on the Incidence of the Healthcare-Associated Infections (HAI) in Emergency Hospital Surgical Departments. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(2):210. DOI: 10.3390/jpm13020210
3. Larizgoitia I, Bouesseau MC, Kelley E. WHO efforts to promote reporting of adverse events and global learning. *Journal of Public Health Research*. 2013;2(3):168-174.
4. Яковлев СВ, Суворова МП, Белобородов ВБ, Басин ЕЕ, Елисеева ЕВ., Ковеленов СВ., Портнягина УС, Рог АА, Руднов ВА, Барканова ОН. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИ-НИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(5-6):32-42. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, Basin EE, Eliseev EV, Kovelonov SV, Portyagina US, Rog AA, Rudnov VA, Barkanova ON. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(5-6):32-42. (In Russian)]
5. Alemu AY, Endalamaw A, Bayih WA. The burden of healthcare-associated infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and Health*. 2020;48(1):1-11. DOI: 1186/s41182-020-00263-2
6. Бондаренко АП, Шмыленко ВА, Троценко ОЕ, Зайцева ТА. Некоторые аспекты развития эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы). *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2019;(36):92-97. [Bondarenko AP, Shmilenko VA, Trotsenko OE, Zaitseva TA. Some aspects of epidemic process of health care-associated infections (literature review). *Dalnevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2019;(36):92-97. (In Russian)]
7. De Oliveira DM, Forde BM, Kidd TJ, Harris PN, Schembri MA, Beatson SA, Walker MJ. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(3): e00181-19. DOI: 10.1128/CMR.00181-19
8. Liu X, Long Y, Greenhalgh C, Steeg S, Wilkinson J, Li H, Spencer A. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with healthcare-associated infections among hospitalised patients in Chinese general hospitals from 2001 to 2022. *Journal of Hospital Infection*. 2023;(135):37-49. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.02.013
9. Erdem I, Yildirim I, Safak B, Karaali R, Erdal B, Ardic E, Arar C. A 5-year surveillance of healthcare-associated infections in a university hospital: A retrospective analysis. *SAGE Open Medicine*. 2022;10: 1-7. DOI:10.1177/20503121221091789
10. Huerta-Gutiérrez R, Braga L, Camacho-Ortiz A, Díaz-Ponce H, García-Mollinedo L, Guzmán-Blanco M, Wiltgen D. One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;86:157-166. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.016
11. Herrera S, Torralbo B, Herranz S, Bernal-Maurandi J, Rubio E, Pitart C, Martinez JA. Carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: duration and risk factors. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2023;42(5):631-638.
12. Ghimire P, Shrestha BB, Karki OB, Timilsina B, Neupane A, Bhandari A. Postoperative Surgical Site Infections in the Department of General Surgery of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2022;60:249.
13. Lakoh S, Yi L, Sevalie S, Guo X, Adekanmbi O, Smalle IO, Firima E. Incidence and risk factors of surgical site infections and related antibiotic resistance in Freetown, Sierra Leone: a prospective cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2022;11(1):1-12. DOI: 1186/s13756-022-01078-y
14. Смекалёнков ОА, Пташников ДА, Божкова СА, Михайлов ДА, Масевнин СВ, Заборовский НС, Лапаева ОА. Факторы риска развития глубокой инфекции области хирургического вмешательства после операций на позвоночнике. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):19-225. [Smekalenkov OA, Ptashnikov DA, Bozhkova SA, Mikhailov DA, Masevnin SV, Zaborovskii NS. Risk factors for deep infection in the surgical site after spinal operations. *Geniy ortopedii*. 2019;25(2):19-25. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-219-225. (In Russian)]
15. Ruan X, Fu S, Storlie CB, Mathis KL, Larson DW, Liu H. Real-time risk prediction of colorectal surgery-related post-surgical complications using GRU-D model. *Journal of Biomedical Informatics*. 2022;135:104202. DOI: 10.1016/j.jbi.2022.104202
16. De las Revillas FA, Sousa D, Ardanuy C, García-Vidal C, Montejo M, Rodríguez-Álvarez R, Fariñas MC. Healthcare-associated pneumonia: a prospective study in Spain. *Revista Española de Quimioterapia*. 2020;33(5):358. DOI: 10.37201/req/067.2020

17. Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, Haahr L, Manoukian S, Reilly J. Impact of healthcare-associated infection on length of stay. *Journal of Hospital Infection*. 2021;(114):23-31. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.02.026

18. Raouf M, Ghazal T, Kassem M, Agamya A, Amer A. Surveillance of surgical-site infections and antimicrobial resistance patterns in a tertiary hospital in Alexandria, Egypt. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020;14(3):277-283. DOI: 10.3855/jidc.12124

19. El-Saed A, Balkhy NH, Alshamrani MM, Aljohani S, Alsaedi A, Al Nasser W, Alzahrani M. High contribution and impact of resistant gram negative pathogens causing surgical site infections at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia, 2007–2016. *BMC infectious diseases*. 20:1-9. DOI: 10.1186/s12879-020-4939-6

20. Fatima S, Shamim S, Raffat S, Tariq M. Hospital readmissions in Internal Medicine Specialty: Frequency, associated factors and outcomes. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2021;37(7):2008. DOI: 10.12669/pjms.37.7.3575

21. Локоткова АИ, Шляпченкова ТЮ, Мамкеев ЭХ, Абасева ИС, Лопушов ДВ. Анализ этиологической структуры нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких. *Медицинский альманах*. 2019;3-4(60):86-88. [Lokotkova AI, Shlyapchenkova TYU, Mamkeev EK, Abaseva IS, Lopushov DV. Analysis of the etiological structure of nosocomial pneumonia associated with artificial lung ventilation. *Medicinskij Al'manah*. 2019;3-4(60):86-88. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-86-88. (In Russian)]

22. Довнар РИ, Некрашевич ТВ, Еводик НВ, Миронь АВ. Особенности микробиологического спектра современной хирургической инфекции. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;62-65. [Dovnar RI, Nekrashevich TV, Evodik NV, Miron AV. Osobennosti mikrobiologicheskogo spektra sovremennoy khirurgicheskoy infektsii. *Aktualnyye problemy meditsiny*. 2022;62-65. (In Russian)]

### Сведения об авторах

Перфильева Дарья Юрьевна, аспирант, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: perfileva.dy@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>  
Мирошниченко Александр Геннадьевич, д.м.н., доцент, Южно-Уральский государственный

медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7 (351) 232-73-71; e-mail: ag.miro@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4035-8341>

Перфильев Вячеслав Юрьевич, к.м.н., Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: p.v.yu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6958-6423>

Куликов Евгений Сергеевич, д.м.н., доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: kulikov.es@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

Бойков Вадим Андреевич, д.м.н., доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: boykov85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7532-7102>

Нестерович Софья Владимировна, к.м.н., Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: snesterovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>

Антипина Екатерина Анатольевна, студент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: katya.19.09.01@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-7017-5412>

Лещева Диана Дмитриевна, студент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(382) 290-98-23; e-mail: dianashcheva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5292-826X>

### Author information

Daria Yu. Perfileva, graduate student, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: perfileva.dy@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>

Alexander G. Miroshnichenko, Dr.Med.Sci., Associate Professor, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(391)2644788; e-mail: ag.miro@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4035-8341>

Vyacheslav Yu. Perfilev, Cand. Med. Sci., Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: p.v.yu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6958-6423>

Eygeny S. Kulikov, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: kulikov.es@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

Vadim A. Boykov, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: boykov85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7532-7102>

Sofia V. Nesterovich, Cand. Med. Sci., Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: snesterovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>

Ekaterina A. Antipina, student, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: katya.19.09.01@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-7017-5412>

Diana D. Leshcheva, student, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382) 2909823; e-mail: dianashcheva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5292-826X>

Дата поступления: 26.06.2023

Дата рецензирования: 02.09.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 26 June 2022

Revision Received 02 September 2023

Accepted 28 September 2023

## The RS7314935 (117718837 g>a) is biomarker of arterial hypertension and tension-type headache phenotype

M. M. Petrova<sup>1</sup>, P. A. Reznichenko<sup>1</sup>, P. V. Alyabyeva<sup>1</sup>, I. V. Romanova<sup>1</sup>, R. F. Nasyrova<sup>2</sup>, N. A. Shnyder<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Shared Core Facilities Molecular and Cell Technologies, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 660022 Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, 192019 Saint Petersburg, Russian Federation

**The aim of the research.** The purpose of the study was to investigate the association of alleles (G>A) and genotypes (GG, GA, AA) carriage of SNP rs7314935 of the NOS1 gene with the «AH+TTH» phenotype development in middle-aged adults.

**Material and methods.** There was open, observational, cross-sectional, case-control study. Study period is October 2020 – July 2022. Study location is Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU). We included in the study: residents of the Krasnoyarsk (industrial city of the Siberia); Caucasians; persons of average (from 45 to 65 years) age; compliance with the protocol of the research; have a signed informed consent form to participate in the study. We exclude from the study: residents of other regions and members of small ethnic Siberian groups; Asians; age up to 45 years and over 65 years; comorbid somatic diseases (cognitive disorders; acute infectious process; diabetes and chronic kidney disease; chronic heart failure; other primary headaches (except TTH); secondary headaches); low compliance; refusal to sign the informed consent form for participation in the study. The sample was 91 complex observed participants: group 1 (hypertensive patients) – 60 patients; group 2 (control) – 31 healthy volunteers. Group 1 was divided into two subgroups: main subgroup – «AH+TTH» (30 patients) and comparable subgroup – AH without headache (30 patients). Venous blood was taken on an empty stomach for each participant. Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) was isolated from leukocyte suspension according to the standard protocol [23]. The determination of the carriage of polymorphic allelic variants of rs7314935 of the NOS1 gene was carried out using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), on the apparatus Rotor-Gene 6000 (Australia) using TaqMan allelic discrimination technology and commercially available fluorescent probes (primers) developed by Applied Biosystems (USA).

**Results.** There were not statistically significant differences ( $p>0,05$ ) between groups 1 and 2 in average age and gender distribution. The main (AH+TTH) and comparable (AH without headache) subgroups were comparable ( $p>0,05$ ) by course and lasting of AH anamnesis, and average age of AH onset. The onset age of AH was slightly higher than the onset age of TTH. There were 4 main triggers for elevation of BP in patients with AH (group 1). Three triggers did not significantly differ ( $p>0,05$ ) in main subgroup (AH+TTH) and comparable (AH without headache) subgroups: emotional and physical overload, and also sleep problems (sleep deprivation, lack of sleep, oversleeping). But headache episodes themselves were statistically significant trigger for elevation of BP in patients of main subgroup (AH+TTH) compared subgroup of hypertensive patients without headache ( $p=0,002$ ).

**Conclusion.** Our study was shown that the heterozygous genotype GA of rs7314935 of the NOS1 gene may be new genetic biomarker of «AH+TTH» phenotype developing in Caucasian hypertensive patients from East Siberia.

**Key words:** arterial hypertension; tension-type headache; genetic biomarker; nNOS; NOS1 gene; rs7314935.

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

**Citation:** Petrova MM, Reznichenko PA, Alyabyeva PV, Romanova IV, Nasyrova RF, Shnyder NA. The RS7314935 (117718837 g>a) is biomarker of arterial hypertension and tension-type headache phenotype. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):88-94. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-88-94

### Introduction

Arterial hypertension (AH) is a syndrome of clinically increased blood pressure (BP) in patients with essential AH and symptomatic AH above the normal value (systolic BP – more than 140 mmHg and diastolic BP – more than 90 mmHg). These values were associated with high cardiovascular risk in epidemiological randomised controlled studies which, in result, have demonstrated the feasibility and benefit of hypotensive treatment [1].

Tension-type headache (TTH) is one of the most common forms of primary headache, manifested by bilateral pressing or constricting headache of mild or moderate intensity lasting from 30 minutes to several days. Headache in TTH patients does not increase with normal physical activity and is not accompanied by nausea, but there may be an appetite decrease, photo- or phonophobia [2].

The prevalence of AH covers from 30% to 45% of the adult Russian population. Hypertension patients older than 60 years are more 60% of the population [3]. According to epidemiological studies, the prevalence of TTH also varies from 30% to 75% in the world and in Russia [4]. Every year, there is a tendency for the rising prevalence of

these diseases, probably due the sociological and climatic problems of the society.

AH and TTH are often comorbid conditions. The clinical phenotype or overlap syndrome «AH+TTH» is a common problem for physicians, cardiologists and neurologists. The nature of pathophysiological and clinical relationship between AH and TTH is a very relevant problem, although poorly understood [5].

Among the variety of biologically active substances produced by the endothelium, the most important one is nitric oxide (NO). It is known that NO plays a role in adaptation of the vascular system to various metabolic changes. Normally, this molecule is constantly released to keep blood vessels in dilation. NO is formed due to the action of NO-synthase (NOS) through oxidation of the guanidine nitrogen atom in L-arginine under the influence of catalytic reactions of the calmodulin-dependent isoform of the NOS enzyme [6]. Due to various pathological changes in blood vessels, the ability of endothelial cells to release this relaxing factor decreases, which leads to endothelial dysfunction [7]. Endothelial dysfunction is in turn one of the main links in AH pathogenesis [8].



The modern theory of TTH pathogenesis is that neurobiological and vascular component is one of the main its mechanisms. There is a disturbance between the arterial and venous circulatory system. When the venous outflow is impaired, the venous sinuses overflow, which leads to irritation of the trigeminal nerve [9]. NO is also responsible for neuro- and neuromuscular transmission. Thus, muscle spasm (in TTH with tension of pericranial muscles) leads to venous stagnation and endothelial dysfunction [10].

Therefore, the pathogenetic mechanism common to AH and TTH is endothelial dysfunction due to the distur-

bance of NO synthesis, which explains the new hypothesis of the «AH+TTH» phenotype development [11].

There are three isoforms of NOS: neuronal (nNOS), inducible (iNOS) and endothelial (eNOS) [11]. Functional activity of these isoforms of NOS depends on the major (wild type) and minor alleles of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *NOS1*, *NOS2*, and *NOS3* genes [12]. As is known, eNOS is mainly expressed in cells of vascular walls. It is the main regulator of BP through its influence on vasodilation. And nNOS, in turn, is mainly expressed in the brain. However, nNOS is also expressed in cells of the skeletal muscle [13] and in endothelial cells, cardiomyocytes, thus nNOS is

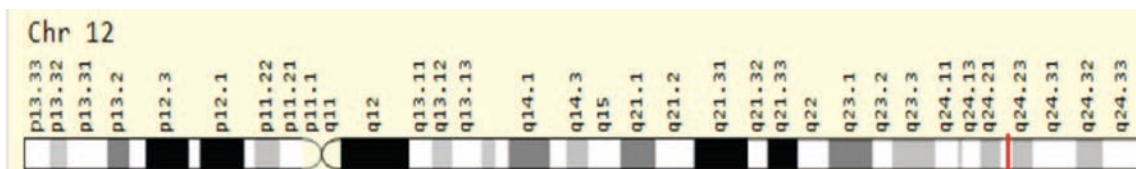


Figure 1. NOS1 gene chromosome localization (in human) [15].

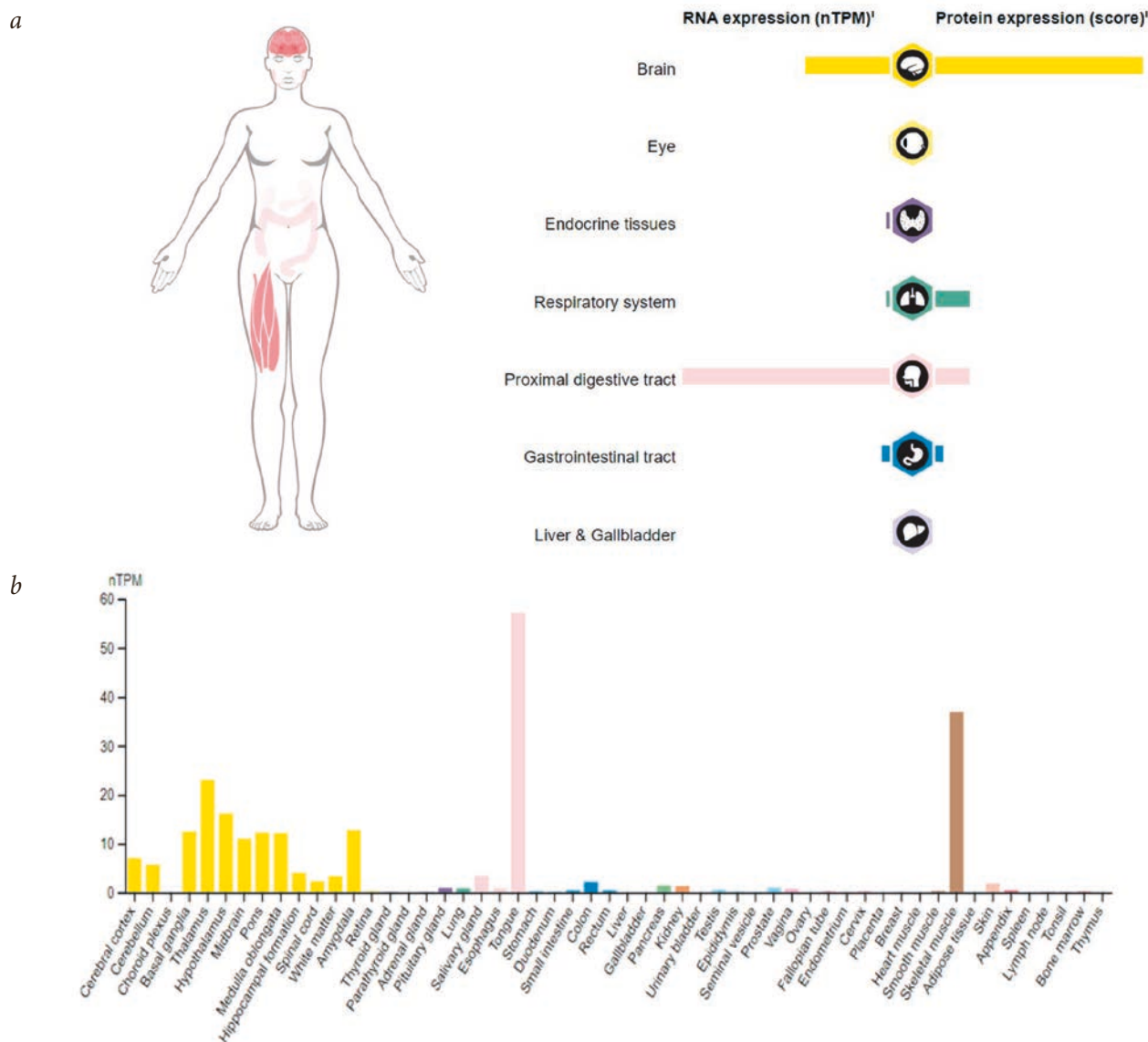


Figure 2. Expression levels of nNOS in the human body (a) and tissues (b) [18].

