

Сибирское медицинское обозрение

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

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Siberian Medical Review

№ 1 (145), 2024



МЕДИЦИНСКИЙ



Сибирское медицинское обозрение

Январь-февраль 2024 **1** (145)

Учредитель:

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

Главный редактор

д. м. н., профессор А. В. Протопопов

Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор П. А. Шестерня

Ответственный редактор

Е. А. Романова

Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

Технический секретарь

А. О. Камарали

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-85289 от 30 мая 2023 г.

Адрес редакции, издателя:

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

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

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

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

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

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

Подписано в печать 19.02.2024 г. Дата выхода в свет 29.02.2024 г.

Формат 60×84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 52. 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



January-February 2024 **1** (145)

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-obozenie@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 19.02.2024. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 52. 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>Пашов А. И., Алавердян А. Э., Бундуки А. В., Рачковская В. В.</i> Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему	5
<i>Клеценко Е. И., Шимченко Е. В., Боровикова Е. В., Яковенко М. П., Каюмова Д. А., Кулагина М. Г., Апалькова Е. П.</i> Современные методы лечения муковисцидоза у детей: обзор литературы.....	13
<i>Винокурова Д. А., Куликов Е. С., Федосенко С. В., Старовойтова Е. А., Черногорюк Г. Э., Юн В. Э., Балаганская М. А.</i> Факторы риска смерти и прогностические маркеры неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов	22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Караева А. Ф., Петросова В. Г., Ханахмедова К. Ш., Мугалиева А. Ш., Минатулаева А. Т., Салихов Ш. К., Яхияев М. А., Магомедов М. Г., Абдулагатов И. М.</i> Кальций и магний в природных питьевых водах, связь с эссенциальной гипертензией	33
<i>Талько А. В., Невзорова В. А., Дубов В. С., Филимонова В. Е., Муслимова А. М.</i> Коморбидность и ее роль в исходах COVID-19 у пациентов гематологического профиля.....	39
<i>Лобанов Ю. С., Терешков П. П., Ушакова О. А., Шаповалов К. Г., Лобанов С. Л., Аксенов К. О., Лобанов Л. С.</i> Динамика уромодулина при различных хирургических доступах к забрюшинному пространству	46
<i>Поливанова Т. В., Каспаров Э. В., Вшивков В. А.</i> Показатели качества жизни у детей с абдоминальными болями в этнических популяциях Тывы	51
<i>Горбунов Н. С., Кобер К. В., Каспаров Э. В.</i> Анатомические особенности выявления длины грудоспинного нерва в качестве нерва-донора	58
<i>Пирогов А. Б., Приходько А. Г., Перельман Ю. М.</i> Участие макрофагов и эпителия в реакции бронхов на гиперосмолярный стимул при бронхиальной астме	64
<i>Чумоватов Н. В., Сахарова Г. М., Антонов Н. С., Черных Н. А., Эргешов А. Э.</i> Нарушение бронхиальной проходимости при туберкулезе легких и курении табака.....	72
<i>Панькова А. И., Ховаева Я. Б., Соснин Д. Ю., Моисеенко Н. П., Воронова Е. И.</i> Уровень адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных разной массы тела с хронической обструктивной болезнью лёгких	81
<i>Тарасова И. В., Трубникова О. А., Кухарева И. Н., Соснина А. С., Куприянова Д. С., Темникова Т. Б., Барбараш О. Л.</i> Применение программы «RECOVERY» для восстановления когнитивных функций после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения	87

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Шкляев А. Е., Обухова Е. В., Семёновых Е. А., Комиссарова Н. В., Шаихов Ф. И.</i> Ганглионеврома забрюшинного пространства как причина вторичной артериальной гипертензии: клиническое наблюдение	94
<i>Дамбаев Г. Ц., Полонянкин А. С., Вусик А. Н., Куртсеитов Н. Э., Соловьев М. М., Скиданенко В. В., Фатюшина О. А., Авдошина Е. А.</i> Апоплексия пищевода (синдром Бурхаве).....	98
<i>Ганков В. А., Ручейкин Н. Ю., Масликова С. А., Андреасян А. Р., Чумаков Ю. В.</i> Видеолапароскопическое лечение ложной френоперикардальной фиксированной желудочно-сальниковой грыжи, осложненной высокой субкомпенсированной непроходимостью. Клиническое наблюдение	102
<i>Попов А. Е., Шахмаева О. А., След Н. Ю., Владимиров И. В., Губарева Е. А., Молодцова А. В., Дегидь А. В.</i> Хирургическое лечение гигантской эхинококковой кисты селезенки.....	108
СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА ЗА 2023 ГОД.....	112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Pashov A. I., Alaverdian A. E., Bunduki A. V., Rachkovskaya V. V.</i> Antiphospholipid syndrome in obstetrics: a modern view of the problem	5
<i>Kleshchenko E. I., Shimchenko E. V., Borovikova E. V., Yakovenko M. P., Kayumova D. A., Kulagina M. G., Apalkova E. P.</i> Modern methods for treatment of cystic fibrosis in children: a literature review	13
<i>Vinokurova D. A., Kulikov E. S., Fedosenko S. V., Starovoytova E. A., Chernogoryuk G. E., Yun V. E., Balaganskaya M. A.</i> Risk factors of death and prognostic markers of the adverse outcome of community-acquired pneumonia in adult patients	22

ORIGINAL RESEARCH

<i>Karaeva A. F., Petrosova V. G., Khanakhmedova K. Kh., Mutaliev A. Sh., Minatulayeva A. T., Salikhov Sh. K., Yahyaev M. A., Magomedov M. G., Abdulagatov I. M.</i> Calcium and magnesium in natural drinking waters and their association with essential hypertension	33
<i>Talko A. V., Nevzorova V. A., Dubov V. S., Filimonova V. E., Muslimova A. M.</i> Comorbidity and its role in the outcomes of COVID-19 in haematological patients	39
<i>Lobanov Yu. S., Tereshkov P. P., Ushakova O. A., Shapovalov K. G., Lobanov S. L., Aksenov K. O., Lobanov L. S.</i> Dynamics of uromodulin in different surgical approaches to the retroperitoneal space	46
<i>Polivanova T. V., Kasparov E. V., Vshikov V. A.</i> Parameters of quality of life in children with abdominal pain in ethnic populations of Tyva	51
<i>Gorbunov N. S., Kober K. V., Kasparov E. W.</i> Anatomical features of identifying the length of the thoracodorsal nerve as a donor nerve	58
<i>Pirogov A. B., Prikhodko A. G., Perelman J. M.</i> The participation of macrophages and epithelium in the bronchial response to the hyperosmolar stimulus in bronchial asthma	64
<i>Chumovатов N. V., Sakharova G. M., Antonov N. S., Chernyh N. A., Ergeshov A. E.</i> Impairment of bronchial patency in pulmonary tuberculosis and tobacco smoking	72
<i>Pankova A. I., Khovaeva Ya. B., Sosnin D. Yu., Moiseenko N. P., Voronova E. I.</i> The level of adipokines and pro-inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease patients with different body weights	81
<i>Tarasova I. V., Trubnikova O. A., Kukhareva I. N., Sosnina A. S., Kupriyanova D. S., Temnikova T. B., Barbarash O. L.</i> Application of the «RECOVERY» program for restoration of cognitive functions after on-pump coronary artery bypass grafting	87

CASES FROM PRACTICE

<i>Shklyayev A. E., Obukhova E. V., Semenovych E. A., Komissarova N. V., Shaikhov F. I.</i> Retroperitoneal ganglioneuroma as a cause of secondary arterial hypertension: clinical observation	94
<i>Dambaev G. Ts., Polonyankin A. S., Vusik A. N., Kurtseitov N. E., Soloviev M. M., Skidanenko V. V., Fatyushina O. A., Avdoshina E. A.</i> Oesophageal apoplexy (Boerhaave syndrome)	98
<i>Gankov V. A., Rucheikin N. Yu., Maslikova S. A., Andreyanov A. R., Chumakov Yu. V.</i> Videolaparoscopic treatment of false phreno-pericardial fixed gastro-omental hernia complicated by high subcompensated obstruction. A clinical observation	102
<i>Popov A. E., Shakhmaeva O. A., Sled N. Y., Vladimirov I. V., Gubareva E. A., Molodtsova A. V., Degid A. V.</i> Surgical treatment of giant echinococcal cyst of the spleen	108

CONTENTS 2023	112
----------------------------	-----



© ПАШОВ А. И., АЛАВЕРДЯН А. Э., БУНДУКИ А. В., РАЧКОВСКАЯ В.В.

УДК 618.3-06

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12

Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему

А. И. Пашов, А. Э. Алавердян, А. В. Бундуки, В. В. Рачковская

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Калининград 236006, Российская Федерация

Резюме. В научном обзоре рассматривается такое патологическое состояние, как антифосфолипидный синдром. Авторы отмечают, что данный синдром на данное время остается актуальной проблемой не только для врачей акушеров-гинекологов, но и для врачей различного профиля. В статье рассмотрены этиологические аспекты антифосфолипидного синдрома, приведены данные распространенности синдрома по возрасту и полу. Затронуты патогенетические аспекты развития антифосфолипидного синдрома в целом и в период беременности. Большое внимание уделяется наличию данной патологии именно на момент, приходящийся на прегравидарный период и период беременности на различных сроках гестации. Авторами проведен анализ литературы на предмет описания клинических проявлений заболевания во время беременности, а также описаны возможные исходы течения беременности с данным синдромом. Большое внимание уделено диагностике антифосфолипидного синдрома, а также лечению данной патологии в зависимости от развившейся клинической ситуации.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, беременность, тромбоз, потеря беременности, выкидыш, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития.

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

Для цитирования: Пашов АИ, Алавердян АЭ, Бундуки АВ, Рачковская ВВ. Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):5-12. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12

Antiphospholipid syndrome in obstetrics: a modern view of the problem

A. I. Pashov, A. E. Alaverdian, A. V. Bunduki, V. V. Rachkovskaya

Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences, Kaliningrad 236006, Russian Federation

Abstract. This scientific review examines such a pathological condition as antiphospholipid syndrome. We note that this syndrome remains a relevant problem not only for obstetricians and gynaecologists, but also for doctors of various specialties. The article discusses etiological aspects of antiphospholipid syndrome and provides data on the prevalence of the syndrome by age and gender. The pathogenetic aspects of the development of antiphospholipid syndrome in general and during pregnancy are touched upon. Much attention is paid to the presence of this pathology precisely during the preconception period and the period of pregnancy at various stages of gestation. We have analysed the literature to describe clinical manifestations of the disease during pregnancy, and have also described the possible outcomes of pregnancy with this syndrome. Much attention is paid to the diagnosis of antiphospholipid syndrome, as well as to the treatment of this pathology, depending on the clinical situation.

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy, thrombosis, pregnancy loss, miscarriage, premature birth, intrauterine growth retardation.

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

Citation: Pashov AI, Alaverdian AE, Bunduki AV, Rachkovskaya VV. Antiphospholipid syndrome in obstetrics: a modern view of the problem. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):5-12. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) определяется появлением венозных или артериальных тромбозов и осложнениями беременности на фоне антифосфолипидных антител (АФА). АФС может быть обнаружен у пациентов, не имеющих ни клинических, ни лабораторных признаков [1].

АФС считается относительно новым заболеванием, но его происхождение связано с идентификацией антител Вассермана в начале 20 века, которые использовались для обнаружения бледной трепонемы. Затем антитела были идентифицированы у пациентов, не болевших сифилисом, что привело к появлению термина: «биологический ложноположительный сероло-

гический тест на сифилис», а дальнейшее открытие АФА привело к появлению данного синдрома [2, 3].

Несмотря на новейшие достижения медицины, до сих пор полностью не изучены этиология и патогенез АФС. Это и серьезные осложнения АФС делают данное заболевание актуальной для изучения.

Этиология: важные генетические аспекты

Точная этиология АФС неизвестна, но высокая гетерогенность проявлений предположительно обусловлена наличием разных механизмов на разных уровнях и путях. Образование АФА является необходимым, но недостаточным фактором развития АФС, важными являются определенные способствующие и предрасполагающие факторы [1, 2, 3].

Генетическая предрасположенность обусловлена наличием таких генов, как HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 и DQ8 [4]. Другие гены, не входящие в систему HLA, также могут предрасполагать к развитию АФС: IRF5, кодирующий регуляторный фактор интерферона 5; STAT4 – кодирующий белок, который передает цитокиновые сигналы; полиморфизм в гене B2GP1, приводящий к замене валина на лейцин в позиции 247; ген, кодирующий киназу В-лимфоцитов (BLK) [5, 6]. Но аллели HLA определяют только предрасположенность к продукции АФА, для развития тромбоза необходимы дополнительные условия: наличие фактора V Лейдена, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, повышение уровня гомоцистеина, дефицит протеина С или протеина S, резистентность к протеину С [7, 8].

В 2018 г. М. А. Ислам с соавт. (2018) выявили 16 генов, связанных с тромботическим первичным АФС: PF4V1 (1 вариант тромбоцитарного фактора 4), SELP (селектин P), TLR2 и TLR4 (Toll-подобный рецептор 2 и 4), SERPINE1 (эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена – 1), B2GP1 (бета-2-гликопротеин I), GP Ia (субъединица альфа 2 интегрина), GP1bA (субъединица альфа тромбоцитов гликопротеина Ib), F2R (рецептор тромбина), F2RL1 (рецептор тромбина, подобный рецептору 1), F2 (тромбин), TFPI (ингибитор пути тканевого фактора), F3 (тромбопластин), VEGFA (фактор роста эндотелия сосудов A), FLT1 (тирозинкиназа 1, связанная с FMS) и TNF (фактор некроза опухоли) [9].

Основными способствующими факторами являются инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес, ВИЧ), заболевания соединительной ткани, применение эстрогенсодержащих противозачаточных средств и хирургические вмешательства [5, 10]. Наиболее часто встречающимися вирусными инфекциями являются ВИЧ (17%), вирус ветряной оспы (15%) и вирус гепатита С (13%) [11]. Бактериальные инфекции также могут стимулировать образование АФА, а именно лепра и сифилис [12]. Доказано влияние гормональных контрацептивов на развитие АФС. Так, у женщин, длительно принимавших их, значительно повышены уровни АФА, особенно изотипа IgG, против фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина [13]. Известна связь следующих препаратов с АФС: хлорпромазин, пероральные контрацептивы, прокаинамид, хинин, амоксициллин, фенитоин, интерферон альфа и фактор некроза опухоли альфа [14].

Эпидемиология

Оценка распространенности в популяции АФС долгое время оставалась сложной задачей, учитывая постоянные изменения критериев классификации АФС, отсутствие стандартизации для выявления АФА, а также различия в лабораторных порогах. На сегодняшний день эпидемиологические данные всё ещё остаются ограниченными, но характеристика заболеваемости и распространённости АФС была значительно улучшена благодаря новым публикациям за последние годы [14].

Согласно данным из Великобритании, которые были представлены во время научной конференции Американского колледжа ревматологии в 2019 г., эксперты идентифицировали пациентов с АФС с 1990 по 2016 г. Исследование показало, что пик заболеваемости АФС составил 7,5 случаев на 100000 населения среди женщин в возрасте от 35 до 39 лет. В то время как пик заболеваемости у мужчин составлял 2,2 случая на 100000 населения в возрасте от 55 до 59 лет. Распространенность заболевания составила 50 случаев на 100000 у женщин и 9,8 на 100000 у мужчин соответственно [15].

Еще одно исследование, проведенное в Миннесоте (США) на основании Сиднейских критериев (2006 г.) и лабораторных результатах централизованных лабораторий, показало, что ежегодная заболеваемость составляла 21 случай на 100000 населения, а распространенность заболевания – 50 случаев на 100000 населения [12]. Средний возраст пациентов с диагнозом АФС, зарегистрированный в недавних популяционных исследованиях, составил около 50 лет [16]. Распространенность антител к фосфолипидам и частота тромботических событий увеличиваются с возрастом, что затрудняет приписывание последних к наличию антител. Из-за повышенной частоты тромботических событий у пожилых людей АФА могут выявляться значительно чаще, что может создать систематическую ошибку в исследованиях [15].