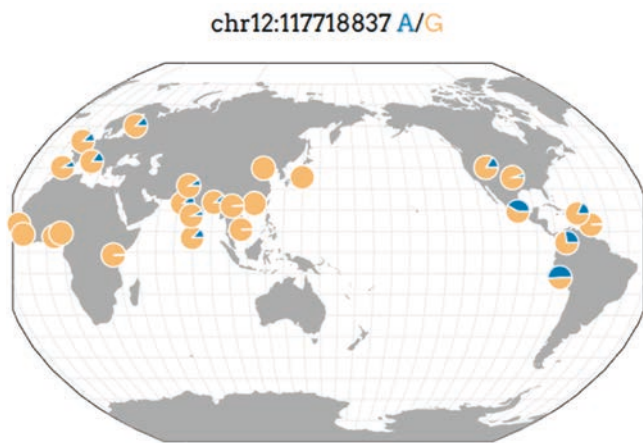


Figure 3. Geography of genetic variant rs7314935 of the NOS1 gene in the world [19].

also important in vascular tone regulation (control of vasodilation) [14]. Therefore, nNOS may be an important biomarker for the «AH+TTH» phenotype development.

The NOS1 gene encoding nNOS is localised on the long arm of chromosome 12 – on 12q24 (see Figure 1) [15, 16]. Low-functional SNP rs7314935 (position: 12:117718837 (GRCh37), NC\_000012.12:117281031:G:A) of the NOS1 gene, leading to replacement of guanine with adenine – intron variant – can lead to a decrease in the functional activity of nNOS, the absence of the expected physiological synthesis of NO in the brain, blood vessels and skeletal muscles (see Figure 2) [17, 18]. The carriage of major and minor alleles of this SNP in the Caucasian population from Siberia (Russia) is shown in Figure 3 [19].

The purpose of the study was to investigate the association of alleles (G>A) and genotypes (GG, GA, AA) carriage of SNP rs7314935 of the NOS1 gene with the «AH+TTH» phenotype development in middle-aged adults.

The stages of the study were: 1) scientific search; 2) sampling; 3) molecular genetic testing; 4) statistical processing.

At first, we studied the aetiology, pathogenesis and clinical picture of TTH. Then we identified the main triggers for elevation of BP, and for episode of TTH in patients with AH. The scientific literature analysis has shown the relationship between nitric oxide dysfunction and endothelial dysfunction. We have studied the functions of the NOS1 gene, and identified SNPs of this gene potentially associated with the risk of developing the phenotype.

We observed and examined patients with AH. And then randomise them into subgroups of a clinical «AH+TTH» phenotype and AH without headache. A control group of healthy volunteers was recruited. After that, there was creation of a database for study participants and the results were processed.

Finally, we analysed the carriage of major (G, guanine) and minor (A, adenine) alleles, as well as GG (guanine / guanine), GA (guanine / adenine), AA (adenine / adenine) genotypes in the main group, the comparison group and the control group; assessed the risks of developing AH and the «AH+TTH» phenotype as compared with the control group.

**Material and methods**

There was open, observational, cross-sectional, case-control study. Study period is October 2020 – July 2022. The research site was Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU). Table 1 presents the general information about the research.

The informed consent for the participation in this study was received from all patients and healthy volunteers. All participants were not rewarded for participating.

The study included: residents of Krasnoyarsk (an industrial city in Siberia); Caucasians; persons of middle (from 45 to 65 years) age; compliance with the protocol of the re-

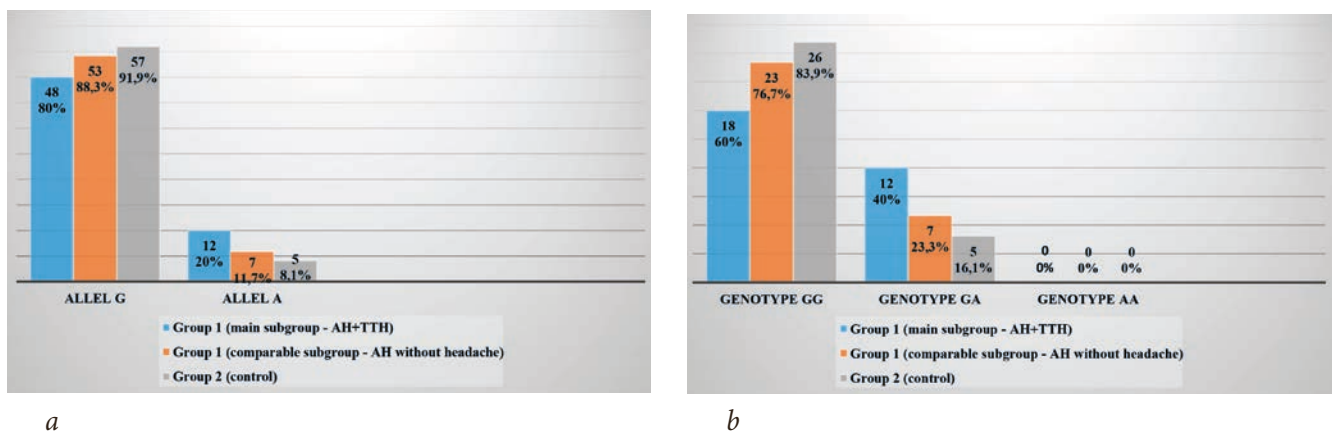


Figure 4. The frequencies of rs7314935 alleles (a) and genotypes (b) in sample.

Table 1

**Study characteristics**

Document	Number	Date
Positive decision of the local ethics committee of the KrasSMU	101/2020	31.10.2020
Rector's order of the KrasSMU grant to support the young scientists research	462-base	12.01.2021
Registration card of research «Clinical and genetic predictors of the tension-type headache and arterial hypertension phenotype»	122030300108-6	03.03.2022

Note: KrasSMU – V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

search; have a signed informed consent form to participate in the study. The subjects excluded from the study were residents of other regions and members of small ethnic Siberian groups; Asians; age up to 45 years and over 65 years; comorbid somatic diseases (cognitive disorders; acute infectious process; diabetes and chronic kidney disease; chronic heart failure; other primary headaches (except TTH); secondary headaches); low compliance; refusal to sign the informed consent form for participation in the study.

The sample was 91 complex observed participants: group 1 (hypertension patients) – 60 patients; group 2 (control) – 31 healthy volunteers. Group 1 was divided into two subgroups: the main subgroup – «AH+TTH» (30 patients) and the comparison subgroup – AH without headache (30 patients). When diagnosing AH, the cardiologist used the criteria of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (2018) [20] and the criteria of the Russian Society of Cardiology (2020) [21]. When diagnosing TTH, the neurologist used the criteria of the International Classification of Headache Disorders (2018) [22].

Venous blood was sampled from fasted patients. Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) was isolated from leukocyte suspension according to the standard protocol [23]. The determination of the carriage of polymorphic allelic variants of rs7314935 of the *NOS1* gene was carried out using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), on the Rotor-Gene 6000 apparatus (Australia) using TaqMan allelic discrimination technology and commercially available fluorescent probes (primers) developed by Applied Biosystems (USA).

Results were classed in data base in program Excel (version 14; USA) and analysed in statistical program SPSS (version 22; USA) and MedStatistic online calculator available at <https://medstatistic.ru/>. The distribution of genotypes of rs7314935 was checked for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium. Pairwise comparison of allele and genotype frequencies was performed using the chi-square test ( $\chi^2$ ). If the expected frequencies were less than 5, then Fisher's exact test was used. Significance level was  $p < 0.05$ . The risk of «AH+TTH» phenotype development, as well as AH, was assessed in odds ratio with 95% confidence interval (OR, 95% CI).

## Results and discussion

Table 2 presents the general information about the study participants.

There were no statistically significantly differences ( $p > 0.05$ ) between groups 1 and 2 in average age and gender distribution. The main (AH+TTH) and comparison (AH without headache) subgroups were comparable ( $p > 0.05$ ) by course and lasting of AH anamnesis, and average age of AH onset. The onset age of AH was slightly higher than the onset age of TTH.

Classical risk factors for AH and TTH have been studied (smoker status, alcohol consumption, body mass index, level of physical activity). Statistically significant differences were obtained for the low physical activity ( $p = 0.034$ ) and obesity of the second ( $p = 0.039$ ) and third ( $p = 0.049$ ) degrees.

There were 4 main triggers for elevation of BP in patients with AH (group 1). Three triggers did not significantly differ ( $p > 0.05$ ) in the main subgroup (AH+TTH) and comparison (AH without headache) subgroups: emotional and physical overload, as well as sleep problems (sleep deprivation, lack of sleep, oversleeping). However, headache episodes on their own were a statistically significant trigger for elevation of BP in patients of the main subgroup (AH+TTH) compared to the subgroup of hypertensive patients without headache ( $p = 0.002$ ).

The carriage of rs7314935 alleles and genotypes in the studied sample was compliant with the Hardy-Weinberg Equilibrium law in all observation groups. The analysis is presented in table 3.

The frequencies of rs7314935 alleles and genotypes are presented in Figure 2.

There were no statistically significant differences (see Figure 2, Table 4) in alleles frequency ( $p = 0.142$ ) and genotype distribution ( $p = 0.111$ ) in comparing all patients with AH ( $n = 60$ ) regardless of the presence of comorbid headache: group 1 (main subgroup – AH+TTH) and group 1 (comparable subgroup – AH without headache) versus group 2 (control). Similar results were obtained in comparing group 1 (comparable subgroup – AH without headache) to group 2 (control): both in the analysis of allele frequencies ( $p = 0.504$ ) and genotype distribution ( $p = 0.479$ ).

Table 2

### Participants' characteristics

General characteristics	Group 1 (main subgroup - AH+TTH)	Group 1 (comparable subgroup - AH without headache)	Group 2 (control)
Age of the study participants, years (Mean + standard deviation)	52.7 + 5.7	53.6 + 7.1	5.7 + 6.7
Female (%)	73.3	60.0	51.6
Male (%)	26.7	40.0	48.4
Duration of AH (anamnesis), years (Mean + standard deviation)	12.4 + 12.4	15.8 + 9.9	-
Age of AH onset, years (Mean + standard deviation)	40.6 + 11.7	37.8 + 11.5	-
Duration of TTH (anamnesis), years (Mean + standard deviation)	15.3 + 11.2	-	-
Age of TTH onset, years (Mean + standard deviation)	37.5 + 10.4	-	-

Note: AH – arterial hypertension; TTH – tension-type headache.



Table 3

**The Hardy-Weinberg equilibrium**

Group	Genotype	Participants	Hardy-Weinberg Equilibrium	X <sup>2</sup>	p
Group 1 (main subgroup – AH+TTH) n1=30	GG	18 (60%)	19.2	1.875	0.39
	GA	12 (40%)	9.6		
	AA	0 (0%)	1.2		
Group 1 (comparable subgroup – AH without headache) n2=30	GG	23 (76.7%)	23.41	0.523	0.77
	GA	7 (23.3%)	6.183		
	AA	0 (0%)	0.408		
Group 2 (control) n3=31	GG	26 (83.9%)	26.2	0.238	0.89
	GA	5 (16.1%)	4.596		
	AA	0	0.202		

Note: AH – arterial hypertension; TTH – tension-type headache. The genotype homozygous for the recessive allele (AA) was not found in the study sample.

Table 4

**Odds Ratio of phenotype depending on allelic and genotype variants of rs7314935**

Alleles, genotypes	$\chi^2$	p	Odds ratio	95% confidential interval
Group 1 (all hypertensive patients) / Group 2 (control)				
G	2.155	0.142	0.47	0.17–1.32
A			2.15	0.76–6.05
GG	2.541	0.111	0.42	0.14–1.25
GA			2.41	0.8–7.25
AA			-	-
Group 1 (main subgroup – AH+TTH) / Group 2 (control)				
G	3.622	0.057	0.35	0.12–1.067
A			2.85	0.94–8.66
GG	4.322	0.038*	0.61	0.09–0.96
GA			3.47	1.04–11.56
AA			-	-
Group 1 (comparable subgroup – AH without headache) / Group 2 (control)				
G	0.446	0.504	0.66	0.2–2.22
A			1.51	0.45–5.03
GG	0.501	0.479	0.63	0.18–2.27
GA			1.58	0.44–5.68
AA			-	-
Group 1 (main subgroup – AH+TTH) / Group 1 (comparable subgroup – AH without headache)				
G	1.563	0.211	0.53	0.19–1.45
A			1.89	0.69–5.2
GG	1.926	0.165	0.46	0.15–1.4
GA			2.19	0.72–6.7
AA			-	-

Note: AH – arterial hypertension; TTH – tension-type headache. The genotype homozygous for the recessive allele (AA) was not found in the study sample.

At the same time, significant differences in frequencies of rs7314935 alleles and genotype were shown in comparing group 1 (main subgroup – AH+TTH) versus group 2 (control) (see Figure 2, table 4). Thus, in comparing allele frequencies (see Figure 2(a), table 4), the differences tended to the level of significance ( $p=0.057$ ). The minor allele A was 2.47 times more common in group 1 (main subgroup – AH+TTH) compared with group 2 (control): 20.0% versus 8.1%. In comparing genotype frequencies (see Figure 2(b), table 4), the difference reached statistical significance ( $p=0.038$ ). The heterozygous genotype GA was 2.48 times more common in group 1 (main subgroup – AH+TTH) compared with group 2 (control): 40.0% versus 16.1%.

The GA genotype was associated with a triple risk of the «AH+TTH» phenotype development compared

with group 2 (control): (OR=3.47 [95% CI: 1.04–11.56],  $p=0.038$ ). However, the heterozygous genotype rs7314935 did not significantly affect the risk of AH development (OR=2.541 [95% CI: 0.8–7.25],  $p=0.111$ ) in the Caucasian Siberian population.

Patients with clinical phenotypes may have two and more diseases. Thus, clinical phenotypes are very diverse and heterogeneous because there are many possible relationships between different diagnoses, as well as their clinical and genetic features. A phenotype is a condition in which a patient has signs of at least two diseases that have a common clinical picture and pathophysiology. Since TTH and headache in AH (headache associated with homeostasis disorders) have such common features, the probability of diagnostic difficulties is very high and the frequency of this phenotype development in the clinical

practice of neurologists and therapists is also very high. In addition, we previously demonstrated the role of NO and nNOS in this condition [12, 23].

So, nNOS is expressed in the cerebrovascular system, cardiovascular system and skeletal muscles (see Figure 2) [18] and, in addition to NO, generates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [24]. In general, the complex two-domain structure of nNOS has a deep correlation with cardiovascular and cerebrovascular disorders [7]. It is assumed that nNOS contributes to the control of blood pressure, cerebral blood flow and tone of pericranial skeletal muscles in healthy subjects [23]. In addition, there are hypotheses that nNOS can contribute to the control of vascular and pericranial skeletal muscle relaxation in patients with AH and TTH undergoing medication [23]. Selective blockade of nNOS can reduce the degree of vasorelaxation and muscle relaxation. However, this inhibitory effect is higher in patients with controlled AH. It is interesting that the expression of nNOS is higher in pharm-controlled hypertensive patients than in patients with uncontrolled AH and normotensive patients [24].

It is also known that the expression level of nNOS is genetically predetermined. The *NOS1* gene encoding nNOS is located on chromosome 12 in humans (see Figure 1) [15, 16]. Mutations and SNPs in the *NOS1* gene can significantly alter the expression of this enzyme and the production of NO, both in clinically healthy individuals and in patients with AH+TTH. Transcript variants (difference in 5'UTR) for *NOS1* gene are described but poorly studied. In addition, alternatively spliced transcript variants have been found for this gene [25].

We analysed the scientific literature describing rs7314935 (117718837 G>A) as a genetic biomarker of AH and primary headache (including TTH). Papers aimed at finding the association of rs7314935 with the phenotype were not found.

Most of the associative genetic studies of rs7314935 with primary headaches were carried out on the example of patients with migraine, which has pathogenetic mechanisms different from TTH. Thus, no associations of this SNP with a high risk of developing migraine were found in Japanese (Ishii M. et al. (2014) [26]) and Spanish (García-Martín E. et al. (2019) [27]) populations. According to our analysis, the role of rs7314935 as a genetic biomarker of TTH has not been previously studied. In addition, rs7314935 of the *NOS1* gene has been studied as a genetic biomarker of the AH. Thus, Levinsson A. et al. (2014) showed on the example of the Swedish population that the carriage of the homozygous recessive genotype AA rs7314935 increases this risk (OR=2.15; 95% CI 1.06–4.37, p=0.03) [28].

### Conclusion

Our study was shown that the heterozygous genotype GA of rs7314935 of the *NOS1* gene may be new genetic biomarker of «AH+TTH» phenotype developing in Caucasian hypertensive patients from East Siberia.

### References

1. Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines 2022. (In Russian). Accessed July 01, 2023. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2)
2. Russian Society of Neurologists. Russian Headache Society. Tension-type headache (TTH) in adults: Clinical guidelines 2021. (In Russian). Accessed July 01, 2023. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/162\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/162_2)
3. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet (London, England)*. 2021;398(10304):957-80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
4. Al Jumah M, Al Khathaami AM, Kojan S, Hussain M, Thomas H, Steiner TJ. The prevalence of primary headache disorders in Saudi Arabia: a cross-sectional population-based study. *The Journal of Headache And Pain*. 2020;21(1):11. DOI: 10.1186/s10194-020-1081-1
5. Токар' ОО, Жмеренецкий КВ, Заднепровская ВВ, Неврычева ЕВ. Оценка экстракраниального и интракраниального артериального кровообращения у пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020;(1):28-36. [Tokar' OO, Zhmereneckij KV, Zadneprovskaya VV, Nevrycheva EV. Evaluation of extracranial and intracranial arterial blood flow in young patients with arterial hypertension associated with migraine or tension-type headache. *Far Eastern Medical Journal (Dal'nevostochnyj Medicinskij Zhurnal)*. 2020;(1):28-36. (In Russian)]. DOI:10.35177/1994-5191-2020-1-28-36
6. Rajapakse NW, Giam B, Kuruppu S, Head GA, Kaye DM. Impaired L-arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension. *Clinical Science (London, England:1979)*. 2019;133(20):2061-2067. DOI:10.1042/cs20190851
7. Kurkin DV, Abrosimova EE, Bakulin DA, Kovalev NS, Dubrovina MA, Borisov AV, Strygin AV, Morkovin EI, Tyurenkov IN. Activity modulation of various nitric oxide synthases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacology & Pharmacology*. 2022;10(2):130-153. (In Russian). DOI:10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153
8. Morozova NI, Mulerova TA, Tsygankova DP, Indukaeva EV, Bazdyrev ED, Nahratova OV, Ogarkov MYu. Factors predisposing to carotid atherosclerosis progression in patients with arterial hypertension. *Siberian Medical Review*. (In Russian). 2022;(1):37-44. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-37-44
9. Steel SJ, Robertson CE, Whealy MA. Current Understanding of the Pathophysiology and Approach to Tension-Type Headache. *Current Neurology And Neuroscience Reports*. 2021;21(10):56. DOI:10.1007/s11910-021-01138-7
10. de Heus RAA, Reumers SFI, van der Have A, Tumelaire M, Tully PJ, Claassen JAHR. Day-to-Day Home Blood Pressure Variability is Associated with Cerebral Small Vessel Disease Burden in a Memory Clinic Population. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(2):463-472. Doi:10.3233/JAD-191134
11. Chong CM, Ai N, Ke M, Tan Y, Huang Z, Li Y, Lu JH, Ge W, Su H. Roles of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Neurogenesis. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(3):2645-2652. DOI:10.1007/s12035-017-0513-7
12. Shnayder NA, Petrova MM, Moskaleva PV, Shesternya PA, Pozhilenkova EA, Nasyrova RF. The role of single-nucleotide variants of *NOS1*, *NOS2*, and *NOS3* genes in the comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache.

*Molecules (Basel, Switzerland)*.2021;26(6):1556. DOI:10.3390/molecules26061556

13. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *The Journal of Headache And Pain*. 2018;19(1):84. DOI:10.1186/s10194-018-0913-8

14. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, Kario K, Nagai M, Mooijaart SP, Claassen JAHR, Lattanzi S, Vincent AD, Tzourio C; Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium; Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium. Association between blood pressure variability and cerebral small-vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of The American Heart Association*. 2020;9(1):e013841. DOI:10.1161/JAHA.119.013841

15. Gene Cards. The Human Gene Database. NOS1 gene. Accessed July 01, 2023. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOS1>

16. Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(16):6062–6067. DOI:10.1073/pnas.0400782101

17. National Library of Medicine. NCBI (National Center for Biotechnology information). SNP DB (Single Nucleotide Polymorphisms' Data Base). rs7314935. Accessed July 01, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=7314935>

18. The Human Protein Atlas. Tissue Cell Type. NOS1 gene. Accessed July 01, 2023. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000089250-NOS1/tissue>

19. Geography of Genetic Variants Browser. rs7314935. Accessed July 01, 2023. <https://popgen.uchicago.edu/ggv/?-data=%221000genomes%22&chr=12&pos=117718837>

20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940

21. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:3786. (In Russian). DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classifica-

tion of Headache Disorders, 3rd edition. 2018;38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202

23. Alyabyeva PV, Chastina OV, Petrova MM, Lareva NV, Garganeva NP, Chumakova GA, Cherniaeva MS, Shnayder NA. New genetic biomarkers of the overlap syndrome tension-type headache and arterial hypertension. *Genes*. 2022;13(10):1823. DOI:10.3390/genes13101823

24. Costa ED, Silva JF, Aires RD, Garcia DC, Kansaon MJ, Wainstein AJ, Rezende BA, Teixeira MM, Silva RF, Cortes SF, Lemos VS. Neuronal nitric oxide synthase contributes to the normalization of blood pressure in medicated hypertensive patients. *Nitric Oxide : Biology And Chemistry*. 2018;(80):98-107. DOI:10.1016/j.niox.2018.09.003

25. Rouillard AD, Gundersen GW, Fernandez NF, Wang Z, Monteiro CD, McDermott MG, Ma'ayan A. The harmonizome: a collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about genes and proteins. *Database: The Journal Of Biological Databases And Curation*. 2016;2016:baw100. DOI:10.1093/database/baw100.

26. Ishii M, Yahara M, Katoh H, Kawamura M, Shimizu S. Polymorphisms of nitric oxide synthase and GTP cyclohydrolase I genes in Japanese patients with medication overuse headaches. *American Journal Of Rhinology and Allergy*. 2014;19(3):277–281

27. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Navacerrada F, García-Albea E, Agundez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Neuronal Nitric Oxide Synthase(nNOS, NOS1) rs693534 and rs7977109 Variants and Risk for Migraine. *Headache The Journal Of Head And Face Pain*. 2015;(55):1209–1217. DOI:10.1111/head.12617

28. Levinsson A, Olin A-C, Björck L, Rosengren A, Nyberg F. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. *Nitric Oxide: Biology And Chemistry*. 2014;(39):1-7. DOI:10.1016/j.niox.2014.03.164

### Author information

Marina M. Petrova, Dr.Med.Sci., Prof., Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280628; e-mail: [stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Polina A. Reznichenko, Student, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)0440045; e-mail: [polina.reznichenko.98@mail.ru](mailto:polina.reznichenko.98@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-5965-4362>

Polina V. Alyabyeva, Graduate Student, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(983)1470361; e-mail: [polina-moscaleva@yandex.ru](mailto:polina-moscaleva@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8833-1052>

Irina V. Romanova, Ph.D.Med.Sci., Associate Prof., Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5137365; e-mail: [irinavr2018@gmail.com](mailto:irinavr2018@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-1299-3233>

Regina F. Nasyrova, Dr.Med.Sci., Psychiatric, Clinical Pharmacologist, General Researcher of the Center of Personalized Psychiatry and Neurology; V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Address: 3, Bekhterev str., St Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: +7(812)6700220 7813; e-mail: [reginaf77@gmail.com](mailto:reginaf77@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Natalia A. Shnayder, Dr.Med.Sci., Prof., Neurologist, Leading Researcher of the Center of Personalized Psychiatry and Neurology; V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Address: 3, Bekhterev str., St Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: +7(812)6700220 7814; Leading Researcher of the Center for Collective Use «Molecular and Cellular Technologies»; Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: [nataliashtayder@gmail.com](mailto:nataliashtayder@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Received 03 April 2023

Revision Received 30 August 2023

Accepted 28 September 2023



© ДЫМОВА М. А., КУЛИГИНА Е. В., РИХТЕР В. А., АРТЮШЕНКО П. В., РОГОВА А. В., ЩУГОРЕВА И. А., ТОМИЛИН Ф. Н., КИЧКАЙЛО А. С., ЗАМАЙ Т.Н.

УДК 577.113.6

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-95-101

## Получение высокоселективных аптамеров к онколитическому вирусу VV-GMCSF-Lact. Теоретические и экспериментальные подходы

М. А. Дымова<sup>1</sup>, Е. В. Кулигина<sup>1</sup>, В. А. Рихтер<sup>1</sup>, П. В. Артюшенко<sup>2,3,4</sup>, А. В. Рогова<sup>2,3,4</sup>, И. А. Щугорева<sup>2,3</sup>, Ф. Н. Томилин<sup>3,4,5</sup>, А. С. Кичкайло<sup>2,3</sup>, Т.Н. Замай<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск 630090, Российская Федерация

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация

<sup>4</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск 660041, Российская Федерация

<sup>5</sup>Институт физики им. Л. В. Киренского СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация

**Введение.** Деструкция злокачественных опухолей с помощью онколитических вирусов – один из наиболее эффективных и безопасных способов противоопухолевой терапии. Для получения доступа к опухолевым клеткам вирус должен длительное время циркулировать в кровотоке, избегая действия иммунной системы. Однако при введении вируса в организм он провоцирует выработку вируснейтрализующих антител, снижающих его противоопухолевый эффект. Наиболее эффективным способом защиты вируса от нейтрализующих антител является его экранирование, в частности, с помощью селективных к нему ДНК-аптамеров.

**Цель исследования.** С помощью экспериментальных методов и теоретических расчётов разработать подходящие для создания противоопухолевого препарата на основе онколитического вируса VV-GMCSF-Lact ДНК-аптамеры, эффективно экранирующие вирусы и способные защитить их от вируснейтрализующих антител.

**Материал и методы.** Моделирование вторичных структур аптамеров выполнено в программе для фолдинга нуклеиновых кислот mFold, моделирование соответствующих пространственных полноатомных структур аптамеров – в программах SimRNA и VMD. Расчёты молекулярной динамики проведены в программном пакете GROMACS 2018.8. Кластерный анализ полученных молекулярно-динамических траекторий выполнен в программе VMD. Оценка связывания Су5-модифицированных аптамеров с вирусом проведена с помощью проточной цитометрии на цитофлуориметре BD FACSCanto II (Becton Dickinson, г. Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США).

**Результаты.** Модификация аптамеров, экспериментально полученных с помощью технологии SELEX, позволила получить пять укороченных олигонуклеотидов NV1t\_72, NV4t\_64, NV4t\_53, NV14t\_41 и NV14t\_57, экранирующих онколитический вирус VV-GMCSF-Lact, самым эффективным из которых оказался аптамер NV14t\_57. Теоретические расчёты показали, что аффинность аптамеров определяется их трёхмерной структурой, зависящей от способа модификации.

**Заключение.** Получен высокоселективный аптамер NV14t\_57, который является наиболее перспективным кандидатом для дальнейшей работы по созданию препарата для противоопухолевой терапии онкологических заболеваний на основе онколитического вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact.

**Ключевые слова:** аптамеры, SELEX, онколитический вирус VV-GMCSF-Lact, цитофлуориметрия, молекулярная динамика, компьютерное моделирование.

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

**Для цитирования:** Дымова МА, Кулигина ЕВ, Рихтер ВА, Артюшенко ПВ, Рогова АВ, Щугорева ИА, Томилин ФН, Кичкайло АС, Замай ТН. Получение высокоселективных аптамеров к онколитическому вирусу VV-GMCSF-Lact. Теоретические и экспериментальные подходы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):95-101. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-95-101

## Obtaining highly selective aptamers to the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus. Theoretical and experimental approaches

M. A. Dymova<sup>1</sup>, E. V. Kuligina<sup>1</sup>, V. A. Richter<sup>1</sup>, P. V. Artyushenko<sup>2,3,4</sup>, A. V. Rogova<sup>2,3,4</sup>, I. A. Shchugoreva<sup>2,3</sup>, F. N. Tomilin<sup>3,4,5</sup>, A. S. Kichkailo<sup>2,3</sup>, T. N. Zama<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS, Novosibirsk 630090, Russian Federation

<sup>2</sup> Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

<sup>4</sup> Siberian Federal University, Krasnoyarsk 660041, Russian Federation

<sup>5</sup> Kirensky Institute of Physics, Krasnoyarsk 660012, Russian Federation

**Introduction.** Destruction of malignant tumours with oncolytic viruses is one of the most effective and safe methods of antitumor therapy. To gain access to tumour cells, the virus must circulate in the bloodstream for a long time, avoiding the action of the immune system. However, when a virus is introduced into

the body, it provokes the production of virus-neutralising antibodies that reduce its antitumor effect. The most effective way to protect a virus from antibodies that neutralise it is to screen it: in particular, using selective DNA aptamers.

**The aim of the research.** Using experimental methods and theoretical calculations, to develop DNA aptamers suitable for creating an antitumor drug based on the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus, which effectively screen viruses and can protect them from virus-neutralising antibodies.

**Material and methods.** Modelling of the secondary structures of aptamers was performed using the mFold program for nucleic acid folding, modelling of the corresponding spatial full-atom structures of aptamers was performed using the SimRNA and VMD programs. Molecular dynamics calculations were carried out using the GROMACS 2018.8 software package. Cluster analysis of the obtained molecular dynamic trajectories was performed using the VMD program. Binding of Cy5-modified aptamers to the virus was assessed using flow cytometry on a BD FACSCanto II cytometer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, USA).

**Results.** Modification of aptamers experimentally obtained using the SELEX technology made it possible to obtain five truncated oligonucleotides NV1t\_72, NV4t\_64, NV4t\_53, NV14t\_41, and NV14t\_57, which screen the oncolytic virus VV-GMCSF-Lact, the most effective of which was the NV14t\_57 aptamer. Theoretical calculations have shown that the affinity of aptamers is determined by their three-dimensional structure, which depends on the method of modification.

**Conclusion.** A highly selective aptamer NV14t\_57 has been obtained, which is the most promising candidate for further work on the creation of a drug for antitumor therapy of oncological diseases based on the VV-GMCSF-Lact oncolytic vaccinia virus.

**Key words:** aptamers, SELEX, VV-GMCSF-Lact oncolytic virus, cytofluorimetry, molecular dynamics, computer modelling.

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

**Citation:** Dymova MA, Kuligina EV, Richter VA, Artyushenko PV, Rogova AV, Shchugoreva IA, Tomilin FN, Kichkailo AS, Zamay TN. Obtaining highly selective aptamers to the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus. Theoretical and experimental approaches. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):95-101. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-95-101

## Введение

Онколитическая виротерапия является перспективным подходом для лечения онкологических заболеваний в связи с селективностью поражения опухолевых клеток, возможностью иммуномодуляции организма пациента и использования совместно с химио- и лучевой терапией. Эволюция трансформированных клеток привела к изменению ключевых сигнальных путей, связанных с пролиферацией, выживаемостью и устойчивостью клеток к повреждающим факторам, инвазией и метастазированием. Эти отличия опухолевых клеток от здоровых на молекулярном уровне могут быть использованы в качестве мишеней для разработки средств адресной терапии.

Поксвирусы (вирусы оспы), в том числе вирус коровьей оспы, удобно использовать в качестве онколитических терапевтических средств, благодаря их стабильности в кровотоке, эффективности в отношении метастазов, быстрому распространению внутри опухолей, удобству получения трансгенных вариантов, а также доказанной безопасностью осповакцины. Репликация и распространение вируса коровьей оспы связаны с сигнальным путем EGFR/MAPK, активированном в большинстве клеток злокачественных опухолей. Связывание вируса коровьей оспы с опухолевыми клетками опосредуется гепарансульфатом, углеводным фрагментом гликопротеинов клеточной мембраны, а проникновение внутрь клетки происходит за счет макропиноцитоза [1]. Онколитические вирусы (ОВ), вводимые внутривенно, могут быть особенно эффективны против метастатического рака, который трудно лечить с помощью обычной терапии.

Онколитический вирус VV-GMCSF-Lact был разработан на базе института ИХБФМ СО РАН совместно с ГНЦ ВБ «Вектор» и изначально показал свою противоопухолевую эффективность в экспериментах *in vivo* в отношении рака молочной железы [2]. В 2019 г. успешно завершены доклинические исследования

VV-GMCSF-Lact как препарата для терапии опухолей молочной железы. Клинические испытания препарата (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05376527) проходят на базе четырех клинических центров Минздрава России (г. Санкт-Петербург и г. Москва). Ранее, в экспериментах на культурах клеток, было показано, что VV-GMCSF-Lact обладает высокой онколитической активностью по отношению к опухолям головного мозга [3]. Для изучения противоопухолевой эффективности вируса в отношении опухолей внутривенной локализации целесообразно исследовать внутривенный способ введения препарата как наименее инвазивный.

Успех виротерапии заключается в том, что вирус должен получить доступ к опухолевым клеткам и циркулировать как можно дольше, избегая действия иммунной системы. Однако при введении вируса в организм он провоцирует выработку вируснейтрализующих антител, которые могут снижать его противоопухолевый эффект. Для защиты вируса от иммунной системы необходимо его экранировать (рис.1).

Полимерные покрытия, используемые для этих целей, несмотря на хороший экранирующий эффект, снижают инфицирование, а следовательно, и эффективность терапии [4,5]. В то же время показана возможность использования биосовместимых ДНК-аптамеров в качестве покрытия онколитических вирусов для защиты от нейтрализующих антител [6–8], которые ранее были подобраны для оценки жизнеспособности вируса осповакцины JX-594 и определения его количества в крови [9,10]. Таким образом, предположительно, одним из наиболее эффективных способов экранирования онколитических вирусов от иммунной системы являются аптамеры, способные покрыть оболочку вирусной частицы.

Цель работы – с помощью экспериментальных методов и теоретических расчетов разработать пригодные для создания противоопухолевого препарата

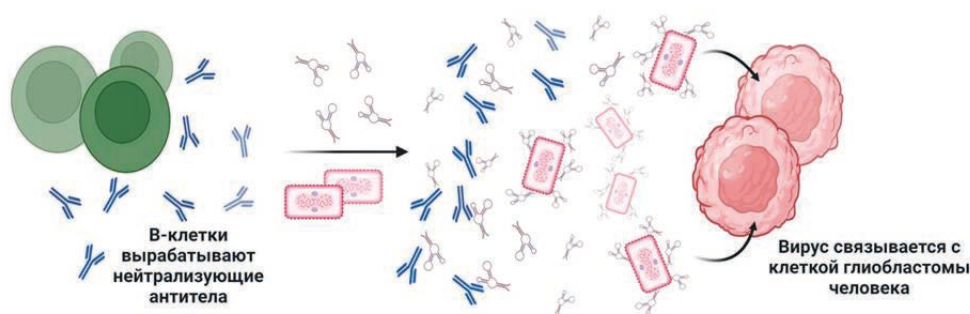


Рисунок 1. Увеличение противоопухолевой активности онколитических вирусов с помощью аптамеров.  
Figure 1. Increase in antitumor activity of oncolytic viruses using aptamers.

на основе онколитического вируса VV-GMCSF-Lact ДНК-аптамеры, эффективно экранирующие вирусы и способные защитить их от вируснейтрализующих антител.

**Материал и методы**

**Молекулярное моделирование.** Моделирование вторичных структур аптамеров было выполнено в программе для фолдинга нуклеиновых кислот mFold на основе данных об их нуклеотидной последовательности [11]. Моделирование соответствующих пространственных полноатомных структур проведено с помощью программ SimRNA [12] и VMD [13,14]. Расчёты молекулярной динамики проводили в программном пакете GROMACS 2018.8 [15] с использованием силового поля Amber14sb [16] и моделью воды TIP3P [17]. Аптамеры сольватировали в периодическом кубическом боксе. В полученные ячейки вводили контрионы Na<sup>+</sup> для нейтрализации отрицательного заряда аптамеров и ионы Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> в качестве фонового электролита до общей концентрации соли 0,15 М. Кластерный анализ полученных молекулярно-динамических траекторий выполнен в программе VMD [18].

**Цитометрический анализ связывания Су5-модифицированных аптамеров с онколитическим вирусом VV-GMCSF-Lact.** Оценку связывания Су5-модифицированных аптамеров с вирусом проводили по протоколу, описанному ранее [19], с небольшими модификациями. Вирус VV-GMCSF-Lact в количестве 10<sup>7</sup> БОЕ инкубировали с 2,5 мкл дрожжевой РНК (2 мг/мл) 30 минут при 25°C на шейкере для блокировки неспецифического связывания. Затем вирусную суспензию инкубиро-

вали при 25°C 30 минут с 50 мкл предварительно ренатурированных, Су5-модифицированных аптамеров (200 нМ). Далее образцы ресуспендировали в 300 мкл фосфатного буфера и анализировали на цитофлуориметре BD FACSCanto II (Becton Dickinson, г. Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США). Каждый эксперимент проводили в двух технических повторах.

**Результаты и обсуждение**

Последовательности аптамеров, способных эффективно связываться с оболочкой онколитического вируса JX-549 на основе генномодифицированной осповакцины, были взяты из работы Labib M. et al [9], в которой высокоспецифичные к вирусу осповакцины JX-549 ДНК-аптамеры были отобраны с помощью технологии SELEX [20,21], и использованы для количественного определения вирусов в крови и оценки его жизнеспособности с помощью электрохимических сенсоров. Такие аптасенсоры показали высокую чувствительность по отношению к жизнеспособным частицам вируса: могли успешно обнаруживать до 60 вирионов в микролитре и отличать их от нежизнеспособных вирусов в формате электрохимического анализа [20,21]. Первичные последовательности нуклеотидов, использованных аптамеров к онколитическому вирусу осповакцины, представлены в табл. 1.