Патофизиологические основы

Выделяют 3 основных вида АФА: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и анти-β2-гликопротеин I [10]. АФА имеют несколько механизмов действия. Волчаночный антикоагулянт делят на два подтипа: первый – нацеленный на β2-гликопротеин-1, второй – нацеленный на протромбин [12]. Антикардиолипиновые антитела имеют перекрестную реакцию с большинством отрицательно заряженных фосфолипидов организма: фосфолипиды в сердце, белки, связывающие фосфолипиды в плазме (β2GPI); или белковые и фосфолипидные соединения, новые антигенные детерминанты на β2GPI [17].

Основной причиной образования антител к β2-гликопротеину-1 является молекулярная мимикрия между структурными белками микроорганизмов и аминокислотными последовательностями β2-гликопротеина-1 и/или неправильная структура β2-гликопротеина-1, в дальнейшем связывание β2-гликопротеина-1 с антифагоцитарным поверхностным белком H S.pyogenes, например, приводит к конформационным изменениям в β2-гликопротеине-1: обнажается субдоминантный эпитоп в первом домене β2-гликопротеина-1. Связывание антител с β2-гликопротеином-1 на клеточной поверхности приводит к активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов, фибробластов и трофобластов. Активация клеток включает связывание комплекса β2-гликопротеин1-антитело с TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6, аннексином A2 [5, 18].

Тромбозы

Наличие волчаночного антикоагулянта приводит к более высокому риску как венозного, так и артериального тромбоза по сравнению с антикардиолипином и анти- β 2-гликопротеином. Пациенты с положительным результатом на несколько АФА имеют также более высокий риск развития тромбоза, а пациенты с положительным результатом на все три АФА имеют самый высокий риск тромбообразования [11, 19].

Было показано, что связывание анти- β 2-гликопротеина I с эндотелиальными клетками, тромбоцитами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами и трофобластами приводит к их активации и экспрессии различных молекул и веществ: моноциты начинают экспрессировать тканевый фактор; эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии, подавляя выработку NO, E-селектина и провоспалительных цитокинов (формируется прокоагулянтный эндотелиальный фенотип); тромбоциты начинают продуцировать тромбоксан A2 и становятся гиперрегретируемыми. Также АФА взаимодействуют с фосфатидилсеринем и приводят к нарушению функционирования естественного антикоагулянта аннексина V [20, 21, 22].

Микротромботический АФС объясняется активацией механистической мишени комплекса рапамицина (mTOR) на эндотелиоцитах, что приводит к васкулопатиям [23]. Следует отметить, что к тромбозам приводит также активация комплемента, но механизмы активации комплемента при АФС до сих пор не ясны. Есть предположение, что иммунные комплексы при АФС связываются с компонентом C1q и активируют классический путь комплемента, а высокое количество копий C4B компонента ассоциируется с более высокой частотой тромбозов и частым привычным невынашиванием беременности у пациенток [23, 24, 25].

Предположительно, для запуска тромботического процесса при АФС необходим «двойной удар»: АФА обеспечивают первый удар, создавая генерализованное прокоагулянтное состояние, которое сочетается со вторым ударом (повреждение сосудов, стаза или воспаления вследствие ожирения, курения, инфекций и т.д.) [26, 27, 28].

Акушерские осложнения

При АФС осложнения зависят от срока беременности. Ранний выкидыш связан с прямым ингибирующим действием АФА на рост, плацентацию и апоптоз клеток трофобласта. А поздние акушерские проявления: преэклампсия, задержка внутриутробного развития и мертворождение связаны с плацентарной дисфункцией. Основные причины этих исходов включают недостаточность развития вневорсинчатых спиральных артерий, приводящую к гипоксии плода и высокое давление кровотока, повреждающего плаценту [22, 29].

β 2-гликопротеин-1 экспрессируется клетками трофобласта и децидуальными клетками материн-

ской части плаценты. Антитела, связываясь с β 2-гликопротеином-1 вышперечисленных клеток, снижают миграцию трофобласта и нарушают связь между клетками трофобласта и эндотелиоцитами. Данные процессы опосредованы рецептором LRP8, который снижает продукцию IL-6 и активность STAT3, а также может привести к гибели плода и ограничению внутриутробного развития [6].

Активация комплемента с помощью АФА играет важную роль в патогенезе невынашивания беременности, т.к. ингибирование комплемента является важным условием нормальной беременности. АФА, активируя комплемент по классическому пути, приводят к экспрессии продуктов расщепления, которые опосредуют повреждение плаценты и приводят к гибели плода и ограничению роста. Поражения плаценты обусловлены главным образом компонентами C3a и C5a комплемента [29, 30, 31, 32].

Клинические проявления

Предварительные клинические критерии АФС принято подразделять на:

1. Три или более случая спонтанных аборт до 10-й недели беременности, которые нельзя объяснить анатомическими или гормональными аномалиями у матери или хромосомными отклонениями у отца и матери;
2. Один или более случаев необъяснимой смерти морфологически нормального плода после 10-й недели беременности, при этом морфология плода подтверждена ультразвуковым исследованием или прямым обследованием;
3. Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности по следующим причинам: тяжелой преэклампсии и/или эклампсии, которые соответствуют стандартным критериям, или наличия очевидных признаков фетоплацентарной недостаточности [33, 34].

Однако в последних исследованиях эксперта Дж. Алихотас-Рейг с соавт. (2022) выделяют клинические фенотипы акушерского АФС. Данные фенотипы включают разнообразные клинические проявления, которые могут меняться с течением времени. Так, например, некоторые пациентки неоднократно страдают одним и тем же неблагоприятным исходом, в то время как другие имеют различные вариации акушерских осложнений. В клинических условиях пациентки с АФС могут иметь два основных фенотипа: женщины с потерей беременности и женщины с клиническими проявлениями, связанными с фетоплацентарной недостаточностью. Не исключено сочетание двух клинических фенотипов [33, 35].

Повторяющиеся спонтанные аборты

Под повторяющимися выкидышами или привычными выкидышами принято считать три и более последовательных невынашивания беременности до 10-й недели гестации [20]. Выявление связи между повторяющимися самопроизвольными абортами и положительным результатом на антитела к фос-

фолипидам довольно затруднено. Ранние выкидыши относительно распространены в общей популяции и могут иметь множество причин: генетические аномалии, анатомические вариации, слабость шейки матки, эндокринные и иммунные факторы, инфекционные агенты, то есть TORCH-синдром (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и другие) [22]. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС был выявлен в 27-42% случаев, при этом без проведения лечения гибель эмбриона возникает у 85-95% женщин, у которых были обнаружены антитела к фосфолипидам [36]. Так, в проведённой выборке 500 женщин с привычным выкидышем в анамнезе было обнаружено, что 9,6% пациенток имели постоянно положительный результат на волчаночный антикоагулянт, тогда как антитела к кардиолипину IgG и IgM были обнаружены у 3,3% и 2,2% соответственно [37].

Потеря беременности на поздних сроках

Поздняя потеря беременности или гибель плода определяется как прерывание беременности после 10 недели гестации. Мертворождение устанавливается как гибель ребёнка после 20 недели беременности [36]. В единственном популяционном исследовании частоты мертворождений выявлена ассоциация антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину-1) со значительным повышением вероятности мертворождения (в 3-5 раз) в 582 случаях внутриутробной смерти после 20 недели беременности [29].

Преждевременные роды и задержка внутриутробного развития

Именно преждевременные роды и задержка внутриутробного развития являются наиболее распространёнными клиническими проявлениями у беременных с АФС. Согласно статистическим данным, наибольшее количество случаев преждевременных родов наблюдается у беременных, у которых одновременно есть АФС и системная красная волчанка (СКВ) с частотой заболеваемости в диапазоне от 10% до 40% [38].

В рамках исследования, направленного на выявление причин неблагоприятных акушерских результатов, таких как преждевременные роды и синдром задержки роста плода, было выявлено, что данные осложнения связаны с присутствием волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину, антител к β 2-гликопротеину-1, а также с историей сосудистых тромбозов, произошедших до начала беременности. В случае если вышеуказанные факторы отсутствуют, наблюдаются более благоприятные акушерские исходы даже при наличии предыдущих акушерских осложнений в анамнезе [38].

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – жизнеугрожающее острое проявление АФС, характеризующееся микрососудистым тромбозом, который приводит к полиорганной недостаточ-

ности при высоком уровне циркулирующих антител и разнообразным клиническим проявлениям. Для регистрации случаев КАФС был создан международный регистр пациентов, основанный Европейским форумом по антифосфолипидным телам в 2000 году. Согласно последним данным анализа регистра, КАФС в качестве дебюта антифосфолипидного синдрома был выявлен у 49,1% пациентов [40].

Главными критериями для установления КАФС являются:

1. Поражение 3-х и более органов, систем или тканей;
2. Развитие симптомов одновременно или в течение недели;
3. Окклюзия мелких сосудов, подтвержденная гистологическим исследованием;
4. Наличие антител к фосфолипидам.

Для установления диагноза КАФС случай должен отвечать всем 4 критериям, что является диагностически сложной задачей в экстренных ситуациях, требующих немедленной медицинской помощи [41].

Диагностика

Раннее обнаружение АФС критически важно, поскольку только своевременное вмешательство способно снизить риск смертности как у матери, так и у плода [20]. Однако, как мы уже отмечали, из-за разнообразных клинических проявлений и отсутствия стандартизации диагностических тестов АФС часто устанавливается с опозданием или остается недиагностированным.

В настоящее время для выявления АФС в существующие критерии включены тестирования на волчаночный антикоагулянт, антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину-1 [42, 43]. Стоит отметить, что обобщённый поиск антител к фосфолипидам при отсутствии какого-либо клинического критерия настоятельно не рекомендуется во избежание случайных находок. Анализы для обнаружения АФА должны быть достаточно чувствительными и конкретными, чтобы избежать гипердиагностики и ошибочной постановки диагноза [5].

Волчаночный антикоагулянт

Для подтверждения наличия волчаночного антикоагулянта считается необходимым проведение положительного лабораторного теста дважды или более с интервалом между исследованиями не менее 12 недель. Этот анализ включает в себя использование комплекса скрининговых, подтверждающих и корректирующих коагулологических тестов в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза [38, 43, 44].

Обнаружение волчаночного антикоагулянта включает в себя три функциональных анализа коагуляции, которые измеряют способность антител к фосфолипидам удлинять время свёртывания: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время свёртывания с использованием яда гадюки Рассела и протромбиновое время [5]. Традиционно тестирование включает три этапа: скрининг,

коррекция и подтверждение. Подтверждение наличия волчаночного антикоагулянта у пациента осуществляется при выполнении следующих критериев:

- В процессе начального скрининга обнаруживается удлинение времени свертывания плазмы в тестах, зависящих от фосфолипидов.
- На этапе коррекции: невозможность обратного изменения удлинения времени свертывания в скрининговых тестах после смешивания с донорской плазмой.

В этапе подтверждения: укорачивание или коррекция удлинения времени свертывания в скрининговых тестах после добавления фосфолипидов [45].

Одним из главных недостатков тестов на волчаночный антикоагулянт является их чувствительность к антикоагулянтной терапии [46]. Также повышение уровней VIII фактора и С-реактивного белка может привести к ложноотрицательным и ложноположительным результатам соответственно [5, 47].

Антикардиолипиновые антитела

Лабораторный тест считается положительным на антикардиолипиновые антитела, когда в сыворотке или плазме обнаруживаются антитела классов IgG и/или IgM среднего или высокого уровня (то есть более 40 микрограмм антитела IgM (MPL) и/или микрограмм антитела IgG (GPL) или выше 99-го перцентиля у здоровой популяции). При этом интервал между проведением тестов должен составлять не менее 12 недель. Данные результаты получены с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) [38, 43, 44].

Международная стандартизация твёрдофазного иммуноферментного теста также считается сложной. Специфичность данных антител по отношению к АФС возрастает при увеличении титра IgG по сравнению с классом IgM. Однако у некоторых пациентов выявляется только положительный тест на IgM [22].

Некоторые эксперты указывают, что условия проведения твёрдофазного ИФА также осложняют стандартизацию теста, поскольку покрытие твёрдой фазы различается в лабораториях, что приводит к различной экспозиции антигена. Стандартизация условий труда с помощью автоматизированных систем может способствовать к снижению вариаций результатов, полученных в различных лабораториях [5].

Антитела к β 2-гликопротеину-1

Лабораторный тест признается положительным на антитела к β 2-гликопротеину-1, если в сыворотке или плазме обнаруживаются антитела классов IgG и/или IgM в концентрации, превышающей 99-й перцентиль здоровой популяции. Эти результаты получены с использованием стандартизированной тест-системы ИФА [38, 43, 44]. Основная клиническая значимость антител к β 2-гликопротеину-1 заключается в том, что они появляются в комбинации с другими антителами к фосфолипидам. Как правило, у пациентов с клиническими проявлениями АФС данные антитела редко являются единственными обнаруженными антителами [22].

Для диагностики АФС требуется наличие как минимум одного клинического и одного серологического критерия. Важно отметить, что диагноз АФС исключается, если в течение менее чем 12 недель или более чем 5 лет обнаруживаются антитела к фосфолипидам без клинических проявлений или если имеются клинические симптомы без наличия антител. Все пациенты также должны подвергаться оценке риска тромбозов. Профиль антител к фосфолипидам может указать на высокий или низкий риск тромбозов. Высокий риск тромбозов определяется при положительном тесте на волчаночный антикоагулянт или наличии трех положительных тестов на антитела (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β 2-гликопротеину-1). Низкий риск тромбозов устанавливается при периодическом обнаружении изолированных антител к фосфолипидам в низких и средних концентрациях [45].

Профилактическое лечение

Анализ пяти когортных исследований обнаружил защитный эффект аспирина против только артериальных тромбозов. Гидроксихлорохин во многих исследованиях показал снижение риска тромбоза, но из-за риска ретинопатии необходимо проверить состояние сетчатки в начале лечения, через пять лет, а затем ежегодно. Аспирин в низких дозах в комбинации с гидроксихлорохином снижал также риск тромбоза у больных СКВ [48, 49, 50].

Витамин D является важным профилактическим средством против тромбоза, он снижает активацию тканевого фактора АФА. Пациенты с низким содержанием витамина D имеют более высокий риск тромбообразования при АФС. В крупных исследованиях статинов было показано, что они обладают антитромботическим эффектом [12].

Лечение тромбозов

При возникновении тромбоза предпочтительно назначать варфарин, независимо от того, венозный он или артериальный. Стандартным лечением тромбозов является антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином с переходом на варфарин (целевой показатель МНО 2-3). Краткосрочная (от 3 до 6 месяцев) антикоагулянтная терапия подходит для пациентов, у которых тромбоз развивается на фоне обратимого фактора риска. Продолжительность антикоагулянтной терапии должна определяться соотношением риска и пользы для конкретного пациента. С появлением прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) появилась возможность заменить варфарин. Однако пациентам с АФС не следует назначать ПОАК в качестве терапии первой линии [51, 52, 53].

Лечение при беременности

Последние исследования не выявили преимуществ в использовании аспирина в качестве профилактики у женщин с положительными АФА и бессимптомным течением. Риск выкидыша, преждевременных родов и синдрома задержки роста

плода был одинаковым у женщин, принимавших и не принимавших низкие дозы аспирина. Однако эксперты по АФС из Европейского альянса ассоциаций ревматологов недавно пришли к выводу, что разумно использовать аспирин в низких дозах (75-100 мг 1 раз в день) у бессимптомных беременных с профилем АФА высокого риска [54, 55].

Низкие дозы аспирина и нефракционированного гепарина у пациенток с привычным невынашиванием беременности в первом триместре и АФС снижают частоту выкидышей на 54%. Женщинам, не имеющим в анамнезе тромбозов, назначают тромбопрофилактическую дозу гепарина. В обратном случае назначают полную дозу антикоагулянтов. Ривароксабан эффективен у пациентов с предшествующей венозной тромбоэмболией и АФС. Пациенткам, принимающим ПОАК, следует начинать прием низкомолекулярного гепарина до зачатия. Женщинам, принимающим варфарин, следует перевести на низкомолекулярный гепарин до 6 недель беременности. Рекомендуется принимать аспирин и низкомолекулярный гепарин на протяжении всей беременности [35, 56, 57, 58].

Лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома

Рекомендуется начинать антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином всем пациентам. Пациенты с СКВ должны дополнительно получать циклофосфамид (500-750 мг/м²). Золотым стандартом является концепция «тройной терапии» с антикоагулянтами, кортикостероидами и плазмаферезом/ВВИГ (внутривенными иммуноглобулинами). Ритуксимаб также рассматривается у пациентов, у которых ранее были рецидивы или которые не реагируют на вышеуказанную терапию [59].

Заключение

Антифосфолипидный синдром имеет обширный спектр клинических проявлений и продолжает оставаться актуальной проблемой в акушерстве, а также для врачей различного профиля. Недавние прорывы в области биомедицинских и клинических наук создали уникальные исследовательские возможности для более глубокого осмысления причин заболевания. Идентификация пациентов с наибольшей вероятностью развития неблагоприятных событий, индивидуальный подбор лечения в зависимости от риска и реализация интенсивной терапии для коррекции предрасполагающих факторов могут привести к сокращению частоты возникновения первичных или повторных акушерских осложнений.

Литература / References

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*. 2017;151(1): 43-47. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
2. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(1):101463. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101463
3. Tincani A, Fontana G, Mackworth-Young C. The history of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2023;74(4). DOI:4081/reumatismo.2022.1556

4. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, Sciascia S, Menegatti E. Genetic Factors in Antiphospholipid Syndrome: Preliminary Experience with Whole Exome Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9551. DOI: 10.3390/ijms21249551
5. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; (4):17103. DOI: 10.1038/nrdp.2017.103
6. Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(12):65. DOI: 10.1007/s11926-019-0869-y
7. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmunity Review*. 2016;15(5):433-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.005
8. Iuliano A, Galeazzi M, Sebastiani GD. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmunity Review*. 2019;18(9):102352. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102352
9. Islam MA, Khandker SS, Alam F, Kamal MA, Gan SH. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. *Autoimmunity Review*. 2018;17(3):226-243. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.014
10. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rego J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of the Brazilian Medical Association*. 2017;63(11):994-999. DOI: 10.1590/1806-9282.63.11.994
11. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022; (28):10760296221088576. DOI: 10.1177/10760296221088576
12. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Translational Research*. 2020;(225):70-81. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.006
13. Ulcova-Gallova Z, Bibkova K, Micanova Z, Losan P, Babcova K. Possible Effect of Extended Use of Hormonal Contraception on Increased Levels of Antiphospholipid Antibodies in Infertile Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(3):251-254. DOI: 10.1055/s-0035-1545869. PMID: 25914418; PMCID: PMC4397937
14. Million M, Raoult D. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(24):2335. DOI: 10.1056/NEJMc1304515. PMID: 23758255
15. Jesse Y Dabit, Maria O Valenzuela-Almada, Sebastian Vallejo-Ramos, Ali Duarte-García. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Current Rheumatology Reports*. 2022;23(12):85. DOI: 10.1007/s11926-021-01038-2
16. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(9):1545-52. DOI: 1002/art.40901
17. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *Journal of Immunology Research*. 2019;(2019):8380214. DOI: 10.1155/2019/8380214
18. Cabrera-Marante O, Rodríguez de Frías E, Serrano M, Lozano Morillo F, Naranjo L, Gil-Etayo FJ, Paz-Artal E, Pleguezuelo DE, Serrano A. The Weight of IgA Anti-β2glycoprotein I in the Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis: Closing the Gap of Seronegative Antiphospholipid Syndrome. *International*

Journal of Molecular Sciences. 2020;21(23):8972. DOI: 10.3390/ijms21238972

19. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(10):102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901

20. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clinical and Experimental Medicine*. 2017;17(3):257-267. DOI: 10.1007/s10238-016-0430-5

21. de Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(3):334-341. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.008

22. Caraiola S, Voicu L, Jurcut C, Dima A, Baicus C, Baicus A, Cobilinschi CO, Ionescu RA. Criteria and Non-Criteria Antiphospholipid Antibodies in Antiphospholipid Syndrome: How Strong Are They Correlated? *Biomedicine*. 2023;11(8):2192. DOI: 10.3390/biomedicine11082192

23. Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, Caissutti D, Longo A, Garofalo T, Sorice M, Misasi R. Advances in the Pathophysiology of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Molecular Mechanisms and Signaling through Lipid Rafts. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):891. DOI: 10.3390/jcm12030891

24. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, Ardoin SP, Atkinson JP, Yu CY. The complement system and human autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2023;(137):102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979

25. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *The BMJ: Leading Medical Research, News, Education, Opinion*. 2023;(380):e069717. DOI: 10.1136/bmj-2021-069717

26. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3195. DOI: 10.3390/ijms24043195

27. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicine*. 2023;11(8):2298. DOI: 10.3390/biomedicine11082298. PMID: 37626793

28. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2019;(181):41-46. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4

29. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome: A Perspective from the Blood Coagulation System. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022;(28):10760296221088576. DOI: 10.1177/10760296221088576

30. Arachchilage DRJ, Pericleous C. Evolution of Antiphospholipid Syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023;49(3):295-304. DOI: 10.1055/s-0042-1760333

31. Адильбекова ББ. Антифосфолипидный синдром в практике терапевта (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2019;(4):616-097. [Adilbekova BB. Antiphospholipid syndrome in the practice of a therapist (literature review). *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2019;(4):616-097. (In Russian)]

32. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, Jia Y, Guo J, Li C. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid

syndrome: Diagnostic value added. *Frontiers in Immunology*. 2022;26:972012. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972012

33. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022, 11(3), 675. DOI: 3390/jcm11030675

34. Гончарова АА, Кравченко ЕН, Кривчик ГВ, Вотрина ИР, Чебакова ВЮ. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(1):72 [Goncharova AA, Kravchenko EN, Krivchik GV, Votrina IR, Chebakova VYu. Antiphospholipid syndrome in obstetric practice. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018;(1):72. (In Russian)]

35. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects. *Cells*. 2019;(8):728. DOI: 10.3390/cells8070728

36. Трофимов ЕА, Трофимова АС. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии. *Российский медицинский журнал*. 2016;(15):1032-1036 [Trofimov EA, Trofimova AS. Antiphospholipid syndrome: features of the course in pregnant women and treatment options. *Russian Medical Journal*. 2016;(15):1032-1036. (In Russian)]

37. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;(105):562-572. DOI: 10.3324/haematol.2019.221945

38. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, Martinuzzo M, Ortel TL, Pengo V, Rand JH, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;(18):2828-2839. DOI: 10.1111/jth.15047

39. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):735. DOI: 10.3390/jcm11030735

40. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2022;44(3):347-362. DOI: 10.1007/s00281-022-00916-w

41. Chayoua W, Yin DM, Kelchtermans H, Moore GW, Gris JC, Musiał J, Zuily S, Ten Cate H, de Laat B, Devreese KMJ. Is There an Additional Value in Detecting Anticardiolipin and Anti-β2 glycoprotein I IgA Antibodies in the Antiphospholipid Syndrome? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(11):1557-1568. DOI: 10.1055/s-0040-1714653

42. Vandeveld A, Devreese KMJ. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(8):2164. DOI: 10.3390/jcm11082164

43. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2014; 52(1):56-71. (In Russian)]

44. Ząbczyk M, Celińska-Löwenhoff M, Plens K, Iwaniec T, Musiał J, Undas A. Antiphosphatidylserine/prothrombin complex

antibodies as a determinant of prothrombotic plasma fibrin clot properties in patients with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(10):1746-1755. DOI: 10.1111/jth.14551

45. Li Y, Niu Y, Liu M, Lan X, Qin R, Ma K, Zhao HJ. First-trimester serum antiphosphatidylserine antibodies serve as candidate biomarkers for predicting pregnancy-induced hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023;41(9):1474-1484. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003498

46. Zhang X, Liu Z, Guo F, Wang Q, Bai W, Zhao A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) and risk of obstetric anti-phospholipid syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2023;89(6):e13621. DOI: 10.1111/aji.13621

47. Vandevelde A, Gris JC, Moore GW, Musiał J, Zuily S, Wahl D, Devreese KMJ. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(7):1981-1994. DOI: 10.1016/j.jth.2023.04.001

48. Arachchilage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1331. DOI: 10.3390/ijms24021331

49. Shi H, Zheng H, Yin YF, Hu QY, Teng JL, Sun Y, Liu HL, Cheng XB, Ye JN, Su YT, Wu XY, Zhou JF, Norman GL, Gong HY, Shi XM, Peng YB, Wang XF, Yang CD. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56(4):614-624. DOI:1515/cclm-2017-0502

50. Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF. Association of antibodies to beta2-glycoprotein 1 with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1999;93(2):193-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(98)00388-3. PMID: 9932554

51. Bahar Keleşoğlu Dinçer A, Erkan D. The ABCs of antiphospholipid syndrome. *Archives of Rheumatology*. 2023;38(2):163-173. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2023.41875

52. Barros VIPVL, Igai AMK, Oliveira ALML, Teruchkin MM, Orsi FA. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2021;43(6):495-501. DOI: 10.1055/s-0041-1732382

53. Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):174-183. DOI: 10.1055/a-1113-0689

54. Kemp M, Thomas W. Antiphospholipid syndrome in

obstetrics. *Lupus*. 2018;(27):28-31. DOI: 10.1177/0961203318801664

55. Liu M, Niu Y, Ma K, Leung PCK, Chen ZJ, Wei D, Li Y. Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):634. DOI: 10.1186/s12967-023-04472-1

56. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *The American Society of Hematology Education Program*. 2019;2019(1):421-425. DOI: 10.1182/hematology.2019000043

57. Anunciación-Llunell A, Muñoz C, Roggenbuck D, Frasca S, Pardos-Gea J, Esteve-Valverde E, Alijotas-Reig J, Miró-Mur F. Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):12819. DOI: 10.3390/ijms232112819

58. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):449. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00449

Сведения об авторах

Пашов Александр Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(911)9114614998; e-mail: pachov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Алавердян Арман Эдиикович, студент, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(938)5283154; e-mail: arman_alaverdyan001@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0250-7388>

Бундуки Анастасия Викторовна, студент, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(981)4556295; e-mail: nastia.bunduki@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0167-8212>

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, 2; тел.: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>

Author information

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci. Head of the Department of Obstetrics and Gynecology Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 2, University str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(911)4614998; e-mail: pachov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Arman E. Alaverdian, student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(938)5283154; e-mail: arman_alaverdyan001@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0250-7388>

Anastasia V. Bunduki, student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(981)4556295; e-mail: nastia.bunduki@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0167-8212>

Valeria V. Rachkovskaya, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>

Дата поступления: 16.11.2023

Дата рецензирования: 15.01.2024

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 16 November 2023

Revision Received 15 January 2024

Accepted 16 January 2024

© КЛЕЩЕНКО Е. И., ШИМЧЕНКО Е. В., БОРОВИКОВА Е. В., ЯКОВЕНКО М. П., КАЮМОВА Д. А., КУЛАГИНА М. Г., АПАЛЬКОВА Е. П.

УДК 616.056.7-053.2

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-13-21

Современные методы лечения муковисцидоза у детей: обзор литературы

Е. И. Клещенко^{1,2}, Е. В. Шимченко^{1,3}, Е. В. Боровикова¹, М. П. Яковенко¹, Д. А. Каюмова¹, М. Г. Кулагина¹, Е. П. Апалькова¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар 350063, Российская Федерация

² Детская краевая клиническая больница, Краснодар 350007, Российская Федерация

³ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар 350042, Российская Федерация

Резюме. Муковисцидоз – наследственное заболевание, проявляющееся клиническим полиморфизмом, тяжёлым течением и прогнозом. В России отмечается увеличение числа пациентов с диагнозом «Муковисцидоз» (с 2011 года количество больных возросло в 4 раза). Цель обзора – определить современные принципы терапии муковисцидоза с целью выявления наиболее перспективных для дальнейшей разработки методов лечения. Проведен обзор научных публикаций, представленных в электронных базах данных PubMed, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar за период 2017-2023 гг. Повышение качества и продолжительности жизни больных муковисцидозом на современном этапе обеспечивается ранним вмешательством, комплексным и персонализированным подходом к терапии с непрерывным проведением лечебных мероприятий. Наиболее перспективным для дальнейшей разработки является воздействие на этиопатогенетические механизмы развития муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, заместительная ферментная терапия, муколитики, противомикробная терапия, таргетная терапия.

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

Для цитирования: Клещенко ЕИ, Шимченко ЕВ, Боровикова ЕВ, Яковенко МП, Каюмова ДА, Кулагина МГ, Апалькова ЕП. Современные методы лечения муковисцидоза у детей: обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):13-21. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-13-21

Modern methods for treatment of cystic fibrosis in children: a literature review

E. I. Kleshchenko^{1,2}, E. V. Shimchenko^{1,3}, E. V. Borovikova¹, M. P. Yakovenko¹, D. A. Kayumova¹, M. G. Kulagina¹, E. P. Apalkova¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar 350063, Russian Federation

² Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar 350007, Russian Federation

³ Regional Clinical Emergency Hospital, Krasnodar 350042, Russian Federation

Abstract. Cystic fibrosis is a hereditary disease, manifested by clinical polymorphism, severe course and prognosis. In Russia, there has been an increase in the number of patients diagnosed with cystic fibrosis (since 2011, the number of patients has increased by 4 times). The purpose of the review is to determine the modern principles of cystic fibrosis therapy in order to identify the methods of treatment most promising for further development. A review of scientific publications presented in the electronic databases PubMed, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar for the period 2017-2023 was carried out. Improving the quality and life expectancy of patients with cystic fibrosis at the present stage is provided through early intervention, a comprehensive and personalised approach to therapy with continuous therapeutic measures. The method most promising for further development is exerting impact on the etiopathogenetic mechanisms of the development of cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, enzyme replacement therapy, mucolytics, antimicrobial therapy, targeted therapy.

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

Citation: Kleshchenko EI, Shimchenko EV, Borovikova EV, Yakovenko MP, Kayumova DA, Kulagina MG, Apalkova EP. Modern methods for treatment of cystic fibrosis in children: a literature review. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):13-21. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-13-21

Введение

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся нарушением функции ионных каналов клеточных мембран и повышением вязкости секрета экзокринных желез. Заболевание обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). При МВ дефицит трансмембранного белка CFTR приводит к накоплению хлора в клетках и вторичному повышению содержания ионов натрия. В результате происходит повышенное всасывание околоклеточной жидкости

внутри клетки, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия, и находящийся вне клетки секрет экзокринных желез становится густым, вязким [1, 2, 3].

Частота МВ в России составляет 1:9000 новорожденных, в Европе колеблется от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В течение 2020 года в России умерло 32 пациента, из них 15 взрослых, максимальный возраст смерти – 42,3 года [4].

Для МВ характерна мультисистемность проявлений с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В патологический процесс преимущественно вовлекаются железы дыхательной

системы, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, кожных покровов. Следует отметить, что прежде всего страдает респираторный тракт, сгущается секрет поджелудочной железы, развивается холестаза. Густая и вязкая мокрота инфицируется, вызывает обструкцию и воспаление легочной ткани с формированием структурных изменений, снижением функции легких, развитием дыхательной недостаточности [5]. Сгущение панкреатического сока, воспалительные изменения слизистой кишечника приводят к нарушению кишечного всасывания нутриентов, что отражается на темпах физического развития ребенка. Поражение ткани поджелудочной железы вызывает нарушение эндокринной функции с развитием МВ-ассоциированного сахарного диабета [6].