Для разработки средств, эффективно экранирующих вирус от иммунной системы, необходимо знать пространственную структуру аптамеров. На основе первичной нуклеотидной последовательности аптамеров с помощью программы mFold была предсказана их вторичная структура (рис.2).

Таблица 1

**Нуклеотидные последовательности аптамеров к онколитическому вирусу осповакцины**

Table 1

**Nucleotide sequences of aptamers to oncolytic vaccinia virus**

Аптамер	Последовательность нуклеотидов
NV1	5'- CTCCTCTGACTGTAACCACGCGCGCCCCGCTGTTTCGAGCCGAT AGAGGGCTAGTGTCATGCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3'
NV2	5'-CTCCTCTGACTGTAACCACGGTCCGTCCTCTCTCGTTTGTTCCTC TTCTCTTATCTGTCCAGCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3'
NV4	5'-CTCCTCTGACTGTAACCACGGGATTTCCAGATCCAATTCAAGT CTCAATATCTACCTCAGCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3'
NV6	5'-CTCTCTGACTGTAACCACGGTGAGGGTCTGTGGTTGGTGGT TGTGAGATGTGGTGGGCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3'
NV14	5'-CTCCTCTGACTGTAACCACGCCATCACCCATTATCTCATATCT CGTTTTCCTATGCGGCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3'



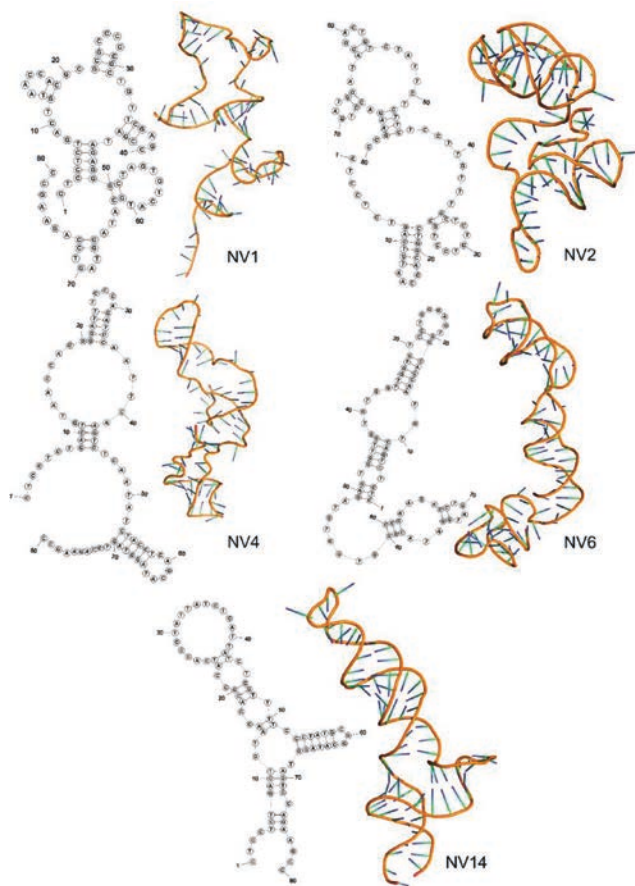


Рисунок 2. Вторичные и третичные структуры аптамеров к онколитическому вирусу VV-GMCSF-Lact

Figure 2. Secondary and tertiary structures of aptamers to the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus

Параметры фолдинга аптамеров, такие как температура раствора и ионное окружение, были учтены при моделировании. Так как олигонуклеотиды – достаточно длинные и подвижные молекулы, они мо-

гут принимать различные конформации в растворе в зависимости от температуры и наличия ионов. Для того чтобы получить структуру, наиболее точно отражающую конформацию аптамеров в растворе, были построены соответствующие 3D модели аптамеров и выполнены расчёты молекулярной динамики продолжительностью 200 нс, при температуре 310 К и в присутствии 0,15 М NaCl. На рисунке 2 представлены трёхмерные модели аптамеров, полученные в результате кластерного анализа молекулярно-динамических траекторий.

Из рисунка видно, что структуры аптамеров NV2 и NV4 характеризуются наличием достаточно больших одноцепочечных участков, что обуславливает их высокую конформационную подвижность в растворе. В свою очередь, расположение комплементарных пар в аптамерах NV1, NV6 и NV14 приводит к образованию компактных и менее подвижных структур. Исходя из особенностей структуры аптамеров, были предложены варианты усеживания их последовательностей (табл.2). Уменьшение длины аптамера, как правило, увеличивает аффинность аптамеров к своей мишени и, кроме того, снижает его стоимость.

Учитывая различное взаимное расположение комплементарных и одноцепочечных участков, модификацию аптамеров проводили путём усеживания нуклеотидов, входящих в праймеры (NV1, NV14), разделением исходного аптамера на части (NV2, NV6) и путём добавления нуклеотидов-праймеров к разным частям исходного аптамера (NV4). Укороченные аптамеры были синтезированы в компании «Lumiprobe» (г. Москва, Россия). Соответствующие вторичные структуры модифицированных аптамеров представлены на рис. 3.

Оценку связывания модифицированных аптамеров проводили с помощью проточной цитофлуориметрии по ранее описанной методике с небольшими модификациями – в данной работе был исключен процесс центрифугирования и отмывки. Это связано

Таблица 2

**Варианты усеживания нуклеотидных последовательностей аптамеров к онколитическому вирусу основакцины**

Table 2

**Variants of truncation of nucleotide sequences of aptamers to oncolytic vaccinia virus**

Аптамер	Последовательность нуклеотидов	Размер, нк
NV1t_72	[Cy5]CCTCTGACTGTAACCACGCGCGCCCCCGCTGTTTCGAGCCGATAGAGGGCTAGTGTGCATGCATAGGTAGTCCA	72
NV2t_32	[Cy5]CTGACTGTAACCACGGTCCGTCCTCTCTCGTT	32
NV2t_38	[Cy5]CTCTTCTCTTATCTGTGTCAGCATAGGTAGTCCAGAAGCC	38
NV4t_64	[Cy5]CTCCTCTGACTGTAACCACGGATTTCCAGATCCAATCTCCTCTGACTGTAACCACGTCAAGTC	64
NV4t_53	[Cy5]TCAATATCTACCCTCCATCCTCTCCCCTCGTCAGCATAGGTAGTCCAGAAGCC	53
NV6t_50	[Cy5]CTCTCTGACTGTAACCACGGTGAGGGTCTGTGGTTGGTGTGGTTGGTGA	50
NV6t_30	[Cy5]GATGTGGTGGGCATAGGTAGTCCAGAAGCC	30
NV14t_41	[Cy5]GTAACCACGCCATCACCTATTATCTCATTATCTCGTTTTTC	41
NV14t_57	[Cy5]GTAACCACGCCATCACCTATTATCTCATTATCTCGTTTTTCCTATGCGGCATAGGT	57

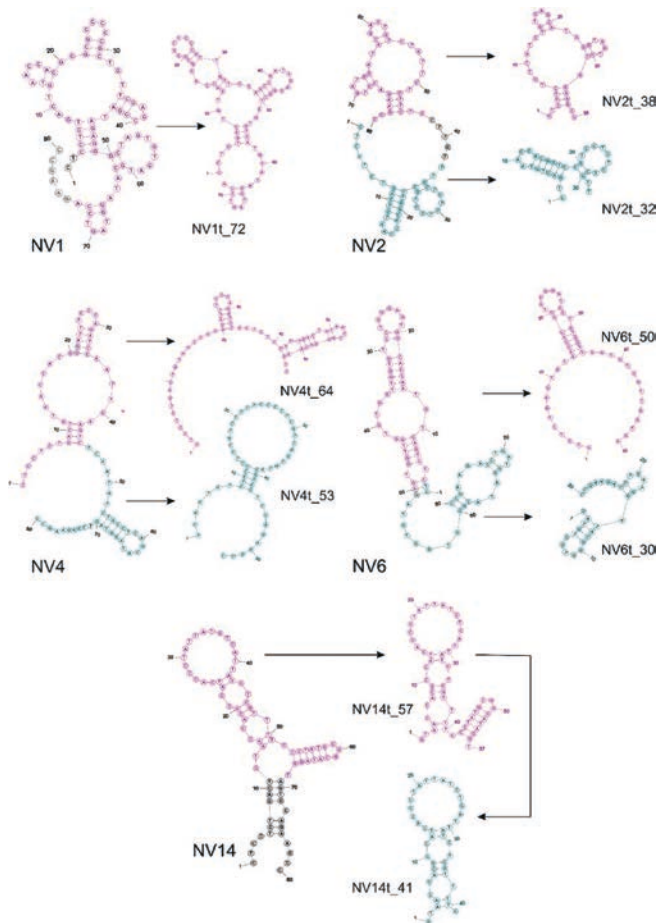


Рисунок 3. Вторичные структуры полноразмерных и укороченных аптамеров к онколитическому вирусу VV-GMCSF-Lact

Figure 3. Secondary structures of full-length and truncated aptamers to the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus

с тем, что вирус VV- GMCSF-Lact, как и все ортопоксвирусы, имеет большой размер (около 600 нм), что позволяет отсечь меньшие по размеру частицы, установив соответствующим образом ворота на графике зависимости интенсивности прямого и бокового светорассеивания.

Результаты исследования показали (рис.4), что максимальная интенсивность флуоресценции в канале APC-A наблюдалась для аптамеров NV1t\_72, NV4t\_64, NV4t\_53, NV14t\_41, NV14t\_57.

Из рис. 3 видно, что данные аптамеры были модифицированы различными способами. Аптамер NV1t\_72 имеет последовательность нуклеотидов, близкую к исходному NV1, однако его структура отличается от конформации аптамеров NV4t\_64 и NV4t\_53, которые были получены путем добавления нуклеотидов праймеров к разным частям исходного аптамера NV4, а аптамеры NV14t\_41 и NV14t\_57 – путём удаления нуклеотидов праймеров у аптамера NV14.

Таким образом, модификация аптамеров, выбранных первоначально с помощью метода SELEX, позволила получить пять укороченных аптамеров NV1t\_72,

NV4t\_64, NV4t\_53, NV14t\_41 и NV14t\_57, которые эффективно связываются с онколитическим вирусом VV-GMCSF-Lact, но наиболее аффинным к онколитическим вирусам оказался аптамер NV14t\_57. Возможно, это связано с тем, что вторичная структура укороченного аптамера NV14t\_57 полностью совпала с его полноразмерным предшественником NV14 (рис.3), в отличие от укороченных версий других аптамеров, конформация которых оказалась значительно измененной. Так, например, у аптамеров NV6 и NV6t\_50 основное отличие заключалось в том, что нуклеотиды, участвовавшие в образовании комплементарных участков в аптамере NV6, оказались некомплементарными в аптамере NV6t\_50, и наоборот, нуклеотиды, которые формировали петлю в аптамере NV6, либо были некомплементарными, оказались в дуплексной части укороченного аптамера (NV6t\_50). Такая модификация, по-видимому, и явилась причиной снижения аффинности аптамера, поскольку нуклеотиды образуют водородные связи с мишенью либо через фосфатную группу, когда они находятся в дуплексной части, либо через азотистое основание некомплементарного участка, причем в зависимости от типа основания количество водородных связей варьирует. Следовательно, сохранение расположения нуклеотидов полноразмерных аптамеров в структурных мотивах их укороченных версий является очень важным для обеспечения их аффинности.

Аптамер NV14t\_57 имеет достаточно жесткую структуру, поскольку содержит большое количество комплементарных участков. Дуплексные домены меньше подвержены конформационным изменениям и сохраняют пространственную форму аптамера, что играет ключевую роль в молекулярном распознавании мишени. Кроме того, у такой структуры все нуклеотиды будут доступны для связывания, поскольку молекула

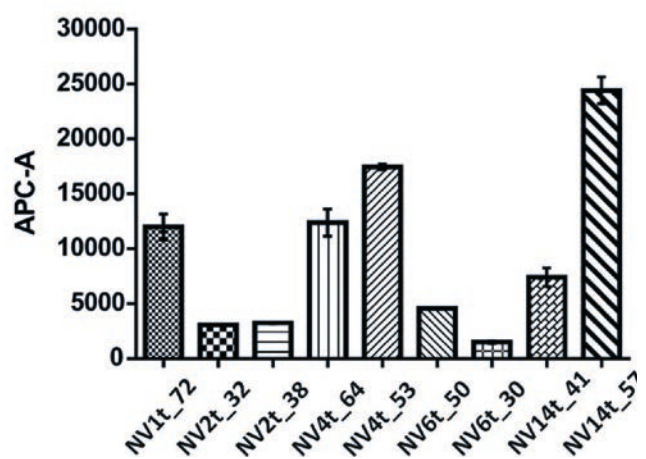


Рисунок 4. Оценка связывания Cy5-модифицированных аптамеров с онколитическим вирусом VV-GMCSF-Lact. Сигнал флуоресценции для красителя Cy5 детектировали в канале APC-A.

Figure 4. Assessing the binding of Cy5-modified aptamers to the VV-GMCSF-Lact oncolytic virus. The fluorescence signal for the Cy5 dye was detected in the APC-A channel.



аптамера не погибает сама на себя, как в случае с аптамером NV2, так как гибкость достигается только за счет одинарных цепей нуклеотидов, которых в структуре этого аптамера немного. Также в структуре нет длинных одинарных нитей, которые за счет электростатического взаимодействия могли бы связаться с фосфатными группами других нуклеотидов и тем самым сделать их недоступными для связывания с мишенью.

Таким образом, аптамер NV14t\_57 является наиболее перспективным кандидатом для дальнейшей работы по созданию препарата для противоопухолевой терапии онкологических заболеваний на основе онколитических вирусов осповакцины.

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-64-00041, <https://rscf.ru/project/22-64-00041/>. Работа также поддержана в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН №121030200173-6 (наработка вируса). Авторы благодарят Межведомственный суперкомпьютерный центр Российской академии наук (МСЦ РАН) за предоставление вычислительных мощностей.

### Литература / References

1. Parato KA, Breitbach CJ, Le Boeuf F, Wang J, Storbeck C, Ilkow C, Diallo JS, Falls T, Burns J, Garcia V, Kanji F, Evgin L, Hu K, Paradis F, Knowles S, Hwang TH, Vanderhyden BC, Auer R, Kirn DH, Bell JC. The oncolytic poxvirus JX-594 selectively replicates in and destroys cancer cells driven by genetic pathways commonly activated in cancers. *Molecular Therapy*. 2012;20(4):749-758. DOI:10.1038/mt.2011.276
2. Kochneva G, Sivolobova G, Tkacheva A, Grazhdantseva A, Troitskaya O, Nushtaeva A, Tkachenko A, Kuligina E, Richter V, Koval O. Engineering of double recombinant vaccinia virus with enhanced oncolytic potential for solid tumor virotherapy. *Oncotarget*. 2016;7:74171-74188. DOI:10.18632/oncotarget.12367
3. Vasileva N, Ageenko A, Dmitrieva M, Nushtaeva A, Mishinov S, Kochneva G, Richter V, Kuligina E. Double recombinant vaccinia virus: A candidate drug against human glioblastoma. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1084. DOI:10.3390/life11101084
4. Fisher KD, Seymour LW. HPMA copolymers for masking and retargeting of therapeutic viruses. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;(62):240-245. DOI:10.1016/j.addr.2009.12.003
5. Doronin K, Shashkova EV, May SM, Hofherr SE, Barry MA. Chemical Modification with High Molecular Weight Polyethylene Glycol Reduces Transduction of Hepatocytes and Increases Efficacy of Intravenously Delivered Oncolytic Adenovirus. *Human Gene Therapy*. 2009;(20):975-988. DOI:10.1089/hum.2009.028
6. Muharemagic D, Labib M, Ghobadloo SM, Zamay AS, Bell JC, Berezovski MV. Anti-Fab Aptamers for Shielding Virus from Neutralizing Antibodies. *Journal of the American Chemical Society*. 2012;(134):17168-17177. DOI:10.1021/ja306856y
7. Labib M, Zamay AS, Muharemagic D, Chechik A, Bell JC, Berezovski MV. Electrochemical Sensing of

Aptamer-Facilitated Virus Immunoshielding. *Analytical Chemistry*. 2012;(84):1677-1686. DOI:10.1021/ac202978r

8. Dymova MA, Kichkailo AS, Kuligina EV, Richter VA. Aptamers Enhance Oncolytic Viruses' Antitumor Efficacy. *Pharmaceutics*. 2022;(15):151. DOI:10.3390/pharmaceutics15010151
9. Labib M, Zamay AS, Muharemagic D, Chechik AV, Bell JC, Berezovski MV. Aptamer-Based Viability Impedimetric Sensor for Viruses. *Analytical Chemistry*. 2012;(84):1813-1816. DOI:10.1021/ac203412m
10. Labib M, Zamay AS, Berezovski MV. Multifunctional electrochemical aptasensor for aptamer clones screening, virus quantitation in blood and viability assessment. *The Analyst*. 2013;(138):1865. DOI:10.1039/c3an36771a
11. Zuker M. Mfold web server for nucleic acid folding and hybridization prediction. *Nucleic Acids Research*. 2003;(31):3406-3415. DOI:10.1093/nar/gkg595
12. Boniecki MJ, Lach G, Dawson WK, Tomala K, Lukasz P, Soltysinski T, Rother KM, Bujnicki JM. SimRNA: a coarse-grained method for RNA folding simulations and 3D structure prediction. *Nucleic Acids Research*. 2016;(44):e63-e63. DOI:10.1093/nar/gkv1479
13. Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics and Modeling*. 1996;(14):33-38. DOI:10.1016/0263-7855(96)00018-5
14. Jedd I, Saiz L. Three-dimensional modeling of single stranded DNA hairpins for aptamer-based biosensors. *Scientific Reports*. 2017;(7): DOI:10.1038/s41598-017-01348-5
15. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, Lindahl E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*. 2015;(1-2):19-25. DOI:10.1016/j.softx.2015.06.001
16. Maier JA, Martinez C, Kasavajhala K, Wickstrom L, Hauser KE, Simmerling C. ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2015;(11):3696-3713. DOI:10.1021/acs.jctc.5b00255
17. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*. 1983;(79):926-935. DOI:10.1063/1.445869
18. Heyer LJ, Kruglyak S, Yooseph S. Exploring Expression Data: Identification and Analysis of Coexpressed Genes. *Genome Research*. 1999;(9):1106-1115. DOI:10.1101/gr.9.11.1106
19. Muharemagic D, Zamay A, Ghobadloo SM, Evgin L, Savitskaya A, Bell JC, Berezovski MV. Aptamer-facilitated Protection of Oncolytic Virus from Neutralizing Antibodies. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2014;(3): DOI:10.1038/mtna.2014.19
20. Tuerk C, Gold L. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase. 1990;(249):505-510. DOI:10.1126/science.2200121



21. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*. 1990;(346):818-822. DOI:1038/346818a0

### Сведения об авторах

Дымова Майя Александровна, к.б.н., с.н.с., Институт химической биологии и фундаментальной медицины; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, д.8; тел.: +7(383)3635189; e-mail: maya.a.rot@gmail.com

Кулигина Елена Владимировна, к.б.н., с.н.с., Институт химической биологии и фундаментальной медицины; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, д.8; тел.: +7(383)3635190; e-mail: kuligina@niboch.nsc.ru

Рихтер Владимир Александрович, к.б.н., заведующий лабораторией, Институт химической биологии и фундаментальной медицины; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, д.8; тел.: +7(383)3635152; e-mail: richter@niboch.nsc.ru

Артюшенко Полина Владимировна, к.ф.-м.н., с.н.с., Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Сибирский федеральный университет; адрес: Российская Федерация 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79; тел.: +7(391)2201893; e-mail: art\_polly@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3176-8202>

Рогова Анастасия Владимировна, м.н.с., Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Сибирский федеральный университет; адрес: Российская Федерация 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79; тел.: +7(391)2201893; e-mail: arogoval1927@gmail.com

Шугорева Ирина Андреевна, м.н.с., Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7-902-969-11-54; e-mail: shchugorevai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4207-1627>

Томилин Феликс Николаевич, к.х.н., доцент, Сибирский федеральный университет; адрес: Российская Федерация 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79; Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; Институт физики им. Л. В. Киренского СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация; тел.: +79509788890; e-mail: felixnt@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3578-6141>

Кичкайло Анна Сергеевна, д.б.н., Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201893; e-mail: annazamay@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1054-4629>

Замай Татьяна Николаевна, ведущий научный сотрудник, профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский научный центр СО РАН; адрес: Российская Федера-

ция, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: zamay@yandex.ru

### Author information

Maya A. Dymova, senior researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS; Address: 8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(383)3635189; e-mail: maya.a.rot@gmail.com

Elena V. Kuligina, senior researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS; Address: 8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(383)3635190; e-mail: kuligina@niboch.nsc.ru

Vladimir A. Richter, head of the laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS; Address: 8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(383)3635152; e-mail: richter@niboch.nsc.ru

Polina V. Artyushenko, Candidate of Sciences in Physics and Mathematics, senior researcher, Laboratory for Digital Controlled Drugs and Theranostics, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS"; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Department of Chemistry, Siberian Federal University; Address: 79, Svobodny pr, Krasnoyarsk, Russian Federation 660041; Phone: +79082005639; e-mail: art\_polly@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3176-8202>

Anastasiya V. Rogova, junior researcher, Laboratory for Digital Controlled Drugs and Theranostics, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS"; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Department of Chemistry, Siberian Federal University; Address: 79, Svobodny pr, Krasnoyarsk, Russian Federation 660041; Phone: +7(391)2201893; e-mail: arogoval1927@gmail.com

Irina A. Shchugoreva, junior researcher, Laboratory for Digital Controlled Drugs and Theranostics, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS"; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7-902-969-11-54; e-mail: shchugorevai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4207-1627>

Felix N. Tomilin, Candidate of Sciences in Chemistry, associate professor, Department of Chemistry, Siberian Federal University; Address: 79, Svobodny pr, Krasnoyarsk, Russian Federation 660041; Address: 50/38 Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +79509788890; e-mail: felixnt@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3578-6141>

Anna Sergeevna Kichkailo, Dr. Biol. Sci., Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201893; e-mail: annazamay@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1054-4629>

Tatiana N. Zamay, Leading researcher, professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: zamay@yandex.ru

Дата поступления: 21.07.2023

Дата рецензирования: 20.09.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 21 July 2023

Revision Received 20 September 2023

Accepted 28 September 2023



## Случаи из практики / Cases from practice

© РУМЯНЦЕВА З. С., ТКАЧ В. В., СУЛИМА А. Н., РЕЗНИЧЕНКО Н. А., ТКАЧ А. В.

УДК 616.832-007.43+ 616.832-007.253

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-102-105

### Тактика ведения беременности и родов у пациентки со спинальной дизрафией и врожденным пороком развития позвоночника (случай из практики)

З. С. Румянцева<sup>1</sup>, В. В. Ткач<sup>1,2</sup>, А. Н. Сулима<sup>1</sup>, Н. А. Резниченко<sup>1</sup>, А. В. Ткач<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь 295051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Структурное подразделение Перинатальный центр, «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», Симферополь 295017, Российская Федерация

**Резюме.** В статье представлен редкий клинический случай течения беременности и родов у женщины с сочетанным пороком развития позвоночника и спинного мозга (spina bifida, спинномозговая грыжа, диастематомиелия, сирингомелия, синдром фиксированного спинного мозга) и сопутствующей соматической патологией (в анамнезе нефрэктомия по поводу пассивно-активного пузырно-мочеточникового рефлюкса в рудиментарную левую почку, хронический пиелонефрит единственной почки). Клинически комбинированный порок развития у пациентки проявлялся болевым синдромом в позвоночнике, прогрессирующим с увеличением срока беременности, неврологическим дефицитом в виде нарушений функций тазовых органов по центральному типу, нижнего вялого парализа в сочетании с выраженными ортопедическими нарушениями (нарушение походки, ограничение подвижности и деформация стоп в результате двухсторонней стойкой контрактуры голеностопных суставов). Ведение беременности проводилось междисциплинарной командой специалистов с обязательной оценкой состояния внутриутробного развития плода и характера течения беременности (комплексные биохимические и ультразвуковые скрининговые исследования в каждом триместре беременности) и своевременной коррекцией возникающих осложнений. Родоразрешение было проведено путем плановой операции кесарева сечения. Родился жизнеспособный доношенный плод. Данный клинический случай обосновывает необходимость разработки единого стандарта ведения пациенток с указанной патологией.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития позвоночника, спинальная дизрафия, spina bifida, диастематомиелия, сирингомелия, синдром фиксированного спинного мозга, беременность, оказание медицинской помощи.

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

**Для цитирования:** Румянцева ЗС, Ткач ВВ, Сулима АН, Резниченко НА, Ткач АВ. Тактика ведения беременности и родов у пациентки со спинальной дизрафией и врожденным пороком развития позвоночника (случай из практики). *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):102-105. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-102-105

### Tactics of pregnancy and delivery management for a patient with spinal dysraphism and congenital defect of the spine (a clinical case)

Z. S. Rumyantseva<sup>1</sup>, V. V. Tkach<sup>1,2</sup>, A. N. Sulima<sup>1</sup>, N. A. Reznichenko<sup>1</sup>, A. V. Tkach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, 295051 Russian Federation

<sup>2</sup> Structural subdivision of the Perinatal Center "Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko"; Simferopol 295017, Russian Federation

**Abstract.** The article presents a rare clinical case of pregnancy and childbirth in a woman with combined malformation of the spine and spinal cord (spina bifida, spinal hernia, diastematomyelia, syringomyelia, tethered cord syndrome) and concomitant somatic pathology (history of nephrectomy due to mixed vesicoureteral reflux in the rudimentary left kidney, chronic pyelonephritis of the single kidney). The clinically combined malformation in the patient was manifested by pain in the spine, progressing with an increase in pregnancy duration, CNS-associated neurological deficit in the form of dysfunctions of pelvic organs, lower flaccid paraparesis in combination with severe orthopaedic disorders (gait disturbance, limited mobility and deformity of the feet as a result of bilateral persistent contracture of the ankle joints). Pregnancy management was carried out by an interdisciplinary team of specialists with mandatory assessment of intrauterine development of the foetus and of the course of pregnancy (complex biochemical analysis and ultrasound screening in each trimester of pregnancy) as well as timely correction of emerging complications. Delivery was performed by elective caesarean section. A viable full-term child was born. This clinical case justifies the need to develop a single standard for the management of patients with this pathology.

**Key words:** congenital spinal anomaly, spinal dysraphism, spina bifida, diastematomyelia, syringomyelia, tethered cord syndrome, pregnancy, delivery of healthcare.

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

**Citation** Rumyantseva ZS, Tkach VV, Sulima AN, Reznichenko NA, Tkach AV. Tactics of pregnancy and delivery management for a patient with spinal dysraphism and congenital defect of the spine (a clinical case). *Siberian Medical Review*. 2023;(5):102-105. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-102-105

## Введение

Экстрагенитальная патология в настоящее время по-прежнему не теряет актуальности и остается проблемой, требующей профессионального подхода со стороны врачей разных специальностей. Планирование и ведение беременности и родов при пороках развития позвоночника и спинного мозга в сочетании с сопутствующей соматической патологией представляет существенные трудности в прогнозировании течения основного заболевания и влияния лекарственной терапии матери в период беременности на здоровье будущего ребенка, а также выборе приемлемой тактики анестезиологического обеспечения и способа родовспоможения. Редкость описываемой патологии обуславливает низкую степень информированности о ней практикующих врачей, что повышает риск ошибок и неудовлетворительных перинатальных исходов.

Спинальный дизрафизм - аномалия развития, характеризующаяся незаращением или отсутствием слияния структур позвонков, позвоночного канала и спинного мозга по средней линии. Пациенты с деформацией позвоночника на фоне спинальной дизрафии могут иметь клинические проявления, выраженные в различной степени и часто приводящие к пожизненной инвалидизации в результате вертебрального синдрома, соматических, неврологических и ортопедических нарушений [1, 2, 3, 4, 5, 6]. До сих пор влияние данной патологии на репродуктивную систему, течение и исход беременности остаются малоизученными, недостаточно освещенными в литературе, без выработки единого стандарта ведения данных пациентов.

Пороки позвоночника и спинного мозга существенно повышают риск возникновения осложнений как первой половины беременности в виде угрозы прерывания беременности, несостоявшихся выкидышей, так и второй половины - преждевременных родов, а роды при данной патологии характеризуются повышением частоты нарушений сократительной деятельности матки. При изучении анамнеза жизни у беременных с врожденными пороками позвоночника и спинного мозга обращает на себя внимание увеличение частоты встречаемости пациенток с отягощенным акушерским анамнезом, экстрагенитальной патологией, а также коморбидными заболеваниями. Поэтому неподдельный интерес для клиницистов представляет обоснование тактики ведения беременности и родов пациенток с данной сопутствующей патологией [7, 8, 9, 10].

*Приведем клинический случай.* Под нашим наблюдением находилась пациентка О., 25 лет, инвалид детства, второй группы, имеющая врожденный порок развития поясничного отдела позвоночника и спинного мозга: спинномозговая грыжа, диастематомия, spina bifida L3-L5, неполная конкрасценция L3-L4, аномалия дугоотростчатых суставов L5-S1. Сирингомия. Грыжа межпозвоночного диска L5-S1. Аномальное расположение conus medullaris с каудальной локализацией сегментов S3- S5 на уровне нижнего края L5.

Из сопутствующих заболеваний выявлены бессимптомная бактериурия, единственная правая почка, состояние после нефрэктомии слева (в 2002 году по поводу пассивно-активного пузырно-мочеточникового рефлюкса III степени в рудиментарную левую почку); хронический пиелонефрит единственной почки, фаза ремиссии; хронический тонзиллит; хроническая двухсторонняя нейросенсорная тугоухость 3-4 ст. с явлениями билатеральной анакузии; гиперметропия средней степени обоих глаз; диффузный нетоксический зоб.

Беременность первая. На учете в женской консультации пациентка состояла с 11 недель. Всего посетила участкового врача 10 раз. Рост 148 см, вес 52,6 кг (при первом осмотре). С целью оценки состояния внутриутробного развития плода и характера течения беременности были проведены комплексные биохимические (в сроке 11, 18, 30 недель) и ультразвуковые скрининговые исследования (в сроке 12, 19 и 36 недель). Риска наличия у плода хромосомных аномалий, гемодинамических нарушений маточно – плацентарно – плодового кровотока не наблюдалось. Из специалистов была проконсультирована терапевтом, урологом, нефрологом, эндокринологом, стоматологом, офтальмологом, хирургом, оториноларингологом, неврологом.

Согласно предоставленной медицинской документации в сроке 14 недель находилась на стационарном лечении в АОПБ родильного дома г. К. по поводу обострения хронического пиелонефрита. Получала лечение: стол №7, фурагин, растительные уросептики (канефрон). Выписана в удовлетворительном состоянии. В последующем наблюдалась в женской консультации по месту жительства, в сроке беременности 34 недели была направлена в СП «Перинатальный центр» г. С.

Учитывая наличие в анамнезе частых инфекций мочевыводящих путей, хронического пиелонефрита единственной почки, ведение беременности у данной пациентки проводилось с обязательными контрольными обследованиями в каждом триместре беременности: общеклиническим и бактериологическим исследованием мочи; определением мочевины и креатинина в сыворотке крови в каждом триместре беременности; ежедневном контроле артериального давления.

Консультация невролога: при первичном осмотре предъявляла жалобы на болезненные неприятные ощущения в пояснице и ногах, слабость в нижних конечностях и затруднение при ходьбе (неустойчивость и пошатывание); также беспокоили частые запоры и нарушение мочеиспускания. Вышеуказанные симптомы постепенно нарастали по мере увеличения срока беременности (прогрессировал болевой синдром в позвоночнике с двусторонней иррадиацией в сочленения таза).

При оценке неврологического статуса выявлено: сознание ясное, эмоциональный фон лабилен, ориентирована в месте, пространстве и времени. Вербальный контакт с беременной был резко ограничен



вследствие тяжелых расстройств слуха. Коммуникация осуществлялась через мобильный онлайн с матерью пациентки, владеющей языком жестов глухонемых. Менингеальных знаков нет. Со стороны группы глазодвигательных нервов: зрачки округлой формы, диаметр 5 мм, D=S, прямая и содружественная реакции зрачков сохранены с обеих сторон, движения глазных яблок в полном объеме. Бульбарная группа черепных нервов – без патологии.

На момент осмотра выявлен нижний вялый парализ с ограничением объема активных движений и слабостью преимущественно дистальных отделов нижних конечностей. Сила мышц нижних конечностей снижена – 3 балла; коленные и ахилловы сухожильные рефлексы отсутствуют с обеих сторон. Расстройства чувствительности туловища и конечностей не убедительны.

Изменение походки у беременной было связано не только с вялым парализом, но и со значительным ограничением подвижности и деформацией обеих стоп в виде косолапости в результате двухсторонней стойкой контрактуры голеностопных суставов. Мозжечковые пробы с верхних конечностей выполняла удовлетворительно. В позе Ромберга отмечалось пошатывание. Нарушения функции тазовых органов были представлены нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и запорами.

У данной беременной была выявлена сложная экстрагенитальная патология, включающая в себя тяжелое соматическое заболевание (обострение хронического пиелонефрита на фоне симптомов гестоза второй половины беременности), комбинированный порок развития позвоночника и ЦНС в виде спинальной дизрафии с аномальным расположением *conus medullaris* с каудальной локализацией сегментов S3-S5 на уровне нижнего края L5, что создало трудности с выбором «шаблонного» метода анестезии (эпидуральная анестезия категорически противопоказана).

По данным УЗИ в 36 недель было выявлено обвитие пуповины вокруг шеи плода. Роды I срочные в сроке гестации 39 недель и 5 дней. Родоразрешение было проведено путем плановой операции кесарева сечения. Родился доношенный плод мужского пола, весом 3330 г, ростом 51 см, по шкале Апгар: 1 минута – 10 баллов, 5 минута – 10 баллов. Послеоперационный период протекал без особенностей. Заживление послеоперационного шва первичным натяжением. При проведении УЗИ сердца у ребенка выявлен врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки, СН 0.

### Заключение

Представленное клиническое наблюдение указывает на прогностическую значимость полиморбидности, при этом ведение беременности и родов должно проводиться с учетом интегрального пациент-ориентированного подхода при совместной работе врача акушера-гинеколога, невролога, анестезиолога, что позволит улучшить прогноз для жизни и здоровья матери и ребенка. Беременных с пороками развития позвоноч-

ника и спинного мозга относят к группе риска акушерских осложнений, что определяет необходимость проведения профилактики возможных осложнений со стороны матери, плода и новорожденного.

### Литература / References

1. Chellathurai A, Kathirvelu G, Mukkada, Rajendran K, Ramani R. Spinal Dysraphisms: A New Anatomical–Clinicoradiological Classification. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2021;(31):809–829. DOI:10.1055/s-0041-1741100
2. Андросова ЯЮ, Петрухин ВА, Ахвледяни КН, Лубнин АЮ, Петров ПА. Спинальная нейрохирургическая патология и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(1):28–34. [Androsova YaYu, Petrukhin VA, Akhvlediani KN, Lubnin AYU, Petrov PA. Spinal neurosurgical pathology and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(1):28–34. (In Russian)] DOI:10.17116/rosakush20222201128
3. Blount JP, Wright ZG. Natural History of Occult Spinal Dysraphism. *Occult Spinal Dysraphism*. Springer, Cham. 2019;59–68. DOI: 10.1007/978-3-030-10994-3\_3
4. Rengasamy P. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenital Anomalies*. 2006; (46):55–67 DOI:10.1111/j.1741-4520.2006.00104.x
5. Jackson AB, Mott PK. Reproductive health care for women with spina bifida. *The Scientific World Journal*. 2007;(7):1875–83. DOI:10.1100/tsw.2007.304
6. Shepard CL, Yan PL, Kielb SJ, Wittmann DA, Quint EH, Kraft KH, Hollingsworth JM. Complications of Delivery Among Mothers with Spina Bifida. 2019;(123):280–286. DOI: 10.1016/j.urology.2018.04.045
7. Sciscent BY, Bhanja D, Daggubati LC, Ryan C, Hallan DR, Rizk EB. Pregnancy in spina bifida patients: a comparative analysis of peripartum procedures and complications. *Child's Nervous System*. 2023;39(3):625–632. DOI: 10.1007/s00381-022-05705-2
8. van Buuren AL, O'rinn SE, Lipworth H, Church P, Berndt A. Reproductive health and pregnancy experiences of women with spina bifida: A qualitative study. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2021;14(4):643–654. DOI: 10.3233/PRM-200776
9. Auger N, Arbour L, Schnitzer ME, Healy-Profitós J, Nadeau G, Fraser WD. Pregnancy outcomes of women with spina bifida. *Disability and Rehabilitation*. 2019;41(12):1403–1409. DOI: 10.1080/09638288.2018.1425920
10. Knafo S, Picard B, Morar S, Aghakhani N, Samadi M, Parker F, Benhamou D. Management of Chiari malformation type I and syringomyelia during pregnancy and delivery. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(3):101970. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101970

### Сведения об авторах

Румянцева Зоя Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; +7 (3652) 554-911; e-mail: zoyarumt@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

Ткач Владислав Владиславович, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; Перинатальный центр, «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», адрес: Российская Федерация, 295017, г.