За последнее десятилетие качество и продолжительность жизни больных МВ значительно улучшились в связи с усовершенствованием терапевтических подходов, разработкой новых методов воздействия на патогенетические механизмы формирования заболевания [7, 8, 9, 10]. В настоящее время первостепенной задачей является дальнейшее совершенствование методов лечения муковисцидоза, способствующих снижению темпов прогрессирования структурных изменений в органах респираторной системы, желудочно-кишечного тракта.

Цель обзора – определить современные принципы терапии муковисцидоза с целью выявления наиболее перспективных для дальнейшей разработки методов лечения. Поиск научных публикаций проведен в электронных базах данных на ресурсах PubMed, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar по следующим ключевым словам: муковисцидоз, заместительная ферментная терапия, кинезитерапия, муколитики, противомикробная терапия, таргетная терапия (на русском и английском языках). Текстовые запросы использовались отдельно или в комбинации. Исследования оценивались на приемлемость по полным текстам статей. В обзор были включены 57 публикаций за период 2017-2023 гг.

Диетотерапия при муковисцидозе

Частым проявлением МВ является нутритивная недостаточность, возникающая в результате хронического воспаления в бронхолегочной системе, эндокринной недостаточности поджелудочной железы, низкой активности кишечных ферментов, выраженного сгущения желчи, проявляющегося ухудшением эмульгации и нарушением всасывания жира [11, 12]. Поэтому особое значение при МВ имеет полноценная и сбалансированная диетотерапия, необходимая для поддержания оптимального роста, физического и полового развития ребенка.

Наиболее оптимально поддержание в пределах нормы показателей темпов физического развития: 25-

75-й перцентили, целевые показатели – 50-й перцентиль. Нарушения всасывания нутриентов, обострения бронхолегочного процесса при МВ проявляются увеличением энергетических потерь, возрастанием потребности в белке, жире, что требует компенсации повышением калоража до 120-150% по сравнению с нормой, увеличением поступления белка на 20%, жира на 35%-40% от суточного калоража на фоне терапии панкреатическими ферментами. Для компенсации усиленных катаболических процессов расчет калорийности суточного рациона у детей с МВ проводится на должностующий вес [3, 13, 14].

Непосредственная связь нутритивного статуса ребенка с функцией бронхолегочной системы и выживаемостью при МВ была выявлена в результате многочисленных исследований [15, 16, 17, 18]. При индексе массы тела >50 перцентиле отмечается значительное улучшение функции легких, сокращение сроков госпитализации, уменьшение частоты бронхолегочных обострений, увеличение продолжительности жизни.

Доказана эффективность полуэлементных смесей у детей раннего возраста с тяжелым течением МВ при некупируемых проявлениях нарушения всасывания нутриентов, сопровождающихся снижением массы тела. Особое значение придается легкоусвояемым полуэлементным смесям, содержащим среднепечечные триглицериды (СЦТ) всасывание которых происходит без участия липазы и желчных кислот [19]. В питании детей с показателями массы тела, роста в пределах возрастной нормы и легким течением МВ используются адаптированные молочные смеси. При этом предпочтительнее назначение смесей с высоким содержанием белка, имеющих в составе жирового компонента не менее 20-25% СЦТ [3, 13].

Активный подход к питанию детей различного возраста является основным принципом диетотерапии при МВ. В течение дня детям дошкольного и школьного возраста назначают три основных и три дополнительных приема пищи: завтрак, 2-й завтрак, обед, полдник, ужин и прием пищи на ночь. Обязательно проведение диетологической профилактики патологии печени и сахарного диабета, осложняющих течение заболевания и являющихся одним из проявлений прогрессирования патологического процесса [14, 20]. Для коррекции дефицита микронутриентов проводится подсаливание пищи, назначение препаратов кальция и жирорастворимых витаминов [7, 13].

Выраженные нарушения нутритивного статуса у больных МВ вызывают необходимость использования агрессивных методов нутритивной поддержки: применение энтерального зондового питания в виде ночной гипералиментации, назначение парентерального питания. Для энтерального питания используются специализированные смеси, вводимые методом

сиппинга или через назогастральный зонд гастростому. По данным многочисленных исследований, агрессивные методы нутритивной поддержки, используемые при тяжелом течении МВ, проявляют высокую эффективность в улучшении показателей физического развития ребенка [3, 16, 17, 18].

Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы

При МВ определяющим для жизни ребенка является степень поражения дыхательной системы и пищеварительного тракта. Основными признаками экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) являются диспептические проявления, снижение показателей индекса массы тела, абдоминальный болевой синдром [21, 22]. Для диагностики ЭПН используется количественное определение панкреатической эластазы-1 в кале, выявление при копрологическом исследовании нейтрального жира (стеаторея 1 типа), липидограмма кала (нарушение жирового обмена) [23].

Панкреатическая недостаточность при МВ компенсируется назначением панкреатина в микросферической форме (микрогранулы). Показаниями к назначению панкреатина являются проявления нарушения кишечного всасывания нутриентов и/или низкое содержание панкреатической эластазы-1 в кале (<200 мкг/г) [3, 7, 13]. На фоне лечения отмечается снижение частоты и объема стула, купирование абдоминальных болей, уменьшение выраженности стеатореи при копрологическом исследовании, стабилизация, а затем и увеличение показателей массы тела ребенка. При подборе заместительной терапии у детей раннего возраста первоначальная доза панкреатина на каждый прием пищи составляет 1000 ЕД/кг по липазе, у детей старше 4-летнего возраста – 500 ЕД/кг по липазе. Затем доза постепенно повышается до купирования симптомов ЭПН и у большинства пациентов составляет не более 10000 ЕД липазы/кг в сутки [14, 18, 20].

Использование для нутритивной поддержки у детей с МВ адаптированных молочных смесей, легкоусвояемых полуэлементных смесей, содержащих всасывающиеся без участия липазы СЦТ, дает возможность снизить дозу панкреатических ферментов при расчете заместительной ферментной терапии [19, 24].

Сбалансированная диета и проводимая коррекция ЭПН позволяют повысить калорийность рациона и, соответственно, улучшить нутритивный статус, что проявляется увеличением продолжительности жизни детей с МВ.

Муколитическая терапия и методики дренирования бронхиального дерева

Повышение вязкости бронхиального секрета при МВ приводит к развитию хронического воспаления, проявляющегося формированием структурных изменений в бронхолегочной системе. Увеличение кон-

центрации ДНК в результате распада полиморфноядерных нейтрофилов, макрофагов, бактериальных клеток способствует ещё большему повышению вязкости инфицированного секрета бронхов [25, 26].

При МВ для проведения муколитической терапии используются такие препараты, как дорназа альфа, 7% гипертонический раствор натрия хлорида в сочетании с 0,1% натрия гиалуронатом, маннитол. Основная цель назначения муколитических препаратов – уменьшение вязкости и улучшение эвакуации мокроты бронхиального дерева, секрета околоносовых пазух [28, 29, 30, 31, 32].

Эффективность муколитической терапии обеспечивается достаточной гидратацией больного и обязательным использованием кинезитерапии, способствующей очищению бронхиального дерева от вязкой мокроты. Одним из эффективных методов кинезитерапии является дыхание с тренажерами, создающими положительное давление на выдохе, используются также постуральный и аутогенный дренаж, дренажные положения, активный цикл дыхания, дренаж с помощью специальных приборов – системы очистки дыхательных путей [2, 33, 34, 35].

Важно отметить, что функционирование механизма самоочищения респираторного тракта при МВ обеспечивается сочетанным воздействием муколитических препаратов и кинезитерапии.

Антибактериальная терапия

Густая и вязкая бронхиальная слизь у пациентов с МВ является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями. Адекватно и своевременно назначенная антибактериальная терапия препятствует развитию хронической инфекции, что задерживает прогрессирование нарушений легочной функции и способствует улучшению дальнейшего прогноза заболевания [31, 36].

При МВ наиболее часто встречающимися возбудителями инфекции респираторного тракта являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Реже выявляются *Burkholderia cepacia complex* (BCC), *Achromobacter spp.*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*, значительно ухудшающие течение и прогноз заболевания. При проявлениях острой респираторной инфекции, приводящей к обострению хронического воспалительного процесса, противомикробная терапия проводится в соответствии с чувствительностью к антибиотикам выявленной респираторной микрофлоры [2, 3, 7]. Следует отметить, что на начальном этапе заболевания преобладает *S.aureus*, а затем чаще выявляется *Paeruginosa*. В большинстве случаев хронический инфекционный процесс обусловлен ассоциацией микробов: *Paeruginosa* + *S.aureus*, *Paeruginosa* + BCC и др. [4].

По данным исследований, частота выявления при МВ метициллин-резистентного *S.aureus* (MRSA) составила 10,8% случаев. У пациентов, инфицированных штаммами MRSA, чаще отмечается тяжёлое течение заболевания. При высеве MRSA одновременно с назначением антибактериальных препаратов проводится дезинфекция окружающей среды, обработка кожных покровов, слизистой носа, глотки антисептиками [37, 38].

Ведущим патогеном, способствующим прогрессирующему течению заболевания с развитием структурных изменений в легочной ткани, является *P.aeruginosa*. При МВ синегнойная инфекция выявляется у взрослых пациентов в 60% случаев, что в два раза чаще, чем у детей раннего возраста. Мукоидный фенотип *P.aeruginosa* характеризуется способностью к образованию биопленок, являющихся защитой от противомикробных препаратов и позволяющих инфекции принимать хроническое течение. Устойчивость к антибактериальной терапии приводит к прогрессированию воспалительного процесса, быстрому снижению функции легких, что проявляется ухудшением прогноза заболевания [39, 40].

Залогом успеха терапии при первичной идентификации возбудителя является бактериологический мониторинг мокроты или глубоких орофарингеальных мазков не реже 1 раза в 3 мес [41, 42]. Лечение наиболее эффективно на ранних сроках выявления синегнойной инфекции при назначении 2-3 антибактериальных препаратов из разных групп. При синегнойной инфекции используется сочетание аминогликозидов с цефалоспоридами 3-4 поколения. В тяжелых случаях при нестабильном состоянии пациента проводится непрерывное применение противомикробного препарата. Важно отметить, что для базисной терапии хронической синегнойной инфекции наиболее эффективно ингаляционное введение антибактериальных препаратов [3, 42, 43, 44, 45, 46].

Поражение легких у пациентов с МВ, вызванное ВСС, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями, *Aspergillus spp.* может серьезно осложнить течение и прогноз заболевания.

Частота инфицирования ВСС при МВ составляет у детей до 16 лет от 1,7% до 4,8% [4]. При первичном высеве ВСС или обострении бронхолегочного процесса, обусловленного ВСС, рекомендовано отдавать предпочтение комбинации трех антибактериальных препаратов из группы аминогликозидов, карбапенемов, цефалоспоринов в соответствии с чувствительностью микроорганизма (курс от 3 недель и более), а также комбинировать внутривенный и ингаляционный и/или пероральный путь введения [2, 47, 48, 49].

При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобакте-

рий у пациентов с МВ противомикробная терапия назначается в соответствии с чувствительностью выявленной респираторной микрофлоры. На современном этапе следует отметить низкий уровень доказательной базы в отношении терапии инфекции, вызванной *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями [3].

Частота сенсibilизации к *Aspergillus spp.* у больных МВ составляет 27%. В настоящее время основным в лечении аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) является сочетание двух подходов: ослабление иммунологического ответа и воспаления, снижение нагрузки аллергенов *Aspergillus spp.*, присутствующих в респираторном тракте. Первое может быть достигнуто назначением кортикостероидов, обладающих иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Снижение нагрузки аллергенов *Aspergillus spp.* достигается использованием противогрибковой терапии группы триазолов. При хроническом аспергиллезе легких (ХЛА) долгосрочная противогрибковая терапия направлена на коррекцию нарушений легочной функции, предупреждение прогрессирования структурных изменений в бронхолегочной системе. Гормональная терапия назначается пациентам с ХЛА на фоне аутоиммунных системных заболеваний (ревматоидный артрит, тяжелая атопическая бронхиальная астма, АБЛА, саркоидоз и др.) [50, 51, 52, 53].

Основной задачей противомикробной терапии при МВ является замедление темпов развития хронической инфекции бронхолегочной системы, способствующее уменьшению прогрессирования легочных расстройств, увеличению продолжительности жизни пациента.

Таргетная терапия

В последние годы интенсивно используются новые технологии для разработки и освоения этиопатогенетической терапии МВ, направленной на коррекцию дефекта гена или его продукта. Исследования гена CFTR позволили определить более 2000 мутаций, проявляющихся различными вариантами нуклеотидной последовательности. Мутации гена CFTR подразделяются на 7 основных классов, характеризующих нарушение синтеза, нестабильность структуры и функции белка CFTR: мутации I и VII класса нарушают синтез белка, мутации V класса уменьшают количество нормальных молекул белка или РНК; мутации II-IV и VI класса вызывают формирование нефункционального белка [54, 55, 56].

ДНК-диагностика основных классов мутаций, определяемых при МВ, позволяет прогнозировать развитие у ребенка экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Пациенты, у которых определены мутации I-III и VII классов («тяжелые» му-

тации) имеют проявления панкреатической недостаточности с высокой частотой осложнений в виде мекониевого илеуса, более ранние нарушения функции лёгких. При мутациях IV–V классов, как правило, сохраняется экзокринная функция поджелудочной железы и отмечается менее выраженное поражение респираторного тракта («мягкие» мутации) [10, 56].

Наибольшее распространение имеет мутация гена CFTR – F508del (мутация II класса). Клинические проявления бронхолегочной патологии, панкреатической недостаточности у пациентов с генотипом F508del/F508del отмечаются преимущественно в раннем возрасте. В России частота выявления генетического варианта F508del составила 52,61%, CFTRdele2,3 – 6,21%, E92K – 3,00% [4, 5].

Выбор препарата таргетной терапии определяет ДНК-диагностика частых и редких мутаций гена CFTR. Для поиска редких мутаций проводится секвенирование гена. В настоящее время идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. CFTR-модуляторы – препараты, восстанавливающие синтез и функции белка CFTR:

- препараты для носителей генетического варианта I класса (белок не синтезируется) не разработаны, но исследования продолжаются;

- препараты для носителей генетического варианта II класса и наиболее часто встречающейся мутации F508del (белок не созревает) – корректоры CFTR;

- препараты для носителей генетического варианта III-IV класса (CFTR канал не функционирует или его функция снижена) - потенциаторы CFTR;

- препараты для всех классов генетических вариантов, восстанавливающие процесс трансляции при образовании белка (увеличение количества белка CFTR) – усилители CFTR [55-57].

В клинической практике используются корректоры и потенциаторы для пациентов, имеющих мутации II, III, IV класса. В России CFTR-модулятор I поколения – препарат ивакафтор/лумакафтор зарегистрирован в 2020 г. Комбинация потенциатора (ивакафтор) и корректора (лумакафтор) направлена на коррекцию нарушений в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте, вызванных гомозиготным носительством мутации F508del. В результате проводимой терапии улучшается функция легких, уменьшается частота бронхолегочных обострений, снижается потребность в системной противомикробной терапии, улучшается экзокринная функция поджелудочной железы с постепенным увеличением индекса массы тела ребенка [5, 8, 10].

В 2023 г. в России зарегистрирован препарат тройной комбинации модуляторов – элексакафтор/ива-

кафтор/тезакафтор, относящийся к CFTR-модуляторам II поколения для пациентов с одной или двумя мутациями F508del (90% больных муковисцидозом). Тройная комбинация CFTR-модуляторов значительно превышает эффективность модуляторов I поколения [55, 57].

Современные методы диагностики позволяют выявить все большее число ранее неизвестных и редких мутаций. В настоящее время проводится разработка персонализированных методов лечения пациентов с МВ, имеющих необычные мутации гена CFTR, путем определения эффективности CFTR-модуляторов на органоидах в лабораторных условиях. В результате персонализированная терапия позволила расширить показания к назначению CFTR-модуляторов, выявив их эффективность для дополнительных мутаций. Например, применение препарата тройной комбинации модуляторов элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор одобрено для 177 дополнительных мутаций. На современном этапе с целью реализации генной терапии МВ разрабатывается средство доставки гена – адаптированный вектор аденоассоциированного вируса (4D-710) [55, 56].

Заключение

Полиорганность поражений при МВ и последующая инвалидизация определяют необходимость раннего вмешательства и непрерывного проведения лечебных мероприятий. Дети с проявлениями муковисцидоза нуждаются в комплексной терапии, включающей активный подход к питанию с повышением калорийности рациона на фоне заместительной ферментной терапии, постоянное использование методов дренирования бронхиального дерева, назначение антибактериальной терапии с предпочтительным ингаляционным путем введения препаратов, своевременное подключение патогенетической терапии. Комплексный подход к терапии МВ замедляет прогрессирование деструктивных процессов в дыхательной системе и желудочно-кишечном тракте, что позволяет большинству пациентов достигнуть зрелого возраста.

Изучение молекулярного механизма развития наследственной патологии проявилось формированием персонализированного подхода в лечении пациентов, имеющих различные классы мутаций, в том числе и редкие мутации гена CFTR. Наиболее перспективной является дальнейшая разработка препаратов, восстанавливающих функцию белка CFTR, и методов воздействия на мутантный ген CFTR. Таргетная терапия в результате воздействия на этиопатогенетические механизмы развития МВ позволяет улучшить респираторную функцию, частично восстановить экзокринную функцию поджелудочной железы и,

соответственно, улучшить показатели нутритивного статуса, что благоприятно отражается на течении и прогнозе заболевания. При этом успех терапии во многом определяется персонализированным подходом к методам коррекции генетической патологии.

Литература / References

1. Шадрин ВВ, Воронкова АЮ, Старинова МА, Симонова ОИ, Сергиенко ДФ, Семькин СЮ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021;31(2):159-166. [Shadrina VV, Voronkova AYU, Starinova MA, Kashirskaya NYU, Simonova OI, Sergienko DF, Semykin SYU, Kon-dratyeva EI. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2021;31(2):159-166. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166
2. Кондратьева ЕИ, Амелина ЕЛ, Чернуха МЮ, Шерман ВД, Красовский СА, Каширская НЮ, Симонова ОИ, Авдеев СН, Намазова-Баранова ЛС, Гембицкая ТЕ, Куцев СИ. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135-146. [Kondratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYU, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYU, Simonova OI, Avdeev SN, Namazova-Baranova LS, Gembitskaya TE, Kutsev SI. Review of clinical guidelines «Cystic fibrosis» (2020). *Pulmonology*. 2021;31(2):135-146. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146
3. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС, Кондратьева ЕИ, Симонова ОИ, Каширская НЮ, Шерман ВД, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Гембицкая ТЕ, Красовский СА, Черменский АГ, Степаненко ТА, Селимзянова ЛР, Вишнева ЕА, Горинова ЮВ, Рославцева ЕА, Ашерова ИК, Ильенкова НА, Зырянов СК, Одинаева НД, Максимычева ТЮ, Орлов АВ, Семькин СЮ, Чернуха МЮ, Шагинян ИА, Аветисян ЛР, Шумкова ГЛ, Крылова НА, Дронов ИА, Костылева МН, Желенина ЛА, Клишко НН, Борзова ЮВ, Васильева НВ, Богомолова ТС, Сперанская АА, Баранова ИА, Фурман ЕГ, Шадрин ВВ, Шапов НФ, Петрова НВ, Пашков ИВ, Цирульникова ОМ, Поляков ДП, Свиштушкин ВМ, Синьков ЭВ, Черных ВБ, Репина СА, Благовидов ДА, Костинов МП, Кондратенко ОВ, Лямин АВ, Поликарпова СВ, Поляков АВ, Адян ТА, Гольдштейн ДВ, Бухарова ТБ, Ефремова АС, Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Черкашина ИВ. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):153-195. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, Avdeev SN, Polevichenko EV, Belevskiy AS, Kondratyeva EI, Simonova OI, Kashirskaya NYU, Sherman VD, Voronkova AYU, Amelina EL, Gembitskaya TE, Krasovskiy SA, Chermenskiy AG, Stepanenko TA, Selimzyanova LR, Vishneva EA, Gorinova YUV, Roslavtseva EA, Asherova IK, Pyenkova NA, Zyryanov SK, Odinaeva ND, Maksimycheva TYU, Orlov AV, Semykin SYU, Chernukha MYU, Shaginyan IA, Avetisyan LR, Shumkova GL, Krylova NA, Dronov IA, Kostyleva MN, Zhelenina LA, Klimko NN, Borzova YUV, Vasilyeva NV, Bogomolova TS, Speranskaya AA, Baranova IA, Furman EG, Shadrina VV, Shchapov NF, Petrova NV, Pashkov IV, Tsirulnikova OM, Polyakov DP, Svistushkin VM, Sin'kov EV, Chernykh VB, Repina SA, Blagovidov DA, Kostinov MP, Kondratenko OV, Lyamin AV, Polikarpova SV, Polyakov AV, Adyan TA, Goldshteyn

DV, Bukharova TB, Efremova AS, Ovsyankina ES, Panova LV, Cherkashina IV. Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153-195. (In Russian)] DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417

4. Kashirskaya NJu, Kondratyeva EI, Krasovskiy SA, Starinova MA, Voronkova AJu, Amelina EL, Asherova IC. The national cystic fibrosis patient registry of the Russian Federation 9 years of experience (2011–2019). *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(S1):S64. DOI: 10.1016/S1569-1993(21)01109-7

5. Черменский АГ, Гембицкая ТЕ, Орлов АВ, Махмутова ВР. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):98-106. [Chermenskiy AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Medical Council*. 2022;16(4):98-106. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106

6. Лябина НВ, Симонова ОИ, Широкова ИВ, Черневич ВП, Батырова АС, Марушина АА, Хавкин АИ, Красновидова АЕ, Каширская НЮ. Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30-ти лет. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;199(3):93-106. [Lyabina NV, Simonova OI, Shirokova IV, Chernevich VP, Batyrova AS, Marushina AA, Khavkin AI, Krasnovidova AE, Kashirskaya NYU. The features of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: a 30-year-long history. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3):93-106. (In Russian)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106

7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;(17):153-178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006

8. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Шумкова ГЛ, Крылова НА. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;29(2):235-238. [Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonology*. 2019;29(2):235-238. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

9. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2019;36(2):451-461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4

10. Каширская НЮ, Петрова НВ, Зинченко РА. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6):558-566. [Kashirskaya NYU, Petrova NV, Zinchenko RA. Clinical efficacy and safety of the combination drug ivacaftor/lumacaftor in patients with cystic fibrosis: a review of international studies. *Questions of modern pediatrics*. 2021;20(6):558-566. (In Russian)] DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2363

11. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(9):853-862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663

12. Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Капранова НИ, ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М. : ООО «Компания БОРГЕС»; 2019;350 с. [Kontrat'eva EI, Kashirskaja NJu, Kapranov NI, editor. Nacional'nyj konsensus «Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija». Moscow : ООО «Kompanija BORGES»; 2018;350 p. (In Russian)]
13. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2017;35(3):557-577. DOI: 10.1016/j.clnu.0016.03.004
14. Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Рославцева ЕА. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(1):58-74. [Kontrat'eva EI, Kashirskaya NYu, Roslavtseva EA. A review of the national consensus «Cystic fibrosis: determination, diagnostic criteria, therapy» for dietitians and gastroenterologists. *Pediatric Nutrition*. 2018;16(1):58-74. (In Russian)]
15. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Vassilakou T. Triage for malnutrition risk among pediatric and adolescent outpatients with cystic fibrosis, using a disease-specific tool. *Children (Basel)*. 2020;7(12):269. DOI: 10.3390/children7120269
16. Shimmin D, Lowdon J, Remington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;7(7):CD001198. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.pub5
17. Hollander FM, de Roos NM, Belle-van Meerkerk G, Teding van Berkhout F, Heijerman HGM, van de Graaf EA. Body weight and body mass index in patients with end-stage cystic fibrosis stabilize after the start of enteral tube feeding. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017;117(11):1808-1815. DOI: 10.1016/j.jand.2017.07.006
18. Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Сорвачёва ТН. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):24-32. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32. [Maksimychева TYu, Kondrat'eva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):24-32. (In Russian)] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32
19. Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Одинаева НД. Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2021;(1):228-234. [Maksimychева TYu, Kondrat'eva EI, Odinaeva ND. Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. *Medical Council*. 2021;(1):228-234. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X2021-1-228-234
20. Кондратьева ЕИ, Орлов АВ, Максимычева ТЮ, Никитина МИ, Пашкевич АА. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе. *Педиатрия. Журнал им ГН Сперанского*. 2018;97(6):116-124. [Kontrat'eva EI, Orlov AV, Maksimychева TYu, Nikitina MI, Pashkevich AA. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal na GN Speransky*. 2018;97(6):104-112. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112
21. Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Сорвачева ТН, Одинаева НД. Опыт коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4):67-73. [Maksimychева TYu, Kondrat'eva EI, Sorvacheva TN, Odinaeva ND. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):67-73. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2019-4-67-73
22. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, Fornes V, Woodcock S, Martins T, Boon M, Ruperto M, Walet S, Speziali C, Witters P, Masip E, Barreto C, de Boeck K, Ribes-Koninckx C. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(4):510-518. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
23. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(2):S70-S78. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.011
24. Бушуева ТВ, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Симонова ОИ, Буркина НИ, Лябина НВ, Ульянова ЛВ, Ивлева ВН, Шень НП, Харькин АВ. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(1):13-20. [Bushueva TV, Borovik TE, Roslavtseva EA, Simonova OI, Burkina NI, Lyabina NV, Ulyanova LV, Ivleva VN, Shen NP, Kharkin AV. Nutritional support for cystic fibrosis: the experience of the introduction of domestic specialized enteral nutrition mixtures. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(1):13-20. (In Russian)] DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20
25. Костюк СВ, Конькова МС, Ершова ЕС, Кондакова ЮА, Будзинский РМ, Шадрина ВВ. Влияние внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы на течение муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):37-46. [Kostyuk SV, Kon'kova MS, Ershova ES, Kondakova YuA, Budzinskiy RM, Shadrina VV. Effect of extracellular DNA and nuclease plasma activity on the course of cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):37-46. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2019-2-37-46
26. Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Шерман ВД, Поляков ДП, Петров АС, Кудлай ДА. Дорназа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019;98(6):111-117. [Voronkova AY, Kondrat'eva EI, Sherman VD, Polyakov DP, Petrov AS, Kudlay DA. Dornasum alfa in treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(6):111-117. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117
27. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;3(3):CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127
28. Кондакова ЮА, Кондратьева ЕИ, Костюк СВ, Ершова ЕС, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Шадрина ВВ, Зырянов СК. Фармакокинетика дорназы альфа при муковисцидозе в детском и подростковом возрасте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):210-215. [Kondakova YuA, Kondrat'eva EI, Kostyuk SV, Ershova ES, Voronkova AY, Sherman VD, Shadrina VV, Zyryanov SK. Pharmacokinetics of dornase alpha in cystic fibrosis in childhood and adolescence. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):210-215. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15050

29. Шумкова ГЛ, Амелина ЕЛ, Свистушкин ВМ, Красовский СА, Каширская НЮ, Синьков ЭВ. Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2018;28(6): 754-761. [Shumkova GL, Amelina EL, Svistushkin VM, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu, Sin'kov EV. Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2018;28 (6):754-761. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-754-761
30. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;9:CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
31. Симонова ОИ, Горинова ЮВ, Высоколова ОВ, Мухина МА, Якушина ЕЕ. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2022;16(18):56-63. [Simonova OI, Gorinova YV, Vysokolova OV, Mukhina MA, Yakushina EE. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety. *Medical Council*. 2022;16(18):56-63. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63
32. Шерман ВД, Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Жекайте ЕК, Черняк АВ. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019;29(4):436-442. [Sherman VD, Voronkova AYu, Kondrat'yeva EI, Zhekayte EK, Chernyak AV. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonology*. 2019;29(4): 436-442. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442
33. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;5(5):CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub4
34. Матвеев ВС, Матвеев СВ, Потапчук АА, Успенская ЮК. Эффективность программы медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2020;27(2):32-38. [Matveev VS, Matveev SV, Potapchuk AA, Uspenskaia IuK. Efficiency of medical rehabilitation program in early aged children with cystic fibrosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):32-38. (In Russian)] DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38
35. Bieli C, Summermatter S, Boutellier U, Moeller A. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(3):331-336. DOI: 10.1002/ppul.23647
36. Кондакова ЮА, Воронкова АЮ, Зырянов СК, Бондарева ИБ. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):5-13. [Kondakova YuA, Voronkova Ayu, Zyryanov SK, Bondareva IB. Pharmacokinetics of antibacterial preparations in cystic fibrosis in children. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):5-13. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13
37. Аветисян ЛР, Медведева ОС, Чернуха МЮ, Шагинян ИА, Тихомиров ЕЕ, Прилипов АГ, Русакова ЕВ, Хачиян ММ, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Красовский СА, Афанасьева МВ. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):102-111. [Avetisyan LR, Medvedeva OS, Chernukha MYu, Shaginyan IA, Tikhomirov EE, Prilipov AG, Khachiyani MM, Rusakova EV, Kondrateva EI, Voronkova AYu, Sherman VD, Krasovski SA, Afanasieva MV. Epidemiological and microbiological peculiarities of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics Journal n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):102-111. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111
38. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):20. DOI: 10.1186/s12890-018-0588-6
39. Perikleous EP, Gkentzi D, Bertzouanis A, Paraskakis E, Sotvic A, Fouzas S. Antibiotic resistance in patients with cystic fibrosis: past, present, and future. *Antibiotics*. 2023;12(2):217. DOI: 10.3390/antibiotics12020217
40. Сиянова ЕА, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Прилипов АГ, Усачев ЕВ, Кондратьева ЕИ, Припутневич ТВ, Гордеев АБ, Каширская НЮ, Капранов НИ, Ильенкова НА, Красовский СА, Шерман ВД, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Усачева МВ. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):77-86. [Siyanova EA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, Shaginyan IA, Prilipov AG, Usachev EV, Kondratieva EI, Priputnevich TB, Gordeev AB, Kashirskaya NYu, Kapranov NI, Ilyenkova NA, Krasovskiy SA, Sherman VD, Voronkova AY, Amelina EL, Usacheva MV. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):77-86. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86
41. Van Stormbroek B, Zampoli M, Morrow BM. Nebulized gentamicin in combination with systemic antibiotics for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54(4):393-398. DOI: 10.1002/ppul.24254
42. Павлинова ЕБ, Мингаирова АГ, Сафонова ТИ, Киршина ИА, Закирова ЗА, Корнеева ТЮ, Шевлякова АА, Лапунова ТЯ, Архипова ОП, Власенко НЮ, Полянская НА, Савченко ОА, Демченко ВИ. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):68-75. [Pavlinova EB, Mingairova AG, Safonova TI, Kirshina IA, Zakirova ZA, Korneeva TYu, Shevlyakova AA, Lapunova TYa, Arkhipova OP, Vlasenko NYu, Polyanskaya NA, Savchenko OA, Demchenko VI. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. *Russian Bulletin Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):68-75. (In Russian)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75
43. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54 (3):S27-S45. DOI: 10.1002/ppul.24511
44. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4(4):CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197
45. Smith S, Rowbotham NJ. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;11(11):CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub4

46. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 2019;37(1):177-192. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

47. Lord R, Jones AM, Horsley A. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;4(4):CD009529. DOI: 10.1002/14651858.CD009529.pub4

48. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;4(4):CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4

49. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;12(12):CD013079. DOI: 10.1002/14651858.CD013079.pub3

50. Козлова ЯИ, Борзова ЮВ, Шадривова ОВ, Сулова ИЕ, Аак ОВ, Игнатиева СМ, Богомолова ТС, Понная ВА, Степаненко ТА, Орлов АВ, Красовский СА, Клишко НН. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):48-54. [Kozlova YaI, Borzova YuV, Shadrivova OV, Suslova IE, Aak OV, Ignatieva SM, Bogomolova TS, Ponnaya VA, Stepanenko TA, Orlov AV, Krasovsky SA, Klimko NN. Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation. *Journal Infectology*. 2018;10(2):48-54. (In Russian)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54