Симферополь, ул. Семашко, 8; тел.: +7 (3652) 554911; e-mail: [veber281@gmail.com](mailto:veber281@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-3455-8809>

Сулима Анна Николаевна, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; +7 (3652) 554911; e-mail: [gsulima@yandex.ru](mailto:gsulima@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Резниченко Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; +7 (3652) 554911; e-mail: [professorreznichenko@mail.ru](mailto:professorreznichenko@mail.ru); <http://orcid.org/0000-00030-3396-1046>

Ткач Антон Владиславович, студент Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7 (3652) 554911; e-mail: [v\\_veber00@mail.ru](mailto:v_veber00@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-9234-3021>

### Author information

Zoya S. Rumyantseva, *Cand.Med.Sci.*, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No.1 of the Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation 295051; Phone +7(3652)554-911; e-mail: [zoyarum@inbox.ru](mailto:zoyarum@inbox.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

Vladislav V. Tkach, *Cand.Med.Sci.*, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian

Federation 295051; Structural subdivision of the Perinatal Center "Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko"; Address: 8, Semashko St., Simferopol, Russian Federation 295017; Phone +7(3652)554911; e-mail: [veber281@gmail.com](mailto:veber281@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-3455-8809>

Anna N. Sulima, *Dr.Med.Sci.*, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No.1 of the Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation 295051; Phone +7(3652)554911; e-mail: [gsulima@yandex.ru](mailto:gsulima@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Natalya A. Reznichenko, *Dr.Med.Sci.*, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No.1 of the Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation 295051; Phone +7(3652)554911; e-mail: [professorreznichenko@mail.ru](mailto:professorreznichenko@mail.ru); <http://orcid.org/0000-00030-3396-1046>

Anton V. Tkach - Student of the Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation 295051; Phone +7(3652)554911; e-mail: [v\\_veber00@mail.ru](mailto:v_veber00@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-9234-3021>

Дата поступления: 10.02.2023

Дата рецензирования: 07.08.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 10 February 2023

Revision Received 07 August 2023

Accepted 28 September 2023

© БАБКИН А. А., ЩЕРБАК В. А., ЛЕОНТЬЕВА Е. В.

УДК 616-002-053.2:616.921.5

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-106-110

## Флюрона у ребенка: клинический случай

А. А. Бабкин<sup>1</sup>, В. А. Щербак<sup>1</sup>, Е. В. Леонтьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

<sup>2</sup>Краевая детская клиническая больница, Чита 672000, Российская Федерация

**Резюме.** Недавно появился новый термин для описания коинфекции вируса гриппа и SARS-CoV-2. Одни авторы называют его флюрона (Flurona), другие - флюковид. Термин обозначает заболевание, имеющее симптомы как гриппа, так и COVID-19, такие как лихорадка, кашель, утомляемость, головная боль, одышка и потеря вкуса или обоняния, но не насморк и боль в горле. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (МВС), ассоциированный с вирусом SARS-CoV-2, является тяжелой патологией. Полиорганный недостаток, связанная с вирусом гриппа А(Н1N1) также протекает с развитием поражения многих органов и систем, сочетанным инфицированием вирусами SARS-CoV-2 и гриппа А(Н1N1). Особенностью описанного клинического случая является сочетание инфицирования вирусами SARS-CoV-2 и гриппа А(Н1N1), что в современной литературе обозначается терминами флюрона (Flurona), или - флюковид (Flucovid). Клиническими проявлениями МВС у данного ребенка явились: повышение температуры тела выше 38,0 С, полиорганные нарушения (кардиологические, респираторные, почечные, гастроинтестинальные, неврологические), увеличение концентрации D-димера, С-реактивного белка, тромбоцитопения. Знание рассматриваемой патологии позволит врачам своевременно выделять подобных пациентов из числа детей с инфекционной патологией, определять адекватную тактику динамического наблюдения, а в ряде случаев — и прогноз.

**Ключевые слова:** флюрона, флюковид, COVID-19; педиатрический мультисистемный воспалительный синдром; грипп А Н1N1, SARS-CoV-2.

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

**Для цитирования:** Бабкин АА, Щербак ВА, Леонтьева ЕВ. Флюрона у ребенка: клинический случай. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):106-110. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-106-110

## Flurona in a child: a clinical case

А. А. Babkin<sup>1</sup>, V. A. Shcherbak<sup>1</sup>, E. V. Leontieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Chita 672000, Russian Federation

**Abstract.** Recently, a new term has appeared to describe a viral coinfection of influenza and SARS-CoV-2. Some authors call it flurona, others – flucovid. The term denotes a disease with symptoms of both influenza and COVID-19, such as fever, cough, fatiguability, headache, dyspnoea and loss of taste or olfaction, but not rhinorrhoea or sore throat. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with the SARS-CoV-2 virus is a severe pathology. Multiple organ failure associated with the influenza A (H1N1) virus also progresses with impairment of many organs and systems, combined infection with SARS-CoV-2 and influenza A (H1N1) viruses. A feature of the described clinical case is the coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A (H1N1) viruses, which is denoted by the terms flurona, or flucovid in modern literature. Clinical manifestations of MIS in this child were: an increase in body temperature above 38.0°C, multiple organ disorders (cardiological, respiratory, renal, gastrointestinal, neurological), an increase in the concentration of D-dimer, C-reactive protein, thrombocytopenia. Knowledge of the pathology under consideration will allow physicians to timely identify such patients among children with infectious pathology, establish the adequate tactics of dynamic observation, and in some cases, the prognosis.

**Key words:** flurona, flucovid, COVID-19; multisystem inflammatory syndrome in children; influenza A H1N1, SARS-CoV-2.

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

**Citation:** Babkin AA, Shcherbak VA, Leontieva EV. Flurona in a child: a clinical case. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):106-110. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-106-110

### Введение

Недавно появился новый термин для описания коинфекции вируса гриппа и SARS-CoV-2. Одни авторы называют его флюрона (Flurona) [1, 2], другие - Флюковид (Flucovid) [3]. Термин обозначает заболевание, имеющее синдромы как гриппа, так и COVID-19, такие как лихорадка, кашель, утомляемость, головная боль, одышка и потеря вкуса или обоняния, но не насморк и боль в горле.

Исследование продолжительностью более 18 месяцев с участием 17 011 взрослых с инфекцией SARS-CoV-2 выявили 1,3% коинфекции вирусами гриппа [4]. Однако фактическая частота коинфекции может

быть намного выше, поскольку у некоторых пациентов может быть неопределяемый вирус гриппа на момент диагностики инфекции SARS-CoV-2. Это происходит потому, что среднее время инкубации и вирусывыделения вирусов гриппа (2-3 дня) намного короче, чем у SARS-CoV-2 (6-14 дней).

Доля коинфекции вирусом гриппа и SARS-CoV-2 среди детей (3,2%) была заметно выше, чем у взрослых пациентов, что указывает на то, что дети более восприимчивы к коинфекции. Доля коинфекции вирусами гриппа среди пациентов с COVID-19 в критическом состоянии (2,2%) была выше, чем у всех пациентов (0,6%), что позволяет предположить, что



коинфекция вирусами гриппа может усугублять тяжесть течения COVID-19 [5].

Исследования на животных показали, что одновременная или последовательная коинфекция вирусом гриппа А и SARS-CoV-2 приводила к более серьезной потере веса и воспалительному повреждению легких, а также к увеличению экспрессии тканевых цитокинов/хемокинов, чем заражение одним из них. [6].

Зарубежными авторами рекомендуется лечение флюковида путем комбинирования таких противовирусных препаратов, как осельтамивир, и препаратов против COVID-19, например, нирматрелвир [7]. Однако данная терапия не разрешена в Российской Федерации.

В качестве иллюстрации представляем клинический пример.

Девочка С., 1 год 11 мес, европеоид, на 4 сутки от начала заболевания поступила в Краевую детскую инфекционную больницу с жалобами (со слов законного представителя), что у ребенка зафиксировано повышение температуры тела на цифрах 38,0 С и выше, самостоятельно голову не держит, не сидит, не переворачивается, не ходит, при приеме жидкой и твердой пищи поперхивается, подергивание мышц лица.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2 беременности, 2 родов. Данная беременность протекала без особенностей. Рожден естественным путем, на сроке 39 недель, вес при рождении 3278 гр., рост - 52 см, по шкале Апгар 7-8 баллов. На 6 сутки выписан домой. Находился на грудном вскармливании до 13 месяцев. В возрасте 9 месяцев регистрировались фебрильные судороги на фоне острой респираторной инфекции. Аллергологический анамнез – не отягощен. Наследственной отягощенности нет.

15.12.2022 г. зарегистрировано повышение температуры тела до 38,0 С, сухой кашель, слизистое отделяемое из носа. За медицинской помощью не обращались, самостоятельно принимали антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные 10000 ЕМД, бромгексина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, ибупрофен в возрастной дозировке, однако без положительной динамики. 18.12.2022 года мама отмечает резкое ухудшение в самочувствии ребенка, девочка стала вялой, слабой, появилась одышка, развились судороги тонического характера длительно – до 1 часа.

#### *Физикальная диагностика*

Состояние крайней степени тяжести за счет дыхательной недостаточности, неврологической симптоматики, судорожной готовности, псевдобульбарного синдрома. Контакту недоступна. Кормление через назогастральный зонд, объемом 80 мл каждые 3 часа.

Масса – 8,7 кг и рост – 85 см. Кожные покровы бледно-серого цвета, сухие на ощупь, высыпаний нет. Подкожная жировая клетчатка резко истончена, распределена равномерно, толщина складки на уровне пупка 0,3 см. Дыхание через нос затруднено за счет назогастрального зонда. В ротоглотке яркая разлитая гиперемия. Грудная клетка цилиндрической формы.

Перкуторный звук ясный, легочный. При аускультации дыхание проводится равномерно над всеми легочными полями, жесткое. Выслушиваются проводные хрипы. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок определяется в 4 межреберье слева от грудины, ограниченный. Границы относительной сердечной тупости соответствуют 1 группе по Молчанову. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Живот соразмерный, участвует в акте дыхания. При глубокой пальпации безболезненный, доступен пальпации во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул – 2 раза в день, кашицеобразный, ранее отмечались эпизоды разжиженного стула. Мочеиспускание – свободное, безболезненное.

Неврологический статус: сознание сохранено. Зрачки S=D, реакция на свет вялая, содружественная. Нистагма нет. Взгляд не фиксирует (не видит). Слух в норме. Носогубные складки симметричные. Псевдобульбарные нарушения: девиация языка в полости рта. Тонус мышц высокий в верхних конечностях, снижен в нижних конечностях, тугоподвижность голеностопных суставов. Мышечная сила снижена 2 балла в конечностях. Чувствительность оценить невозможно. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие S=D. Патологические знаки положительные, Бабинского с двух сторон, Россолимо. Не сидит. Тракционные пробы не выполняет. Координация движений нарушена. Опоры нет. Менингеальных знаков нет.

#### *Лабораторные исследования*

Клинический анализ крови: гемоглобин- 111 г/л, эритроциты-  $3,74 \cdot 10^{12}$ , лейкоциты  $11,11 \cdot 10^9$ , тромбоциты  $170 \cdot 10^9$ , с/я-31%, лимфоцитов- 55%, моноцитов-12%, СОЭ-17 мм/ч. На 3 сутки резкое снижение количества тромбоцитов до  $70 \cdot 10^9$ , вероятно имел место ДВС-синдром. При выписке клинический анализ крови: гемоглобин – 108 г/л, эритроциты –  $4,23 \cdot 10^{12}$ , лейкоциты  $9,3 \cdot 10^9$ , тромбоциты  $118 \cdot 10^9$ , нейтрофилы палочкоядерные – 9%, нейтрофилы сегментоядерные - 75%, лимфоцитов - 10%, моноцитов - 6%, СОЭ - 10 мм/ч.

Компьютерная томография: органов грудной клетки – в плевральной полости билатерально выпот около 70-100 мл. Легкие расправлены, билатерально отмечаются множественные полиморфные участки уплотнения с нечеткими, неровными контурами, по периферии с «матовым стеклом», с участками воздушной бронхограммы на фоне. Легочный рисунок усилен, обогащен. Проходимость бронхов сохранена, стенки не утолщены. Корни не изменены. Средостение не расширено, не смещено. В просвете пищевода тень зонда, дистальный конец которого в желудке. Лимфатические узлы не увеличены. В полости перикарда жидкости не выявлено. Сердце не увеличено. Заключение: двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония. Двусторонний малый гидроторакс. Головы и шеи – изменения белого вещества полушарий головного мозга могут соответствовать течению энцефалита. Катаральные изменения

придаточных пазух носа, сосцевидных отростков – течение отита. Органов брюшной полости – гидропельвиоперитонеум. Отек перивезикальной клетчатки. Увеличение размеров почек.

МРТ головного мозга: синдром обратимой лейкоэнцефалодистрофии. Катаральные изменения клеток решетчатого лабиринта и сосцевидных отростков.

Эхокардиография: цифры систолического давления в легочной артерии до 45 мм.рт.ст. Увеличение размеров нижней полой вены. Функционирующее овальное окно с лево-правым шунтом до 2 мм. Расширение правого желудочка. Сократительная способность левого желудочка сохранена. Следы жидкости в полости перикарда за правым желудочком.

Учитывая тяжелое состояние пациента и подозрение на мультисистемный воспалительный процесс, проведено обследование на маркеры воспаления. Биохимический анализ крови: прокальцитонин- 0,5 нг/мл (референсные значения 0 - 0,5 нг/мл - отрицательно); D-димер -500 нг/мл (референсные значение <243 нг/мл), СРБ – 24 мг/л (референсные значения <5 мг/л).

С целью дифференциальной диагностики инфекций проведена этиологическая расшифровка вирусных агентов. Иммуноферментный анализ на определение антител к SARS-CoV-2 IgM - 100 МЕ. ПЦР – отрицательно. Назо- и орофарингиальный мазок на грипп АН1N1 (sw2009; А/Н1-swine) методом ПЦР положительный от 19.12.2022 года.

Осмотр специалистов:

Кардиолог: острый миокардит. ХСН 2Б. Ross IV. ДВС синдром.

Нефролог: тубуло-интерстициальный нефрит, токсико-аллергический, активность 1, функция почек не нарушена.

Невролог: острый энцефалит, тяжелой степени тяжести, вирусной этиологии. Псевдобульбарный синдром. Отек головного мозга. Резидуальная энцефалопатия. Задержка нервно-психического развития.

Офтальмолог: конъюнктивит обоих глаз, неуточненной этиологии. Ксероз роговицы обоих глаз.

#### *Клинический диагноз*

Грипп А(Н1N1), тяжелая степень, негладкое течение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вирус идентифицирован, тяжелой формы, негладкое течение.

Осложнение: мультисистемный воспалительный синдром с поражением головного мозга (Острый энцефалит, тяжелой степени тяжести, вирусной этиологии. Псевдобульбарный синдром. Отек головного мозга.), кардио-респираторной системы (Внебольничная двусторонняя пневмония, вирусно-бактериальной этиологии, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 3 степени (ИВЛ от 18.12.22). Острый миокардит. ХСН 2Б. Ross IV. ДВС синдром), почек (Тубуло-интерстициальный нефрит, токсико-аллергический, активность 1, функция почек не нарушена.), желудочно-кишечного тракта (функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта).

Фоновый: белково-энергетическая недостаточность 2 степени. Вторичное иммунодефицитное состояние. Хроническая герпесвирусная инфекция (ЭБВ, ВГЧ 6 типа, ЦМВ), латентное течение. Анемия средней степени, смешанного генеза.

Сопутствующий: резидуальная энцефалопатия. Задержка нервно-психического развития. Конъюнктивит обоих глаз, неуточненной этиологии. Ксероз роговицы обоих глаз.

*Лечение:* цефоперазон-сульбактам 0,5 мг \*3 раза в день в/м 18.12.-28.12.; меропенем 1,6 мг \* 2 раза в сутки, в/в, с 18.12.-28.12.; интерферон-альфа-2б – по 1 свече 2 раза в сутки, per rectum, с 18.12.-31.12.; осельтамивир 30 мг 2 раза в сутки, внутрь, 19.12.-23.12.; амброксол 2,5 мл 2 раза в сутки, per os, 18.12.-20.12.; преднизолон 2 мг/кг 2 раза в сутки, в/в, 18.12.-19.12.; фуросемид 1 мг/кг 1 раз в сутки, в/в, 19.12.-28.12.; каптоприл 1,5 г 3 раза в день, per os, 19.12.- 08.01.; спиронолактон 10 мг 2 раза в сутки, 19.12.- 07.01.; ацетазоламид 0,08 мг 1 раз в сутки, per os 19.12.- 09.01.; меглюмина натрия сукцинат 80 мл 1 раз в сутки, в/в, 18.12.- 23.12.; левитирацитам 1,2 мл \* 2 раза в сутки, per os, 19.12.- 09.01.; ипратропия бромид/фенотерол 1 кап/кг \* 3 раза в сутки, через небулайзер, 18.12.- 23.12.; суспензия будесонида 0,25 мг/мл через небулайзер 2 раза в сутки, 18.12.-27.12.

#### *Динамика и исходы*

За время проводимой терапии зафиксирована положительная динамика, восстановлено самостоятельное дыхание, гемодинамика стабилизирована, пневмоническая инфильтрация не определяется. 09.01.2023 года пациент выписан домой на реабилитацию. Ребенок нуждается в длительной реабилитации.

#### **Обсуждение**

На фоне глобальной пандемии COVID-19 в осенне-зимний период во всем мире увеличивается число регистрации пациентов с коинфекцией SARS-CoV-2 и гриппом. Оба вируса могут вызывать критические исходы и смерть, особенно среди уязвимых групп населения, что вызывает серьезного опасения. Обычно считается, что коинфекция приводит к более тяжелым симптомам и, в конечном итоге, к ухудшению исходов заболевания [8]. Исследование механизма показало, что коинфекция может изменить вирулентность вируса и, следовательно, изменить тяжесть заболевания [9]. Однако противоречивые результаты указывают на сложный механизм того, как коинфекция влияет на смертность и критические исходы, что требует дополнительных исследований.

Мультисистемный воспалительный синдром (MBS) - это серьезное состояние здоровья, которое развивается и связано с коронавирусной болезнью 2019 года. MBS считается полиорганный дисфункцией, включающей сердечные, почечные, респираторные, гематологические, желудочно-кишечные и неврологические симптомы и группы признаков и симптомов, таких как сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит, гипотония или шок и острые желудочно-кишечные расстройства, которые требу-

ют немедленного терапевтического вмешательства для предотвращения ухудшения состояния здоровья пациента. МВС является относительно новым в области доказательной медицины; тем не менее, существует несколько клинических руководств по надлежащей клинической практике. Для каждого расстройства в руководствах есть разные предложения. Следовательно, исходя из текущего состояния доказательств, рекомендации были объединены в единое руководство по терапевтическому ведению [10].