51. Будзинский РМ, Кондратьева ЕИ, Одинаева НД, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Жекайте ЕК. Опыт терапии аллергического бронхолегочного аспергиллеза у детей, больных муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):220-224. [Budzinskiy RM, Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Voronkova AYU, Sherman VD, Zhekaite EK. Experience off allergic bronchopulmonal aspergillosis therapy in children with cystic fibrosis. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):220-224. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15052

52. Горяинова АВ, Каширская НЮ, Шумилов ПВ, Поликарпова СВ, Семькин СЮ. Общие рекомендации по диагностике и лечению различных форм легочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(5):118-130. [Goryainova AV, Kashirskaya NYu, Shumilov PV, Polikarpova SV, Semykin SYu. General recommendations for the diagnosis and treatment of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(5):118-130. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-118-130

53. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2022;43(1):99-125. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.12.002

54. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893-899. DOI: 10.1111/apa.15155

55. Куцев СИ, Ижевская ВЛ, Кондратьева ЕИ. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226-236. [Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2021;31(2):226-236. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236

56. Аюпова ГР, Миннихметов ИР, Хусаинова РИ. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(4):628-640. [Ayupova GR, Minniakhmetov IR, Khusainova RI. Problems and achievements in the study of clinical and genetic aspects of cystic fibrosis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):628-640. (In Russian)] DOI: 10.17816/KMJ2022-628

57. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021;13(7):e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144

Сведения об авторах

Клещенко Елена Ивановна, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; Детская краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, д. 1; тел.: +7(861)2680237; e-mail: kafpedfjk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Шимченко Елена Васильевна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи; адрес: Российская Федерация, 350042, Краснодар, ул. им. 40-летия Победы, д. 14; тел.: +7(918)3290348; e-mail: ev2273@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7180-8953>

Боровикова Елена Владимировна, ассистент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: olgerdb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6700-1302>

Яковенко Маргарита Павловна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: mastura89@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Каюмова Дильбар Абдунабиевна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: dilbark@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Кулагина Мария Григорьевна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: Mari-culagina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6724-7575>

Апалькова Елена Петровна, ассистент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)451046; e-mail: apalkowa.el@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9035-9273>

Author information

Elena I. Kleshchenko, Dr.Med.Sci., Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Children's Regional Clinical Hospital; Address: Victory sq., 1, Krasnodar, Russian Federation 350007; Phone: +7(861)2680237; e-mail: kafpedfjk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Elena V. Shimchenko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Regional Clinical Emergency Hospital; Address: 40 years of victory str., 14, Krasnodar, Russian Federation 350042; Phone: +7(918)3290348; e-mail: ev2273@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7180-8953>

Elena V. Borovikova, Assistant, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: olgerdb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6700-1302>

Margarita P. Yakovenko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)451-10-46; e-mail: mastura89@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Dilbar A. Kayumova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: dilbark@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Maria G. Kulagina, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: Mari-culagina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6724-7575>

Elena P. Apalkova, Assistant, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: apalkowa.el@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9035-9273>

Дата поступления: 07.07.2023

Дата рецензирования: 20.10.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 07 July 2023

Revision Received 20 October 2023

Accepted 16 January 2024

© ВИНОКУРОВА Д.А., КУЛИКОВ Е.С., ФЕДОСЕНКО С.В., СТАРОВОЙТОВА Е.А., ЧЕРНОГОРЮК Г.Э., ЮН В.Э., БАЛАГАНСКАЯ М.А.

УДК 616.24-002.153

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-22-32

Факторы риска смерти и прогностические маркеры неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов

Д. А. Винокурова, Е. С. Куликов, С. В. Федосенко, Е. А. Старовойтова, Г. Э. Черногорюк, В. Э. Юн, М. А. Балаганская
Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

Резюме. Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (ВП) представляют собой серьезный вызов для систем здравоохранения во всем мире. Выявление факторов риска тяжелого течения и смерти может способствовать раннему выявлению пациентов высокого риска по развитию потенциальных осложнений и неблагоприятного исхода ВП. Проведен поиск литературы с использованием баз данных Pubmed, Scopus, Elibrary, WoS, Cochrane в период с 1997 по 2022 год. Рассмотрено значение отдельных факторов, которые могут быть ассоциированы с более высоким риском смерти, включая социально-демографические параметры, сопутствующую патологию, проведение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких, а также ряд лабораторных биомаркеров. По результатам анализа литературы не представляется возможным выделить единственный уникальный маркер, каждый из изученных параметров имеет свои ограничения в отношении предсказательной способности наступления смерти у больных с ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, факторы риска смерти, пневмония, биомаркеры, прокальцитонин, пресеписин, програнулин.

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

Для цитирования: Винокурова ДА, Куликов ЕС, Федосенко СВ, Старовойтова ЕА, Черногорюк ГЭ, Юн ВЭ, Балаганская МА. Факторы риска смерти и прогностические маркеры неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):22-32. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-22-32

Risk factors of death and prognostic markers of the adverse outcome of community-acquired pneumonia in adult patients

D. A. Vinokurova, E. S. Kulikov, S. V. Fedosenko, E. A. Starovoytova, G. E. Chernogoryuk, V. E. Yun, M. A. Balaganskaya
Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

Abstract. Community-acquired pneumonia (CAP) morbidity and mortality continues to pose a major challenge to health systems worldwide. Identification of risk factors for severe disease and death may facilitate early identification of patients at high risk for the development of potential complications and poor outcome of CAP. A search was conducted using PubMed, Scopus, eLibrary, WoS, Cochrane databases for literatures published from 1997 to 2022. The importance of individual factors that may be associated with a higher risk of death is considered, including sociodemographic parameters, comorbidities, invasive and non-invasive ventilation, as well as a number of laboratory biomarkers. Based on the results of the literature analysis, it is not possible to identify a single unique marker; each of the studied parameters has its own limitations regarding the predictive ability of death in patients with CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, mortality risk factors, pneumonia, biomarkers, procalcitonin, presepsin, progranulin.

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

Citation: Vinokurova DA, Kulikov ES, Fedosenko SV, Starovoytova EA, Chernogoryuk GE, Yun VE, Balaganskaya MA. Risk factors of death and prognostic markers of the adverse outcome of community-acquired pneumonia in adult patients. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):22-32. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-22-32

Введение

Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (ВП) является серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире. Несмотря на детальную изученность вопросов этиологии и патогенеза, а также современные и сравнительно эффективные методы лечения, инфекции нижних дыхательных путей являются ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний, вызвав в 2019 г. 2,6 млн смертей во всем мире и являясь четвертой причиной смерти от всех причин [1]. В Европейском союзе ВП стала причиной почти 93 000 смертей в 2017 г., что составляет 2 % среди всех смертей [2]. На территории Российской Федерации, по данным Рос-

стата, смертность от ВП составила 74860 случаев в 2021 г. [3].

Особое значение приобретает тяжелая ВП, поскольку она связана со значительной смертностью. Пациенты с тяжелой пневмонией имеют более высокую смертность, которая достигает 21-22% и более длительную продолжительность пребывания в ОРИТ [4, 5].

Необходимо отметить, что риск смерти ассоциирован не только с периодом активной инфекции при ВП, но и с последующим развитием отсроченных осложнений. Так, сердечно-сосудистые события широко распространены и тесно связаны с неблагоприятными исходами как во время госпитализации, так и в

последующие 10 лет после перенесенной ВП, а период наибольшего риска наступает в первые 30 дней от начала заболевания [6].

Очевидно, что выявление пациентов с более высоким риском смерти при постановке диагноза или на раннем этапе развития осложнений является клинической целью прогнозирования возможных осложнений и, следовательно, адекватного планирования их последующего наблюдения.

На протяжении длительного времени во всем мире проводятся исследования, направленные на поиск клинических, биохимических, инструментальных маркеров, которые позволили бы максимально быстро и точно прогнозировать течение и исход внебольничной пневмонии. На основании накопленных данных разработаны различные прогностические системы оценки, наиболее популярными из которых являются CURB-65 (C (Confusion) – нарушение сознания; U (Urea) – азот мочевины >7 ммоль/л; R (Respiratory rate) – частота дыхания ≥ 30 /мин; B (Blood pressure) – систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., либо диастолическое <60 мм рт. ст. [7] и индекс тяжести пневмонии (PSI – Pneumonia Severity Index) [8]. Они позволяют врачу в короткий срок определить нуждается ли пациент в госпитализации и, если в этом есть необходимость, то где будет начато лечение в условиях отделения общего профиля или отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Но ни один из используемых прогностических подходов не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью, а поиск новых предикторов неблагоприятного течения ВП продолжается и сегодня.

Таким образом, целью данного обзора является рассмотрение клинико-анамнестических характеристик и лабораторных биомаркеров, значимость которых обсуждается в качестве потенциальных предикторов летального исхода при ВП, а также оценивается в настоящее время для разработки прогностических моделей при данном инфекционном заболевании.

Поиск литературы осуществлялся с использованием баз данных Pubmed, Scopus, Elibrary, WoS, Cohrane и ограничивался статьями, опубликованными в период с 1997 года (дата первой публикации о создании шкалы PSI) по декабрь 2022 года.

В ходе работы были рассмотрены 412 статей, из них 48 были включены в обзор. К включению рассматривались полнотекстовые публикации, включающие оригинальные исследования, охватывающие популяции пациентов в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом внебольничная пневмония. Анализу подверглись работы, посвященные прогностическим моделям, которые уже используются или только изучаются для определения риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВП.

Критериями исключения были: пневмонии внутрибольничные и связанные с оказанием медицинской помощи.

Для поиска статей использованы следующие поисковые слова и сочетания: «community-acquired pneumonia»; «mortality predictors» and «community-acquired pneumonia»; «risk factors» and «mortality community-acquired pneumonia», «внебольничная пневмония», «факторы риска летального исхода», «летальность при внебольничной пневмонии».

Возраст

Учеными установлено, что заболеваемость ВП различается в разных возрастных группах и неуклонно возрастает от 1,98 случаев на 1000 человек/год в возрасте 18-20 лет до 23,74 случаев на 1000 человек/год среди населения старше 90 лет [9].

В популярных прогностических шкалах CURB-65/CRB-65 выделено пороговое значение возраста – 65 лет и старше, что принято расценивать в качестве предиктора неблагоприятного исхода.

В ретроспективном исследовании Teixeira-Lopes et al. (2019), объединившем данные 294027 больных с ВП, госпитализированных на материковой части Португалии, уровень больничной смертности составил 20,4 %. При этом средний возраст умерших был значительно выше, чем у выживших и оказался 79,8 против 71,3 лет соответственно ($p < 0,01$), а риск смерти в популяции ≥ 65 лет был выше в 3,2 раза (ДИ95% 3,1-3,3), чем у пациентов в возрасте < 65 лет ($p < 0,01$) [10].

В исследовании под руководством Han et al. (2018) ($n=3131$) средний возраст исследуемой популяции составил $77,4 \pm 7,4$ года. Авторы отмечают, что летальность у пациентов ≥ 85 лет возрастает трехкратно по сравнению с больными в возрасте 65–74 лет (11,9 % против 3,2 % для стационарной смертности и 14,1 % против 4,7 % для 60-дневной смертности соответственно) [11]. В более раннем исследовании С.М. Luna et al. (2016), которое включило данные 6205 больных, разделенных на три возрастные группы (< 65 , 65-79 и ≥ 80 лет) смертность в изучаемых когортах составила 4,6 %, 7,5 % и 14,2 % соответственно. В исследовании также оценивалась взаимосвязь исходов ВП и сопутствующих заболеваний. Ученые установили, что до 80 лет сам по себе возраст не являлся фактором риска неблагоприятного исхода. Смертность в группе лиц моложе 65 лет с одной сопутствующей нозологией либо вообще без нее составила 4,2 %, что не отличалось от смертности пациентов в возрасте 65–79 лет, также имевших не более чем одно сопутствующее заболевание (4,9%) ($p > 0,05$). При этом у пациентов в возрасте 80 лет и старше, имевших не более одной сопутствующей патологии, летальность была 12,4 %, что оказалось достоверно выше, чем в группе пациентов 65-79 лет ($p < 0,001$) [12].

Таким образом, с клинической точки зрения нам следует помнить о прогрессивном увеличении риска летальности у пациентов пожилого и старческого возраста. При этом пороговыми значимыми отметками являются 65, 80 и 85 лет, достижение каждой из которых значимо увеличивает риск смерти от ВП по сравнению с более молодым возрастом.

Влияние уровня жизни и дефицита питания на исходы ВП

В структуре смертности в странах с низким уровнем дохода инфекции нижних дыхательных путей занимают первое место среди всех причин, в то время как в развитых странах данная патология занимает лишь шестую позицию [12]. Одним из факторов, имеющих значение в данном вопросе, является уровень жизни.

Иранскими учеными под руководством Н. Jahanihashemi (2018) был проведен анализ различных факторов летального исхода при внебольничной пневмонии, в том числе социального характера. Среди включенных пациентов (n=621) 7,6 % скончались. При этом, по уровню достатка, среди умерших 53,2 % были отнесены к низшему экономическому классу согласно шкале социально-экономического статуса Modified BG Prasad [13], тогда как среди выживших в эту категорию попали только 31,9 % пациентов (p=0,003). В результате статистического анализа, бедность была определена как независимый фактор риска смерти у пациентов в развивающихся странах [14].

Влияние питания на клинический исход ВП также всерьез изучается рядом авторов. Так, в исследовании Н.М. Ма et al. (2011) основанном на однолетнем наблюдении за пациентами из Китайской Народной Республики старше 65 лет (81,0±7,9) с ВП (n=488) показано влияние гипопротеинемии (ОШ 0,729, ДИ95% 0,645-0,823, p<0,001) и окружности плеча (ОШ 0,729, ДИ95% 0,645-0,823, p<0,001) на неблагоприятный исход заболевания. Так, у выживших средний обхват предплечья составил 23,6 (±3,4) см, тогда как у умерших он оказался 19,9 (±3,4) см (<0,001) [15]. Более нацеленное на данную проблему исследование проведено под руководством Нуе Юе Уео (2019) с участием пациентов с ВП из Южной Кореи, которые были разделены на две группы: пожилые в возрасте старше 65 лет (n=131) и не пожилые (n=67). Общая распространенность недостаточности питания составляла 34,9 % среди всей популяции, при этом больше половины (53,4 %, p<0,001) относились к первой группе. Структура заболеваемости в двух группах представляла следующую картину: квашиоркор (9,2 % против 0 %, p=0,011), белково-энергетическая недостаточность (16,8 % против 1,5 %, p=0,001), недостаточность питания легкой степени (22,1 % против 10,4 %, p=0,044), хроническое недоедание (24,4 % против 3,0 %, p<0,001).

В результате наблюдения двухлетняя выживаемость была достоверно ниже среди пожилых людей (67,2 % против 85,1 %, p=0,007). Многофакторный анализ показал, что недостаточность питания является независимым предиктором двухлетней смертности у пожилых пациентов, перенесших ВП (ОШ 2,52; ДИ 95% 1,39-4,60; p=0,001) [16]. Аналогичные данные были получены бразильскими учеными под руководством R. Espinoza (2018), изучавших влияние факторов на выживаемость пациентов в ОРИТ (n=802) после перенесенной пневмонии (ОШ 2,28; ДИ 95% 1,21-4,30; p=0,011). Недостаточность питания была зафиксирована в 10,6 % случаев, при этом для 66,5 % (p<0,001) из них госпитализация закончилась летальным исходом [17]. В проспективном когортном исследовании R. Y. Kim (2021) изучена частота неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с ВП (n=7449) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Ученые установили, что внутрибольничная смертность была максимальной у пациентов с дефицитом массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) и составила 46 (8,4 %), тогда как у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ ≥40 кг/м²) данный показатель составил 29 (4,1 %) в течение года; летальность в этих группах составила 260 (49,3) и 135 (19,1) соответственно. Показатель ИМТ ≤22,93 кг/м² стал фактором риска 30-дневной летальности [18].