МВС - это новое явление, о котором сообщают во всем мире и которое временно связано с Covid-19. Ему посвящено множество публикаций [11, 12]. Ученые различных стран выявили 783 отдельных случая МВС в период с марта по июнь 2020 года. 55% составили мальчики ( $n = 435$ ) и средний возраст был 8,6 лет (межквартильный интервал 7–10 лет, диапазон от 3 месяцев до 20 лет). У пациентов с МВС была отмечена высокая частота желудочно-кишечных симптомов (71%), включая боль в животе (34%) и диарею (27%). Кашель и респираторный дистресс были зарегистрированы в 4,5% и 9,6% случаев соответственно. Параметры крови показали нейтрофилез в 345/418 (83%) случаев и высокий СРБ в 587/626 (94%). 362/619 (59%) случаев были положительными на инфекцию SARS-CoV-2 (серология или ПЦР), однако только у 41% выявили легочные изменения при визуализации органов грудной клетки. Тяжесть заболевания была высокой: в 68% случаев потребовалась госпитализация в реанимацию; 63% нуждаются в инотропной поддержке; 244/783 (28%) случая нуждались в той или иной форме респираторной поддержки (138 на искусственной вентиляции легких) и 31 нуждались в экстракорпоральной мембранной оксигенации. Стратегии лечения включали внутривенный иммуноглобулин (63%) и внутривенные стероиды (44%). 29 пациентов получали инфликсимаб, 47 получали антагонист рецептора IL1 и 47 получали антагонист рецептора IL6. Умерло 12/783 (1,5%) детей [13]. Патогенетической основой педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, является системный васкулит, возникающий вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов, связанной с дисрегуляцией иммунного ответа [14]. Проявлениями МВС, ассоциированного с флюороной, у данного ребенка явились: полиорганные нарушения (кардиологические, респираторные, почечные, гастроинтестинальные, неврологические), повышение уровня D-димера, С-реактивного белка в сыворотке крови, снижением в капиллярной крови количества тромбоцитов, регистрация температурной кривой выше 38,0 С.

#### Заключение

Таким образом, флюорона, является тяжелой патологией. Полиорганный недостаток, связанная с сочетанным инфицированием вирусами SARS-CoV-2 и гриппа А(H1N1), протекает по типу мультисистем-

ного воспалительного синдрома. Знание рассматриваемой патологии позволит врачам своевременно выделять подобных пациентов из числа детей с инфекционной патологией, определять адекватную тактику динамического наблюдения, а в ряде случаев — и прогноз. Особенностью описанного клинического случая является сочетание инфицирования вирусами SARS-CoV-2 и гриппа А(H1N1), что можно трактовать как флюорону или флюковид.

#### Литература / References

1. Tsagkaris C, Papazoglou AS, Moysidis DV, Loudovikou A, Desse D. Delmicron and Flurona: Bracing for Surgical Impact. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2022;(4):1-2. DOI: 10.1017/dmp.2022.112
2. Pawlowski C, Silvert E, O'Horo JC, Lenehan PJ, Challener D, Gnass E, Murugadoss K, Ross J, Speicher L, Geyer H, Venkatakrishnan AJ, Badley AD, Soundararajan V. SARS-CoV-2 and influenza coinfection throughout the COVID-19 pandemic: an assessment of coinfection rates, cohort characteristics, and clinical outcomes. *PNAS Nexus*. 2022;1(3):pgac071. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgac071
3. Liu S, Li W, Jiang S. Disease of influenza virus and SARS-CoV-2 coinfection: Flurona or Flucovid? *Journal Medical Virology*. 2022;94(9):4056-4057. DOI: 10.1002/jmv.27874
4. Swets MC, Russell CD, Harrison EM, Docherty AB, Lone N, Girvan M, Hardwick HE; ISARIC4C Investigators; Visser LG, Openshaw PJM, Groeneveld GH, Semple MG, Baillie JK. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet*. 2022;16;399(10334):1463-1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X
5. Dao TL, Hoang VT, Colson P, Million M, Gautret P. Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology Plus*. 2021;1(3):100036. DOI: 10.1016/j.jcvp.2021.100036
6. Bai L, Zhao Y, Dong J, Liang S, Guo M, Liu X, Wang X, Huang Z, Sun X, Zhang Z, Dong L, Liu Q, Zheng Y, Niu D, Xiang M, Song K, Ye J, Zheng W, Tang Z, Tang M, Zhou Y, Shen C, Dai M, Zhou L, Chen Y, Yan H, Lan K, Xu K. Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *Cell Research*. 2021;31(4):395-403. DOI: 10.1038/s41422-021-00473-1
7. Su S, Liu Z, Jiang S. Double insult: flu bug enhances SARS-CoV-2 infectivity. *Cell Research*. 2021; 31(5):491-492. DOI: 10.1038/s41422-021-00498-6
8. Kumar N, Sharma S, Barua S, Tripathi BN, Rouse BT. Virological and Immunological Outcomes of Coinfections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;31(4):e00111-17. DOI: 10.1128/CMR.00111-1
9. Pinky L, Dobrovolsky HM. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS ONE*. 2016;19;11(5):e0155589. DOI: 10.1371/journal.pone.0155589
10. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C)



related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World Journal of Pediatrics*. 2022;18(2):83-90. DOI: 10.1007/s12519-021-00499-w

11. Щербак ВА, Бабкин АА, Щербак НМ, Хамина НА. COVID-19 у детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(2):140-150. doi.org/52485/19986173\_2020\_2\_140 [Shcherbak VA, Babkin AA, Shcherbak NM, Hamina NA. COVID-19 in children. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;(2):140-150. (In Russian)]

12. Казанцева ЛС, Брылева ЛИ, Татарников АН, Казанцев ВТ, Веселова ЕВ, Шаповалов КГ. Мульти-системный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;(2):127-136. Kazantseva LS, Bryleva LI, Tatarnikov AN, Kazantsev VT, Veselova EV, Shapovalov KG. Multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection (COVID-19) in children. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;(2):127-136. (In Russian)] DOI: 52485/19986173\_2021\_2\_127

13. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2021;(38):51-57. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001

14. Брегель ЛВ, Ефремова ОС, Костик ММ, Руденко НЮ, Коринец ТС, Дрантусова НС, Баракин АО, Козлов ЮА, Альбот ВВ, Пак Ки О. Опыт наблюдения детей с Кавасаки-подобным (мультисистемным воспалительным) синдромом в Восточно-Сибирском ре-

гионе России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(5):50-62. [Bregel LV, Efremova OS, Kostik MM, Rudenko NYu, Korinets TS, Drantusova NS, Barakin AO, Kozlov Yu A, Albot VV, Pak Ki O. Monitoring of children with Kawasaki-like (multisystem inflammatory) syndrome in the East Siberian area of Russia. *Pediatriya. zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(5):50-62. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/24110/0031-403X-2022-101-5-50-62>

### Сведения об авторах

Бабкин Артём Александрович, ассистент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39 А, тел. +7(302)2354324; e-mail: [aa-babkin@mail.ru](mailto:aa-babkin@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8046-9882>

Щербак Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39 А, тел. +7(302)2354324; e-mail: [shcherbak2001@mail.ru](mailto:shcherbak2001@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Леонтьева Елена Владимировна, к.м.н., заведующая отделением неврологии, Краевая детская клиническая больница; Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Новобульварная 20, e-mail: [Leonteva.Lena.74@mail.ru](mailto:Leonteva.Lena.74@mail.ru)

### Author information

Artem A. Babkin, assistant of Pediatric Department of Postgraduate training of Chita State Medical Academy; Address: 39A Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(302)2354324; e-mail: [aa-babkin@mail.ru](mailto:aa-babkin@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8046-9882>.

Vladimir A. Shcherbak, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Pediatric Department of Postgraduate training of Chita State Medical Academy; Address: 39A Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone +7(302)2354324; [shcherbak2001@mail.ru](mailto:shcherbak2001@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>.

Elena V. Leontyeva, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Neurology, of Regional Children's Clinical Hospital; Chita, st. Novobulvarnaya 20, Russian Federation 672000; e-mail: [Leonteva.Lena.74@mail.ru](mailto:Leonteva.Lena.74@mail.ru)

Дата поступления: 15.06.2023

Дата рецензирования: 11.09.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 15 June 2022

Revision Received 11 September 2023

Accepted 28 September 2023

© БАРАКИН А.О., БАЛАКИРЕВ Е.А., СТАЛЬМАХОВИЧ В.Н., МАРЧУК А.А., ТОЛСТИКОВА Т.В.

УДК 616-007.15

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-111-116

## Клиническое наблюдение: мозаичный вариант мужского кариотипа с присутствием клона с моносомией хромосомы X

А.О. Баракин<sup>1,2</sup>, Е.А. Балакирев<sup>2</sup>, В.Н. Стальмахович<sup>1,2</sup>, А.А. Марчук<sup>2</sup>, Т.В. Толстикова<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664079, Российская Федерация<sup>2</sup>Иркутская областная детская клиническая больница, Иркутск 664022, Российская Федерация

**Резюме.** В статье рассмотрена диагностика редкого заболевания, встречающегося у одного из 15 тысяч новорожденных: нарушения формирования пола по мозаичному кариотипу 45XO/46XY, выявленного у ребенка 9 лет при плановом осмотре перед хирургическим вмешательством по поводу гипоспадии. Приведены этапы диагностического поиска (в том числе совместный осмотр при функциональном обследовании пациента специалистами диагностических отделений совместно с лечащим врачом), результаты лучевых методов диагностики, определение показаний к оперативному лечению; показан ход оперативного лечения, особенности эндоскопической визуализации. Рассмотрены особенности развития половых гонад у пациентов с нарушением формирования пола. Показана важность мультидисциплинарного подхода в диагностике, лечении и консультировании таких пациентов.

**Ключевые слова:** моносомия, нарушение формирования пола, мозаичный кариотип, дети, ультразвуковое исследование, МСКТ, хромосомная патология.

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

**Для цитирования:** Баракин АО, Балакирев ЕА, Стальмахович ВН, Марчук АА, Толстикова ТВ. Клиническое наблюдение: мозаичный вариант мужского кариотипа с присутствием клона с моносомией хромосомы X. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(5):111-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-111-116

## A clinical case: a mosaic variant of male karyotype with presence of a clone with monosomy of the X chromosome

A. O. Barakin<sup>1,2</sup>, E.A. Balakirev<sup>2</sup>, V.N. Stalmahovich<sup>1,2</sup>, A.A. Marchuk<sup>2</sup>, T.V. Tolstikova<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk 664079, Russian Federation<sup>2</sup>Irkutsk State Regional Child Clinical Hospital, Irkutsk 664022, Russian Federation

**Abstract.** The article considers diagnosis of a rare disease occurring in 1 in 15,000 newborns: disorder of sex development conforming to the 45XO/46XY mosaic karyotype revealed in a child aged 9 years during scheduled examination before surgical intervention on hypospadias. The stages of diagnostic search are presented (including a joint examination in functional analysis of the patient by specialists of diagnostic departments together with the treating physician) as well as radiological diagnosis results and determination of indications to surgical treatment. The process of surgical treatment and specifics of endoscopic visualisation have been shown. The features of development of gonads in patients with disorder of sex development has been considered. The importance of multidisciplinary approach in diagnosis, treatment and consultations for such patients has been shown.

**Key words:** monosomy, disorder of sex development, mosaic karyotype, children, ultrasonography, MSCT, chromosome pathology.

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

**Citation:** Barakin AO, Balakirev EA, Stalmahovich VN, Marchuk AA, Tolstikova TV. A clinical case: a mosaic variant of male karyotype with presence of a clone with monosomy of the X chromosome. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):111-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-111-116

Нарушение формирования пола (НФП) характеризуется разницей между генетическим полом, гонадным полом и фенотипическим полом. Данная патология встречается у одного из 4,5-5 тысяч новорожденных. Данный термин заменяет устаревшие определения, такие как «интерсексуальное расстройство», «гермафродит», «псевдогермафродитизм» и др., являющимися спорными и потенциально унижительными. Также такие термины могут вводить в заблуждение родителей, медицинский персонал и юристов. Согласно основанной на результатах цитогенетического исследования классификации [1,2], выделяют следующие варианты НФП: с мужским кариотипом (46,XY),

женским кариотипом (46,XX) и патологией половых хромосом. При НФП высок риск развития герминативно-клеточных опухолей. После установления варианта НФП и выбора дальнейшей тактики лечения возможно осуществлять обоснованный выбор пола, определить риск опухолевого перерождения гонад [3,4]. Достаточно успешно удаётся верифицировать диагноз для пациентов с вариантом 46,XX и патологией половых хромосом, однако в группе пациентов с кариотипом 46,XY своевременное определение диагноза остается недостаточным [5].

В группу НФП, обусловленную патологией половых хромосом, входят варианты синдрома Шерешев-

ского-Тернера, Кляйнфельтера, химеризм, НФП с кариотипом 45,X/46,XY, 46,XX/46,XY, другие сложные хромосомные перестройки.

Это заболевание встречается у 1 из 15 тысяч новорожденных.

Клинически кариотип 45,X/46,XY может быть представлен различными проявлениями: от двойственного строения гениталий и особенностей фенотипа, которые свойственны для синдрома Шерешевского-Тернера до практически обычного фенотипа - мужского или женского.

Дисгенезия гонад варьирует от обычной ткани яичка, не имеющей специфических гистологических изменений, по типу гонады в состоянии крипторхизма, до овотестис. Существует два варианта - смешанная дисгенезия гонад и овотестикулярный. Однако степень дисгенезии гонад и их сочетания могут быть различны. По данным гистологического исследования удаленных гонад, установлено, что с одинаковой частотой (до 40%) имеет место гистологическая картина, соответствующая гонаде в состоянии крипторхизма и гонаде различной степени дисгенезии. Овотестис является наиболее редким вариантом данного состояния.

Генетически пол определяется в момент зачатия [5,6,7]. Внутренние и внешние половые органы остаются недифференцированными до 6 недели беременности; далее генитальный гребень становится одной из гонад: яичником или семенником; данные недифференцированные гонады населяются половыми клетками. Развитие яичек определяется фактором (или веществом), который кодируется SRY-геном (определяющая пол область на Y-хромосоме), расположенным на коротком плече Y-хромосомы. Под влиянием определяющего семенники вещества, зародышевые клетки в половом гребне дифференцируются в клетки Сертоли, которые секретируют Мюллер-ингибирующий фактор или фактор торможения развития мюллеровых протоков, и клетки Лейдига, вырабатывающие тестостерон. Мюллер-ингибирующий фактор (МИФ) вызывает полную регрессию Мюллеровых протоков, в то время как тестостерон способствует созреванию сперматогоний. Регуляция развития мужского фенотипа осуществляется посредством паракринных и эндокринных воздействий. Посредством паракринного воздействия Вольфов проток развивается в эпидидимис семявыносящего протока, семявыносящий проток и семенные пузырьки. При отсутствии Y-хромосомы гонады дифференцируются в яичники на 11-13 неделе беременности. Считается, что гормоны яичников не играют никакой роли в определении женского фенотипа. Отсутствие МИФ приводит к сохранению Мюллеровых протоков, ко-

торые далее развиваются в маточные трубы, матку, шейку матки и верхнюю часть влагалища. Отсутствие тестостерона приводит к инволюции Вольфовых протоков. Выработка дегидротестостерона, преобразованного из тестостерона под действием 5 $\alpha$ -редуктазы на мочеполовой бугорок, семенной бугорок и мочеполовые складки, вызывает развитие этих структур у мужчин в головку полового члена, мошонку и ствол пениса, у женщин они развиваются в клитор, большие и малые половые губы, соответственно. Предстательная железа развивается из мочеполового синуса. В присутствии андрогенов дефинитивный мочеполовой синус сужается, образуя заднюю уретру. У мужчин предстательная железа и бульбоуретральные железы Купера формируются как отростки уретры. В отсутствии андрогенов окончательный урогенитальный синус развивается в нижние две трети влагалища и уретры, которые разделяются, образуя две различные структуры - парауретральные железы Скина и большие вестибулярные Бартолиновы железы.

Целью данной статьи является презентация мультимодальной визуализации пациента 11 лет, фенотипически определяемого как мальчик (с избытком массы тела, ИМТ =32кг/м<sup>2</sup>) с выявленными в ходе обследования с использованием визуализирующих методик двусмысленными гениталиями, генетическим заключением о мозаичном варианте мужского кариотипа (45,X/46XY; клон с моносомией хромосомы X в объеме 72%, уменьшение гетерохроматинового блока на длинном плече хромосомы Y) и гистологическим заключением о наличии женских и мужских клеток в операционном материале.

Пациент Х.Р., 2013 г.р., поступил в ИГОДКБ в августе 2022 года с направительным диагнозом «гипоспадия, крипторхизм». Данный диагноз был выставлен в 2013 году: пациент осматривался хирургом по месту жительства, выявлено отсутствие правого яичка в мошонке. При поступлении в больницу пациент жаловался на искривление полового члена, вынужденную позу при мочеиспускании. Общее состояние при поступлении - средней степени тяжести, сознание сохранено. Локальный статус: наружные половые органы сформированы по мужскому типу; мошонка симметричная, гипоплазированная; справа отмечается отсутствие яичка в мошонке; половой член искривлен; меатус на уровне венечной борозды.

При УЗИ мошонки и паховых каналов - левое яичко гипоплазировано, визуализируется в паховом канале. Правое яичко в мошонке и паховом канале не визуализируется. При проведении УЗИ брюшной полости (при слабо наполненном мочевом пузыре) были заподозрены жидкостные образования мочевого пузыря



(дивертикулы?). Было рекомендовано контрольное УЗИ с наполненным мочевым пузырем. При исследовании с полным мочевым пузырем – рядом с ним визуализируется два жидкостных образования (размеры  $\approx 5,6 \times 3,6$  см и  $6,4 \times 2,8$  см, со взвесью), вероятно, связанные между собой. При введении раствора фурацилина в мочевой пузырь через катетер (рис.1) отмечалось расширение жидкостного скопления, расположенного глубже (нельзя исключить жидкостное скопление в проекции простаты), с контрастированием к расположенному выше образованию (мочевой пузырь?). Жидкостное образование, расположенное ниже и кпереди – при введении раствора без динамики, убедительно связи с рядом расположенными структурами не дифференцируется. Было рекомендовано дообследование – проведение МСКТ малого таза.

Пациенту проведена МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с болюсным усилением ультравистом. Предстательная железа и семенные пузырьки четко не дифференцируются. В полости малого таза между задней стенкой мочевого пузыря и передней поверхностью прямой кишки, начиная от зоны расположения не визуализируемой предстательной железы, регистрируется «мешковидной» формы полостное образование с тонкими стенками, заполненное жидкостным содержимым (4-6 ед. X во все фазы сканирования).

Образование поднимается краниоventрально, над мочевым пузырем, дном доходя до внутренней поверхности передней брюшной стенки, с наличием перегиба в зоне искривления (повторяя форму и положение матки). Размеры образования (Ш\*Д\*В)  $\approx 61,6 \times 81,1 \times 97,7$  мм. Правые яичко и семявыносящий проток достоверно не визуализируются (нижняя часть мошонки вне сканирования). Слева яичко располагается в подкожно-жировой клетчатке, у наружного пахового кольца. Тазовая клетчатка не инфильтрирована, лимфоузлы не увеличены. Прямая кишка заполнена газом и каловыми массами, стенки не утолщены. Заключение: надмошоночный крипторхизм слева. Нельзя исключить монорхизм справа. Кистозное новообразование малого таза (utricle masculinus?). Рекомендовано МРТ органов малого таза.

Пациенту проведена МРТ органов малого таза (в T1, T2, FLAIR и DWI импульсных последовательностях с последующим внутривенным усилением препаратом Гадовист 4,5 мл). Левое яичко определяется слева в паховом канале сразу за глубоким паховым кольцом, размером  $2,2 \times 1,8 \times 1,3$  см. Правое яичко достоверно не определяется. Мошонка заполнена жировой клетчаткой. Простата и семенные пузырьки не визуализируются. Позади уретры, сагиттально кпереди от ампулы прямой кишки,

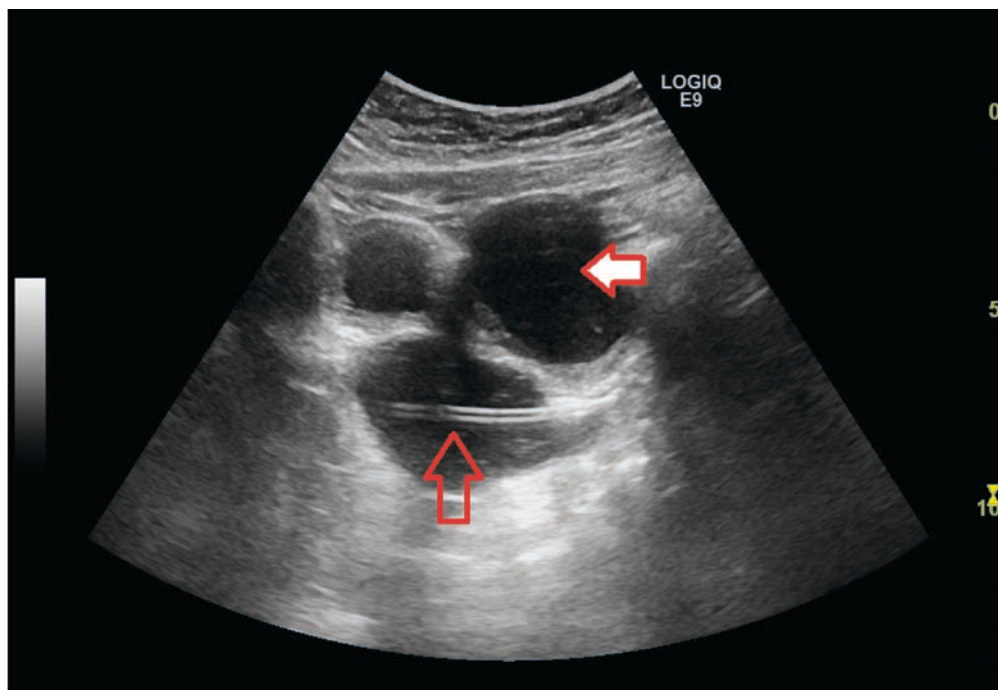


Рисунок 1. На УЗИ визуализированы жидкостные образования, через одно из которых проходит стент (указано контурной стрелкой): вероятно, проекция простаты; при введении раствора отмечается поступление его в мочевой пузырь (указано стрелкой с заливкой).

Figure 1. Ultrasound visualised liquid formations, through one of which the stent passes (indicated by the contour arrow): probably a projection of the prostate; with introduction of the solution, its entry into the bladder is noted (indicated by the filled arrow).

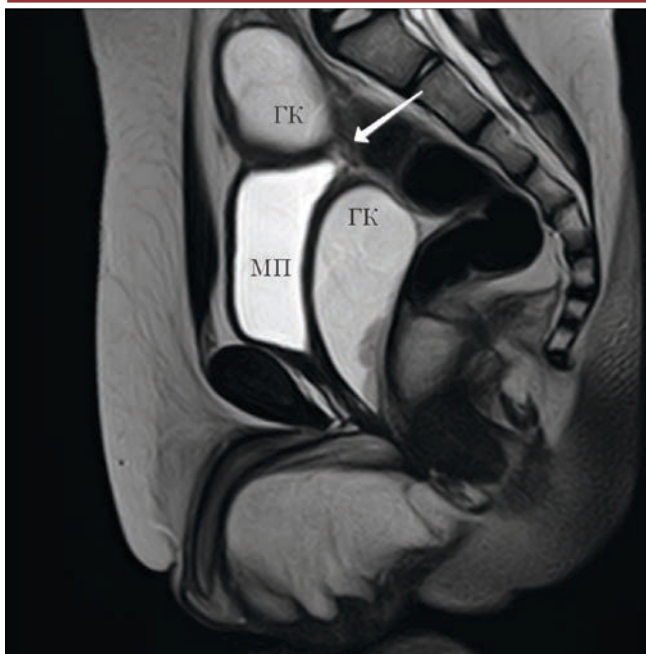


Рисунок 2. Сагиттальное изображение гидрометрокольпоса (ГК) с шейкой (стрелка), разделяющих матку и слепо заканчивающееся влагалище. В просвете обеих камер по задней стенке определяется белковая взвесь - слаг из форменных клеток крови и эндометрия. Простата, семенные пузырьки и единственное яичко в мошонке отсутствуют. Пещеристые тела в половом члене резко гипопластичные.

Figure 2. Sagittal image of a hydrometrocolpos (HC) with a neck (arrow) separating the uterus and epy blindly terminating vagina. In the lumen of both chambers along the back wall, a protein suspension is determined: sludge from formed blood cells and endometrium. The prostate, seminal vesicles and the only testicle are absent in the scrotum. The cavernous bodies in the penis are severely hypoplastic

определяется веретеновидной формы мешотчатая структура, отклоняющаяся влево и краниально вдоль стенки мочевого пузыря. На уровне верхнего полюса мочевого пузыря данная структура по типу сифона резко суживается и далее над мочевым пузырем продолжается в округлой форме тонкостенное кистозное образование. Размеры нижней камеры данной мешотчатой структуры  $\approx 8,9 \times 3,4 \times 2,2$  см, верхней камеры  $\approx 5,5 \times 4,5 \times 3,1$  см. Протяженность связующего суженного участка 1,3 см, ширина просвета около 0,2 см. Содержимое обеих камер жидкостное с горизонтальным уровнем минимального количества взвеси по задней стенке, вероятнее всего клеточный детрит с продуктами распада форменных элементов. Стенка данных кистозных образований достаточно равномерной толщины по всем поверхностям толщиной до 0,4 см. Участков накопления контрастного препарата органами малого таза не выявлено. Прямая кишка без видимых изменений, утолщения стенок и наличие новообра-

зований не выявлено. Параректальная клетчатка не инфильтрирована. Мочевой пузырь равномерно заполнен однородным жидкостным содержимым. Стенка мочевого пузыря не утолщена. Достоверных данных за увеличение регионарных лимфоузлов не получено.

Заключение по результатам МРТ: признаки левостороннего врождённого пахового крипторхизма. Замкнутая двухкамерная псевдовагина (гидрокольпос?) промежности и малого таза. Аплазия правого яичка, простаты и семенных пузырьков. Изменения малого таза и промежности укладываются в вариант вида мужского псевдогермафродитизма.

При микционной скинтиграфии был выявлен двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2 степени.

Проведено цитогенетическое исследование, заключение – «Мозаичный вариант кариотипа 45,X/46,XY с преобладающим клоном 45,X – 72% . Уменьшен гетерохроматиновый блок на длинном плече хромосомы Y».

Иммуноферментное определение гормонального статуса в сыворотке крови (в скобках указаны референтные значения): кортизол – 406,9 нмоль/л (133-537 нмоль/л), лютеинизирующий гормон – 0,1 МЕ/л (0,1-0,33 МЕ/л), пролактин – 14,36 нг/мл (1,9-11,6 нг/мл), тиреотропный гормон – 1,85 мМЕ/мл (0,6-4,66 мМЕ/мл), тироксин – 131,4 нмоль/л (77,0-177,0 нмоль/л), тестостерон – 0,086 нг/мл (2,49-8,36 нг/мл), фолликулостимулирующий гормон - 1,8 мМЕ/мл (0,10-0,36 мМЕ/мл), эстрадиол – 5,00 пг/мл (7,63-42,6 пг/мл).

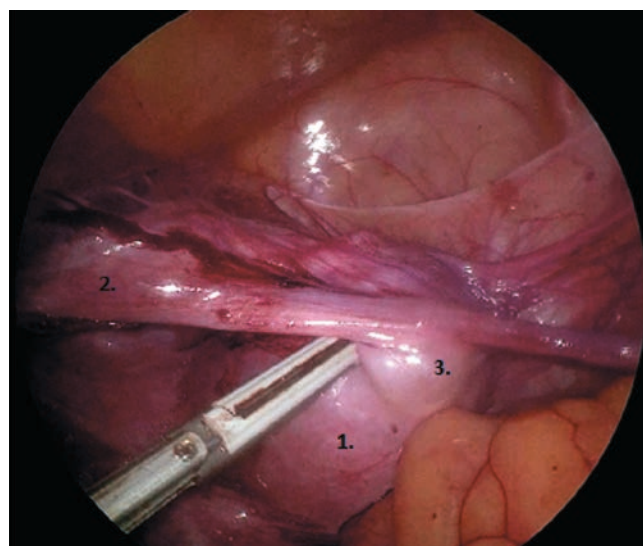


Рисунок 3. Интраоперационная визуализация органов малого таза. 1 – кистозное образование (рудиментарная матка), 2 – левые придатки рудиментарной матки, 3 – овоцистис.

Figure 3. Intraoperative imaging of pelvic organs. 1 – cystic formation (rudimentary uterus), 2 – left appendages of the rudimentary uterus, 3 – ovotestis.



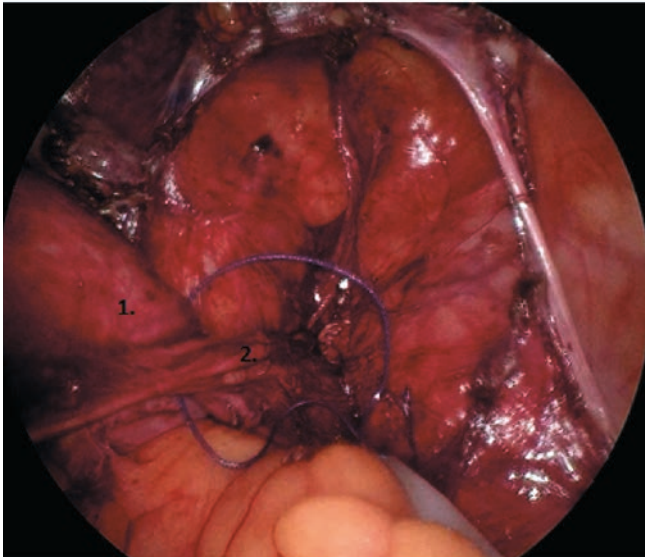


Рисунок 4. Мобилизованное кистозное образование малого таза. 1 – рудиментарная матка, 2- перешеек.  
 Figure 4. Mobilised cystic formation in the small pelvis. 1 – rudimentary uterus, 2 – isthmus.

Выявленную гонаду было решено удалить, так как в 15-30% случаев на 1-2 десятилетия возможно развитие гонадобластомы, которая считается предшественником развития злокачественных герминогенных опухолей второго типа, таких как семинома, гистерминома, эмбриональная карцинома и хориокарцинома. Оперативное лечение, было проведено 07.09.2022 в объеме лапароскопического удаления рудиментарной матки и ее придатков. Интраоперационно в малом тазу определяется (рис.3) кистозное образование с видоизмененными придатками. На уровне глубокого пахового кольца не определяются элементы яичка. Кистозное образование полностью мобилизовано (рис.4) с прилежащими придатками до уровня перешейка влагалищного отростка уrogenитального синуса.

#### Результаты и обсуждение

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проведено гистологическое исследование удаленного фрагмента - полостное образование малого таза имеет гладкомышечную стенку, выстлано грануляционной тканью и многослойным плоским неороговевающим эпителием с подлежащей полосой плотной смешанной воспалительной инфильтрации (лимфоциты, плазматические клетки, полинуклеары). Отходящий тяж имеет строение маточной трубы (складчатая слизистая со смешанной воспалительной инфильтрацией собственной пластинки, гладкомышечная оболочка), к тяжу прилежат структуры семявыносящих путей. Заключение: Смешанная дисгенезия гонад.

Таким образом, заключительный диагноз – «Порок развития органов репродукции, рудиментарная матка, гонады (кариотип 45,X/46,XY). Аноризм. Ки-

стозное образование малого таза. Двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2 степени».

Пациент после операции наблюдается специалистами хирургического отделения ИГОДКБ, проводятся динамические исследования УЗИ – без отрицательной динамики; пациент посещает медицинского психолога (считает себя здоровым: «раньше у меня болел живот, мама говорила, что у меня раздвоение мочевого пузыря и киста, но это было раньше, а сейчас ничего не болит, я здоров»). Амбулаторно рекомендовано посещение эндокринолога.

Порок развития органов репродукции был выявлен только в возрасте 9 лет в связи с особенностями заболевания, которые затрагивают недоступные для рутинного осмотра области. Кроме этого, редкость заболевания может не позволить впервые столкнувшемуся с таким пациентом врачу-клиницисту сразу заподозрить серьезную врожденную патологию [8,9,10]. Необходимо применение различных методик диагностики, включая лабораторные и инструментальные методы исследований, которые поэтапно назначаются в случае недостаточного количества информации, полученной при отдельном исследовании. Комплексный подход позволяет предотвратить осложнения заболевания, снизить риск малигнизации измененных структур и значимо улучшить качество жизни пациента, также осуществить его психологическую поддержку на различных этапах.

#### Выводы

Необходим мультидисциплинарный подход в случае сомнительных данных по формированию пола у детей. Большинство случаев нарушения полового развития выявляется после рождения ещё в роддоме. Однако случаи выявления нарушения полового развития в детском возрасте требуют комплексной диагностики и специального комплексного подхода для определения пола, включающие в себя исследования по определению гормонального статуса, генетического обследования, УЗИ брюшной полости и малого таза при подозрении на сопутствующую патологию, выполнения МСКТ, МРТ, генетического анализа и гистологической верификации гонад, консультации узких специалистов (эндокринолога, генетика, психолога и др.). Внимательное выяснение анамнестических особенностей позволяет уточнить диагноз, выполнить лечение в требуемом объеме, максимально безопасно для пациента. Кроме этого, присутствие лечащего врача-хирурга во время проведения инструментальных методик диагностики позволяет провести оценку состояния ребенка и определить наиболее безопасный доступ быстро, качественно и информативно, что благоприятно влияет на выздоровление ребенка. При реабилитации пациентов с НФП необходимо решить следующие вопросы: выбор пола,



возможность и варианты хирургической коррекции наружных и внутренних гениталий, назначение заместительной терапии гормонами, а также психологическое консультирование пациента и его родителей.

### Литература / References

1. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Fluck C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018; (14):415-429. DOI:10.1038/s41574-018-0010-8
2. Liao LM, Baratz A. Medicalization of intersex and resistance: a commentary on Conway. *International Journal of Impotence Research*. 2022; 1(8). DOI: 10.1038/s41443-022-00597-x
3. Conway GS. Differences in Sex Development and related conditions: mechanisms, prevalences and changing practice. *International Journal of Impotence Research*. 2022; (9). DOI:10.1038/s41443-022-00606-z
4. Earp BD, Abdulcadir J, Liao LM. Child genital cutting and surgery across cultures, sex, and gender. Part 1: female, male, intersex—and trans? The difficulty of drawing distinctions. *International Journal of Impotence Research*. 2022; (12). DOI:1038/s41443-022-00639-4
5. Jürgensen M, Rapp M, Döhnert U, Frieltz FS, Ahmed F, Cools M, Thyen U, Hiort O. Assessing the health-related management of people with differences of sex. *Endocrine*. 2021; (71):675–680
6. Roen K. Intersex or diverse sex development: critical review of psychosocial health care. *The Journal of Sex Research*. 2019; (56):511
7. Chand MT, Turner S, Solomon LA, Jay A, Rabah R, Misra VK. A Case of 45,X/46,XY Mosaicism Presenting as Swyer Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2020; (33):577-580
8. Garzo M, Catusi I, Colombo DM, DeGrada L, Recalcati MP, Rodeschini O, Barone C, Beltrami N, Busuito R, Cappellani S, Ciaschini AM, Gulisano A, Malpezzi E, Pecile V, Pittalis MC, Romitti L, Stioui S, Larizza L, Giardino D. Ten new cases of Balanced Reciprocal Translocation Mosaicism (BRTM): Reproductive implications, frequency and mechanism. *European Journal of Medical Genetics*. 2020 (63): 103639

9. Dowlut-McElroy T, Vilchez DA, Taboada EM, Strickland JL. Dysgerminoma in a 10-Year Old with 45X/46XY Turner Syndrome Mosaicism. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2019 (32); 555–557
10. Wu Q, Ma X, Kong X, Shi H, Chen Z, Jiao Z, Liu L, Jiang M. Two cases of rare diseases with abnormalities of X chromosome. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 2019 (36):151–153

### Сведения об авторах

Баракин Александр Олегович, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, Юбилейный микрорайон, 100 к.4; врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики, Иркутская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, ул. Гагарина, д.4. Тел.: 8(3952)728771 (доб.185); e-mail: uzd@igodkb.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1767-811X>

Балакирев Евгений Алексеевич, врач лучевой диагностики рентгеновского отделения, Иркутская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, ул. Гагарина, д.4, с.т.89027625045, e-mail old@igodkb.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3472-9185>

Стальмахович Виктор Николаевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079 Иркутск, Юбилейный микрорайон, 100, к. 4; с. т. 89021761782; e-mail: Stal.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Марчук Андрей Алексеевич, врач детский хирург хирургического отделения, Иркутская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, ул. Гагарина, д.4, с.т. 89501409185, e-mail maa-ped20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9767-0454>

Толстикова Татьяна Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, Юбилейный микрорайон, 100 к.4, врач-кардиолог Иркутской областной детской клинической больницы; адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, ул. Гагарина, д.4; тел.: 8(3952)241930; e-mail: tv\_tolstikova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

### Author information

Alexander O. Barakin, Assistant of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: Jubileiny district, 100 b.4, Irkutsk, Russian Federation 664079; sonographer of Functional Department in Irkutsk State Regional Child Clinical Hospital; Phone: 8(3952)728771 (add.257); e-mail: pacemaker@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1767-811X>

Eugenii A. Balakirev, specialist of Department of X-ray diagnostics in Irkutsk State regional Child Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: 89027625045, e-mail old@igodkb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3472-9185>

Viktor N. Stalmahovich, Dr. Med. Sci., Head of Department of pediatric surgery, doctor of medical Sciences, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: Jubileiny district, 100 b.4, Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: 89021761782, e-mail: stal.irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Andrei A. Marchuk, surgeon of the Department of surgery in Irkutsk State regional Child Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: 89501409185, e-mail maa-ped20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9767-0454>

Tatyana V. Tolstikova, Associate Professor, cardiologist, Candidate of Medical Sciences, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk State Regional Childrens Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +79834034800; e-mail: tv\_tolstikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

Дата поступления: 17.02.2023  
Дата рецензирования: 20.09.2023  
Принято к публикации: 28.09.2023

Received 17 February 2023  
Revision Received 20 September 2023  
Accepted 28 September 2023