Таким образом, недостаточное питание и низкий уровень жизни являются также немаловажными факторами, ассоциированным с неблагоприятным течением ВП. Особое значение недостаточность питания с развитием гипопротеинемии в отношении повышения риска неблагоприятных исходов ВП приобретает в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Учитывая широкое распространение дефицита питания среди пожилых пациентов, диагностика данных нарушений, а также их коррекция играет значимую роль в ведении пациентов с пневмонией.

Хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистая патология и риск смерти при ВП

Известно, что наличие сопутствующих заболеваний наряду с курением, отрицательным воздействием аэрополлютантов и приемом иммуносупрессивной терапии предрасполагает к развитию пневмонии [19], способствует более тяжелому течению заболевания и увеличивает шансы на худший исход. Ряд авторов определяют бремя декомпенсированных хронических заболеваний в числе ведущих факторов риска развития неблагоприятного исхода ВП [12].

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) развитие ВП является основной причиной госпитализации [20]. В то же время вопрос о влиянии наличия ХОБЛ на риск смерти при ВП по-прежнему остается предметом дискуссии. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимос-

вязь между наличием ХОБЛ и риском неблагоприятного исхода ВП [8], однако другие исследования такое влияние опровергают. Так, в ретроспективное исследование под руководством R.X. Dai (2018) включено 520 пациентов с ВП, среди которых у 44,2 % страдали ХОБЛ. Ученые пришли к выводу, что летальность в обеих когортах оказалась схожей и составила 8,3 % для внутрибольничной смертности у больных с ХОБЛ и 6,6 % у пациентов без данного заболевания ($p=0,457$). Шестидесятидневная летальность в указанных группах составила 12,6 % и 9 % соответственно ($p=0,180$) [21]. Полученные результаты подтверждаются также в другом ретроспективном исследовании, проведенном на территории Дании В. Bonnesen et al. (2019). Ученые включили 1309 больных с ВП, 243 из которых страдали ХОБЛ. В однофакторном анализе наличие ХОБЛ ассоциировалось с повышенной 30-дневной смертностью (ОШ 1,51; ДИ 95% 1,02–2,23), но после поправки на отдельные показатели (3 и более баллов по шкале CURB-65, сопутствующие заболевания и возраст), оказалось, что ХОБЛ не была независимо связана с 30-дневной смертностью (ОШ 0,94; ДИ 95%, 0,59–1,50) [22].

Таким образом, в исследованиях не продемонстрировано влияние самого факта наличия ХОБЛ в качестве независимой причины на риск смерти от ВП. Однако в опубликованных исследованиях отсутствуют сравнительные данные по риску неблагоприятного исхода ВП в подгруппах больных ХОБЛ особого интереса (например пациенты с частыми (≥ 2 в год) обострениями, пациенты с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ). В то же время следует учитывать значение данного заболевания в совокупном влиянии факторов риска смерти от ВП.

В настоящее время имеются данные о том, что ВП предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых (СС) катастроф (особенно в группе пациентов с хронической СС патологией). Так, по данным крупного мета-анализа А. Tralhão et al. (2020), включившего данные 92188 пациентов с ВП, частота острых СС событий составила 13,9 %. При этом наиболее частыми осложнениями оказались: сердечная недостаточность (впервые возникшая или декомпенсация уже имеющейся) у 9,2 % пациентов, нарушения сердечного ритма (новые или усугубление ранее диагностированных) в 7,2 % случаев и острый коронарный синдром у 4,5 % больных [23].

В другом многоцентровом исследовании под руководством F. Violi (2017), $n=1182$, показано, что СС осложнения развиваются у трети больных ВП и включают такие состояния, как сердечная недостаточность с частотой 23,8 %, фибрилляция предсердий у 9,2 % больных, инфаркт миокарда в 8 % случаев, ишемический инсульт у 0,9 % пациентов, тромбоз глубоких

вен в 0,1 % случаев. При этом смертность в течение 30 дней в данной группе пациентов с ВП составила 17,6 %, тогда как в когорте больных ВП без сердечно-сосудистых осложнений летальность оказалась только 4,5 % в 3,9 раза ниже ($p<0,001$) [24].

Турецкие ученые А. Cilli et al. (2018) в исследовании исходов ВП ($n=373$) выявили развитие острых СС событий в 15 % случаев. При этом у пациентов с СС осложнениями показатель внутрибольничной летальности был значимо выше, чем в группе больных без патологии сердца и сосудов (29,6 % против 11 % соответственно, $p<0,001$). Однако, несмотря на то, что острые СС события были в значительной степени связаны с внутрибольничной смертностью (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,03–4,61; $p=0,04$), они не влияли на уровень 90-дневной летальности [25].

Таким образом, является очевидным влияние указанных коморбидных состояний на исход заболевания. При этом самое важное значение имеет развитие острых сердечно-сосудистых состояний. Полученные данные свидетельствуют о важности профилактических мероприятий данных состояний, особенно в группе лиц пожилого возраста.

Этиология ВП и ее исходы

Большое значение в исходе внебольничной пневмонии, несомненно, играет характеристика возбудителя инфекции, включая его чувствительность к антибиотикам. Так, основным возбудителем ВП в настоящее время остается *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [26] и за последние 20 лет уровень смертности от пневмококковой пневмонии сохраняется практически неизменным [27].

В исследовании S. Aston et al. (2019), проведенном в Республике Малави, данный возбудитель наиболее часто (в 21,4 % случаев) идентифицирован при ВП путем бактериологического исследования крови и определения антигена возбудителя в моче пациентов. Коинфекция была выявлена в 66,9 % случаев с преобладанием бактериально-вирусного сочетания. Анализ 30-дневной смертности продемонстрировал, что выявление в образцах больных ВП *S. pneumoniae* ассоциировалось со снижением смертности (ОШ 0,40; ДИ95% 0,17–0,91) по сравнению с другими возбудителями пневмонии. Также авторы не отметили влияния коинфекции на исход заболевания в сравнении с моноинфекцией *S. pneumoniae* (5 % против 13 % соответственно $p=0,80$) [28].

В Японии ученые под руководством F. Teng (2018) изучали влияние сочетанной инфекции при ВП у больных гриппом на исход заболевания ($n=41$). Авторы установили, что преобладающим бактериальным штаммом являлся *Staphylococcus aureus*, присутствие которого значимо влияло на смертность в данной популяции пациентов (ОШ 6,26; ДИ95% 2,679–14,662;

$p < 0,001$) [29]. В свою очередь, C. Cilloniz et al. (2021) выявили, что пациенты с тяжелой пневмонией, вызванной метициллинчувствительным *S. aureus*, имели более высокую 30-дневную смертность, чем пациенты с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae* (21% против 7%, $p = 0,002$) [30].

На основании вышеизложенного можно сделать выводы, что само по себе обнаружение *S. Pneumoniae*, вероятно, не является фактором риска неблагоприятного исхода, в отличие от ВП, ассоциированной со *Staphylococcus aureus*. В то же время в мире все чаще выявляется мультирезистентный *S. pneumoniae* [28]. Однако его значимость в структуре летальности все еще требует уточнения.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

как фактор с потенциальным прогностическим значением в отношении риска смерти при ВП

Дыхательная недостаточность является одним из характерных симптомов пневмонии и в наиболее тяжелых случаях требует ИВЛ. Вместе с тем данная интервенция неоднократно обсуждалась в группе вероятных факторов риска неблагоприятного исхода при ВП.

Ученые под руководством M. Kolditz et al. (2016) провели анализ данных 1 145 923 пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП в период с 2009 по 2013 годы на территории Германии. Госпитальная смертность составила 13,1 %. Из этих смертей 38,6 % (58 087 случаев) произошли в течение первых трех дней госпитализации. При этом у пациентов с механической вентиляцией трехдневная смертность составила 8,6 %, по сравнению с 1,9 % у больных без инвазивной респираторной поддержки ($p < 0,001$). В результате многофакторного анализа потребность пациента в механической вентиляции легких при поступлении показала самый высокий риск трехдневной смертности [31]. К аналогичному выводу пришли бразильские ученые L.F. Bahlis et al. (2018) ($n=304$), выявившие увеличение риска внутрибольничного летального исхода у пациентов с диагнозом ВП, потребовавших проведения инвазивной ИВЛ (ОШ 3,60 ДИ95% 1,85-7,47) [32].

В исследовании M. Ferrer et al. (2018) инвазивная ИВЛ независимо прогнозировала 30-дневную смертность у пациентов с тяжелой ВП. Так, среди 3719 пациентов 664 имели тяжелое течение, из них 23 % получили инвазивную ИВЛ. Смертность среди интубированных пациентов была выше по сравнению с неинтубированными (33 % и 18 % соответственно, $p < 0,001$). Потребность в инвазивной ИВЛ была определена в качестве независимого фактора риска 30-дневной смертности в многомерном анализе (ОШ=3,54 95% ДИ 1,45-8,37; $p=0,006$) [26].

В некоторых других исследованиях также демонстрируется положительное влияние неинвазивной

вентиляции легких (НИВЛ), в частности, ее способность предотвращать эндотрахеальную интубацию [33]. По данным мета-анализа G. Klefthi et al. (2020), объединившего данные четырех клинических исследований ($n=218$), НИВЛ значительно снижала частоту эндотрахеальных интубаций (ОШ=0,46; 95% ДИ 0,26-0,79) и коэффициент смертности в ОРИТ (ОШ=0,3 95% ДИ 0,09-0,93), но не влияла на уровень смертности в стационаре в целом (ОШ=0,44; 95% ДИ 0,05-3,67) [34].

В то же время противоречащие предыдущим данным получены в ретроспективном исследовании T.S. Valley et al. (2017), которое включало пациентов с ВП старше 64 лет ($n=65\ 747$), потребовавших проведения ИВЛ в течение первых двух суток после госпитализации. Среди этой популяции 19 % больных выполнены НИВЛ, остальным проводилась инвазивная ИВЛ. При построении скорректированной модели многофакторной регрессии с учетом таких факторов, как удаленность пациента от госпиталя, практикующего частое выполнение НИВЛ, а также характеристик самого пациента, продемонстрирована несколько более высокая 30-дневная смертность у пациентов с НИВЛ по сравнению с пациентами, получившими инвазивную ИВЛ (57,6 % против 54,2 %, $p < 0,001$). Данное исследование хоть и требует дополнительного подтверждения, но все же привлекает внимание, поскольку современные рекомендации по респираторной поддержке включают НИВЛ как первую линию и только при неэффективности рекомендуют прибегать к интубации трахеи [35].

Таким образом, использование ИВЛ у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью является жизненно необходимым мероприятием, но вместе с тем эта процедура сопряжена с рядом возможных осложнений, приводящих к летальному исходу. В то же время нельзя сбрасывать со счетов тот факт, что пациенты, требующие проведения ИВЛ, сами по себе являются более тяжелыми, характеризуясь выраженной дыхательной недостаточностью, нередко обладают значимой сопутствующей патологией, что влияет на риск наступления смерти при ВП.

Антибактериальная терапия

на догоспитальном этапе и риск смерти от ВП

Вопрос о значимости приема антибактериальных препаратов до поступления в стационар у госпитализированных по факту больных ВП для дальнейшего прогноза по развитию неблагоприятных исходов по-прежнему требует уточнения.

В ретроспективном исследовании под руководством B. Chakrabarti et al. (2018), включившем данные 6 348 пациентов на территории Великобритании, 17 % больных получали антибиотики за 24 часа и более до госпитализации. Внутрибольничная смертность со-

ставила 18,6 % для группы пациентов, получавших предшествующее лечение, и 13,2 % для пациентов, не применявших antimicrobные препараты ($p < 0,001$). В результате ученые пришли к выводу, что догоспитальный прием антибиотиков является независимым фактором риска внутрибольничной смертности при ВП (ОШ=1,43; ДИ95% 1,19-1,71). При этом в исследовании не уточняется какие именно антибиотики назначались и соответствовал ли выбор схемы эмпирической антибиотикотерапии для больных ВП рекомендациям, основанным на данных по чувствительности ключевых возбудителей заболевания в конкретной местности [36].

В проспективном обсервационном исследовании R. Amaro et al. (2017), $n=3\ 364$, 18 % больных получали антибиотики в течение суток и более до госпитализации. Выполнив многофакторный анализ, ученые установили, что проведение антибактериальной терапии на догоспитальном этапе независимо ассоциировалось с более низкой частотой встречаемости септического шока при поступлении (ОШ=0,54 ДИ95% 0,31–0,95; $p=0,03$) и меньшей потребностью в инвазивной ИВЛ (ОШ=0,38 ДИ95% 0,16–0,91; $p=0,03$) [37].

Таким образом, влияние на исходы ВП как самого факта антибиотикотерапии на амбулаторном этапе, так и ее качества, и своевременности инициации для больных, которым впоследствии потребуются госпитализация, требует дальнейшего изучения в крупномасштабных наблюдательных исследованиях.

Биомаркеры для прогнозирования летального исхода при ВП

Особое значение в прогнозировании летального исхода при ВП отводится биологическим маркерам, определяемым в рамках динамического наблюдения [21].

Одним из ключевых изучаемых биомаркеров при ВП, уже прочно вошедшим и в клиническую практику, является *прокальцитонин* (ПКТ) маркер воспаления нетиреоидного происхождения, состоящий из 116 аминокислотных остатков и доступный к определению большинству современных стационаров. В крупный мета-анализ, посвященный прогностической значимости ПКТ при пневмонии (D. Liu, 2016), было включено 637 статей, основанных на 21 исследовании ($n=6007$). В результате было показано, что повышение уровня ПКТ $>0,1$ нг/мл было фактором риска смерти от внебольничной пневмонии (ОШ=4,38; ДИ95% 2,98–6,43). Это оказалось особенно важно для пациентов с низким значением оценки по шкале CURB-65, предполагающим амбулаторное лечение. Кроме того, ученые пришли к выводу о том, что обычно используемая пороговая величина 0,5 нг/мл имела низкую чувствительность – 0,46 (ДИ95% 0,33–0,59) и не могла идентифицировать пациентов с высоким риском смерти. В

тоже время значение 0,1 нг/мл явилось лучшим прогностическим порогом, продемонстрировав уровень чувствительности 0,75 (ДИ95% 0,68–0,84) [38].

Исследовательский коллектив T. Akagi et al. (2019) в результате проведенного исследования отметил, что в отличие от значения С-реактивного белка (СРБ) сыроворотки, уровень ПКТ демонстрировал статистически более значимую прямую корреляцию с тяжестью течения ВП как у молодых ($p < 0,001$ против $p = 0,08$), так и у пожилых пациентов ($p < 0,0001$ против $p = 0,59$) [39].

В проспективном многоцентровом когортном исследовании под руководством A. Ito (Япония, 2020) была показана значимость серийных (динамических) измерений ПКТ с целью прогнозирования исходов и оценки эффективности проводимой терапии. Всем больным ПКТ и СРБ измерялись в 1, 3 и 7 сутки госпитализации. Среди 710 пациентов 30-дневная смертность составила 3,1%. Значения ПКТ во всех точках были значительно выше у скончавшихся, чем у выживших. В многофакторном анализе отношение уровня ПКТ день 3 / день 1 >1 было прогностически значимым фактором неблагоприятного исхода (ОШ=4,33 ДИ95% 1,46–12,82; $p=0,008$). Кроме того, это соотношение было значимым предиктором ранних неудач в лечении. Данное исследование позволяет говорить о том, что ПКТ является не только диагностическим маркером бактериального воспаления, но и приобретает дополнительную прогностическую ценность при динамическом наблюдении с целью уточнения успешности проводимой терапии и оценки риска смерти у больных ВП [40].

T.L. Tsui, et al., 2021 г. предложили шкалу на основе ПКТ, которая, как выяснилось, лучше работает при выявлении сепсиса, и сравнили ее с концентрацией ПКТ, СРБ и оценкой вероятности инфекции. Оценка на основе ПКТ показала хорошие результаты при выявлении сепсиса (AUC 0,80; 95% ДИ 0,74–0,85; чувствительность 0,70; специфичность 0,76), что превосходило показатели у других биомаркеров [41].

Пресепсин представляет собой фрагмент моноцитарного липополисахаридного рецептора CD14, который высвобождается в кровь в процессе бактериального фагоцитоза.

В ретроспективном исследовании K. R. Lee (2022) уровень персепсина измерялся у 211 взрослых пациентов с ВП. Кроме того, оценивался индекс PSI и проводилась оценка CURB-65. Уровень персепсина в плазме был значительно повышен в группе высокого риска (PSI > 130) по сравнению с группами низкого (PSI < 91) или умеренного риска (PSI 91–130). У пациентов с неблагоприятным исходом уровень персепсина в плазме был значительно выше, чем у выживших пациентов с ВП: 1083 (697–1736) пг/мл против 385 (245–554) пг/мл ($p < 0,001$). Площадь под

кривой (AUC) позволяющая прогнозировать 30-дневную смертность, была самой высокой для персепсина (0,867), за ней следовали прокальцитонин (0,728) и лактат (0,616). Пороговый уровень персепсина в плазме для 30-дневной смертности составлял >754 пг/мл. Комбинация PSI и уровня персепсина в плазме улучшила способность прогнозирования 30-дневной смертности (AUC = 0,892). Сочетание уровня персепсина в плазме и PSI может значительно улучшить прогностическую способность персепсина в отношении 30-дневной смертности [42].

Пресепсин оказался наиболее информативным биомаркером для выявления пациентов с тяжелой пневмонией, а также для определения целесообразности госпитализации больных ВП, хорошо коррелируя с низким и высоким значениями шкал PSI (AUC: пресепсин 0,726; ПКТ 0,614; С-реактивного белка 0,544) и CURB-65 (AUC: пресепсин 0,669; ПКТ 0,645; С-реактивный белок 0,602) [43]. В настоящее время доступно только несколько исследований, в которых оценивалась ценность пресепсина в прогнозировании исходов ВП и данный вопрос требует дополнительного изучения.

Среднерегионарный проадренomedуллин (MR-proADM) представляет собой фрагмент пептидного гормона адренomedуллина, состоящего из 52 аминокислот, играющего важную роль в иммунном ответе, метаболизме и вазодилатации. Прогностическая значимость MR-proADM изучалась в ряде работ, данные которых демонстрируют связь между повышением уровня этого биомаркера и летальным исходом как в краткосрочном, так и долгосрочном периодах, а также ассоциацию с осложнениями у больных ВП [44]. Так, J.V. Oers, et al., 2021, продемонстрировали большую прогностическую значимость серийных измерений уровня MR-proADM и риском смерти при ВП в течение 28 дней (ОШ 2,38; ДИ 95 % 1,21–4,70; $p = 0,013$) [45].

В другом мета-анализе под руководством D. Viasus (2016) посвященном прогностической значимости различных биомаркеров в отношении риска смерти при ВП ($n=10319$) самые высокие значения AUC были связаны с проадренomedуллином (0,80) и прогормональными формами предсердного натрийуретического пептида (0,79) за которыми по уровню чувствительности следовали кортизол (0,78), ПКТ (0,75), копептин (0,71) и С-реактивный белок (0,62). Среди изучаемых биомаркеров статистически значимые различия были установлены только между копептином и С-реактивным белком. Вместе с тем авторы пришли к выводу о том, что идентифицированные биомаркеры могут прогнозировать риск смерти с умеренной и хорошей точностью, однако не имеют явных преимуществ по сравнению с общепринятыми клиническими шкалами оценки для прогнозирования смертности [46].

Програнулин является важным иммуномодулирующим фактором при различных воспалительных заболеваниях. Его роль в иммунном ответе при бактериальной инфекции дыхательных путей до последнего времени не была известной. В Китае ученые под руководством Q. Luo (2020) предложили использовать оценку уровня програнулина для прогнозирования исхода у больных ВП. В проспективное исследование включено 280 пациентов (48,3–74,0 лет), из которых 8,9% погибли, 21,8% выздоровели, но потребовали инвазивной вентиляции легких или перенесли септический шок и 69,3% были выписаны после лечения в палате общего профиля. Уровень програнулина определяли в течение первых 8 часов после госпитализации. Авторы отмечают увеличение концентрации данного биомаркера у всех пациентов с ВП вне зависимости от этиологии. По результатам анализа програнулин продемонстрировал некоторое преимущество перед ПКТ, а также оценочными шкалами CURB-65 и PSI при изолированном прогнозировании риска 30-дневной смертности (AUC 0,862; 0,712; 0,849 и 0,854 соответственно). А одновременная оценка уровня програнулина с показателями CURB-65 и PSI значительно улучшила точность прогнозирования ($p=0,0019$, $p=0,0196$ соответственно). Отметим, что авторы определили уровень програнулина $\geq 89,51$ нг/мл как предиктор летального исхода при ВП [47].

Исследование процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов в общем анализе крови, а также расчёт *нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения* (НЛС) является простым и доступным исследованием для любой лаборатории. Прогностическая ценность этих показателей продемонстрирована в исследовании H. Lee et al. (2021), включившем 175 больных с ВП. Уровни НЛС измерялись в первый (D1) и четвертый (D4) день госпитализации. При поступлении также оценивался индекс PSI. При многомерном анализе НЛС D4 (ОШ: 1,11; 95% ДИ: 1,04–1,18; $P = 0,003$) и его постепенное изменение ($NLR D4/D1 > 1$) (ОШ: 7,10; 95% ДИ: 2,19–23,06; $P = 0,001$) были значимыми предикторами 30-дневной смертности. НЛС D4 и его постепенное изменение были значимыми предикторами госпитализации в отделение интенсивной терапии и клинической нестабильности на 4-й день в многомерном анализе. Добавление постепенного изменения НЛС значительно улучшило прогностическую способность PSI [48].

В исследовании J. Curbelo et al. (2019), $n=209$, содержание нейтрофилов >85% от числа лейкоцитов крови и значение НЛС >10 в момент госпитализации достоверно предсказывали смерть в течение 30 и 90 дней. Ученые обнаружили, что у больных с повышенным НЛС >85% как при госпитализации, так и при выписке уровень смертности составил 30 %

в первые 30 суток и 40 % в течение 90 дней. Кроме того, у пациентов с уровнем нейтрофилов крови <85% при поступлении, но в дальнейшем с увеличением данного показателя во время госпитализации до >85% от числа лейкоцитов летальность оказалась 33,3 % через 30 дней от момента измерения и 66,7 % через 90 дней соответственно. С другой стороны, у пациентов с уровнем нейтрофилов в крови, сохраняющимся или снижающимся на протяжении госпитализации до значения <85 % от числа лейкоцитов, смертность оказалась ниже и составила для первых 30 дней 4,3 и 3 % соответственно и для первых 90 дней – 9,8 % и 7,9 %. При прогнозировании летального исхода в течение 90 дней AUC для процентного содержания нейтрофилов в крови составил 70,9 (ДИ95% 58,3–83,6) и в течение 30 дней – 84 (ДИ95% 72,1–96,0). В свою очередь, для НЛС при прогнозировании смертности в течение 90 дней AUC составил 74 (ДИ95% 62,1–86,0) и в течение 30 дней – 88,3 (ДИ95% 79,4–97,2). При этом прогностическая ценность в отношении риска смерти на протяжении последующих 90 и 30 дней для инструментов CURB-65 (AUC 68,4 и 69,8 соответственно) и PSI (AUC 76,7 и 78,4 соответственно) не была более высокой [49].

В заключении можно говорить о том, что рутинное динамическое определение процентного содержания нейтрофилов от числа лейкоцитов крови и расчет НЛС являются многообещающими предикторами риска наступления смерти для госпитализированных пациентов с ВП, поскольку их определение является относительно доступным и простым в исполнении, а применение на практике может быть, по крайней мере, столь же надежным, как и оценка других относительно новых сывороточных биомаркеров и прогностических шкал.

Одним из наиболее популярных кардиальных маркеров на сегодня является N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). В частности, известно, что пневмония вызывает увеличение кардиальных биомаркеров у пациентов без патологии сердечно-сосудистой системы. На основании этого E. Akrinap et al. (2019) исследовал уровень NT-proBNP у 155 пациентов со средним возрастом $72,70 \pm 12,64$ года с целью определить его прогностическую ценность в предсказании исхода заболевания. В результате исследователь продемонстрировал преимущество предлагаемого биомаркера (AUC 0,735 ДИ95% 0,642-0,828 $p < 0,001$) над CURB-65 (AUC 0,659 ДИ 95% 0,556-0,763 $p = 0,006$) и схожую точность в сравнении с PSI (AUC 0,739 ДИ95% 0,634-0,843 $p < 0,001$). Авторы также предложили использовать пороговый уровень NT-proBNP >1434,5 пг/мл в сочетании с PSI для увеличения прогностической точности в оценке кратко-

срочной смертности пациентов с ВП (AUC 0,812 ДИ95% 0,727-0,897) [50].

Испанскими учеными под руководством R. Menéndez (2019) также была показана ценность NT-proBNP в предсказании развития острых СС событий у пациентов с ВП как в краткосрочной (до 30 суток), так и долгосрочной (в период от 31 дня до 1 года) перспективе. Так, в проведенном ими проспективном обсервационном исследовании (730 больных) у 92 пациентов развились ранние острые СС состояния, а у 67 больных – поздние СС события. В данном исследовании прогностическая ценность NT-proBNP наряду с другими кардиоспецифичными маркерами оценивалась также в первые и тридцатые сутки госпитализации. В результате было показано, что данный маркер независимо предсказывал сердечно-сосудистые события с поправкой на возраст: ОШ составило 2,67 (ДИ95% 1,59-4,49) для ранних и 2,34 (ДИ95% 1,01-5,56) для поздних сердечно-сосудистых событий [51].

Заключение

Объединяя данные, следует отметить, что прогнозирование неблагоприятного исхода при ВП как в краткосрочном периоде, так и в долгосрочной перспективе играет решающее значение при принятии тактических решений и распределении ресурсов здравоохранения между больными разной категории риска.

На сегодняшний день представляется сложным выделить единственный уникальный маркер с абсолютной предсказательной способностью в отношении наступления смерти у больных ВП и каждый из рассмотренных выше биомаркеров имеет свои ограничения. По-прежнему продолжают поиски наиболее чувствительных маркеров, а также продолжается разработка прогностических моделей и шкал, включающих совокупности биомаркеров и факторов риска, что, вероятно, позволит более точно и своевременно определять индивидуальный риск для каждого пациента и принимать безотлагательное и взвешенное решение о персонализированной тактике ведения и объеме оказания медицинской помощи. Затронутая тема представляет колоссальный научный интерес для будущих исследований и имеет неопределимое практическое значение для системы здравоохранения.

Литература / References

1. The top 10 causes of death. World health Organization. Accessed March 5, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. OECD/European Union (2020), Main causes of mortality, in Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. Accessed March 5, 2023. <https://doi.org/10.1787/5d757b99-en>
3. Число умерших по причинам смерти в 2021 году. Федеральная служба государственной статистики. Ссылка активна на 05.03.2023. [Number of deaths by number of deaths in

2021. Federal State Statistics Service. Accessed March 5, 2023 (In Russian)] <https://rosstat.gov.ru/search?q=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B8>
4. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, Mensa J, Luque N, Ewig S, Menendez R, Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(4):377-3 DOI: 10.1086/596307.
 5. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552-557. DOI: 10.1378/chest.09-1547
 6. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*. 2018;23(3):250-259. DOI: 10.1111/resp.13233
 7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377
 8. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-250. DOI: 10.1056/NEJM199701233360402
 9. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, Díaz-Maroto JL, Linares-Rufo M, Fierro-Alacio MJ, Gil A, Molina J, Ocaña D, Martínón-Torres F; NEUMOEXPERTOS group. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):645. DOI: 10.1186/s12879-016-1974-4
 10. Teixeira-Lopes F, Cysneiros A, Dias A, Durão V, Costa C, Paula F, Serrado M, Nunes B, Diniz A, Froes F. Intra-hospital mortality for community-acquired pneumonia in mainland Portugal between 2000 and 2009. *Pulmonology*. 2019;25(2):66-70. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.06.004
 11. Han X, Zhou F, Li H, Xing X, Chen L, Wang Y, Zhang C, Liu X, Suo L, Wang J, Yu G, Wang G, Yao X, Yu H, Wang L, Liu M, Xue C, Liu B, Zhu X, Li Y, Xiao Y, Cui X, Li L, Purdy JE, Cao B; CAP-China network. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):192. DOI: 10.1186/s12879-018-3098-5
 12. Luna CM, Palma I, Niederman MS, Membriani E, Giovini V, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez J. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016; 13(9):1519-15 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-848OC
 13. Shaikh Z, Pathak R. Revised Kuppaswamy and BG Prasad socio-economic scales for 2016. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 2017;4:997-999. DOI:10.18203/2394-6040.ijcmph20171313
 14. Jahanihashemi H, Babaie M, Bijani S, Bazzazan M, Bijani B. Poverty as an independent risk factor for in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: A study in a developing country population. *International Journal of Clinical Practice*. 2018;72(5):e13085. DOI: 10.1111/ijcp.13085
 15. Ma HM, Tang WH, Woo J. Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age and Ageing*. 2011;40(6):736-41. DOI: 10.1093/ageing/afr087
 16. Yeo HJ, Byun KS, Han J, Kim JH, Lee SE, Yoon SH, Jeon D, Kim YS, Cho WH. Prognostic significance of malnutrition for long-term mortality in community-acquired pneumonia: a propensity score matched analysis. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(4):841-849. DOI: 10.3904/kjim.2018.037
 17. Espinoza R, Silva JRLE, Bergmann A, de Oliveira Melo U, Calil FE, Santos RC, Salluh JIF. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. *Journal of Critical Care*. 2019;(50):82-86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024
 18. Kim RY, Glick C, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Association between body mass index and mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *ERJ open research*. 2021;7(1):00736-2020. DOI: 10.1183/23120541.00736-2020
 19. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 2017;94(3):299-311. DOI: 10.1159/000479089
 20. Søgaard M, Madsen M, Løkke A, Hilberg O, Sørensen HT, Thomsen RW. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;(11):455-65. DOI: 10.2147/COPD.S96179
 21. Méndez R, Aldás I, Menéndez R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2):549. doi: 10.3390/jcm9020549.
 22. Bonnesen B, Baunbæk Egelund G, Vestergaard Jensen A, Andersen S, Trier Petersen P, Rohde G, Ravn P. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for death in patients with community acquired pneumonia? *Infectious diseases (London, England)*. 2019;51(5):340-347. DOI: 10.1080/23744235.2019.1565416
 23. Tralhão A, Póvoa P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):414. DOI: 10.3390/jcm9020414
 24. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF; SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(11):1486-1493. DOI: 10.1093/cid/cix164
 25. Cilli A, Cakin O, Aksoy E, Kargin F, Adiguzel N, Karakurt Z, Ergun B, Mersin S, Bozkurt S, Ciftci F, Cengiz M. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(7):2212-2219. DOI: 10.1111/crj.12791
 26. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E, Liapikou A, Blasi F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191721. DOI: 10.1371/journal.pone.0191721

27. Cillóniz C, Liapikou A, Martin-Loeches I, García-Vidal C, Gabarrús A, Ceccato A, Magdaleno D, Mensa J, Marco F, Torres A. Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200504. DOI: 10.1371/journal.pone.0200504
28. Aston SJ, Ho A, Jary H, Huwa J, Mitchell T, Ibitoye S, Greenwood S, Joekes E, Daire A, Mallewa J, Everett D, Nyirenda M, Faragher B, Mwandumba HC, Heyderman RS, Gordon SB. Etiology and Risk Factors for Mortality in an Adult Community-acquired Pneumonia Cohort in Malawi. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(3):359-369. DOI: 10.1164/rccm.201807-1333OC
29. Teng F, Liu X, Guo SB, Li Z, Ji WQ, Zhang F, Zhu XM. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2019;25(2):129-136. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.10.014
30. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, Pérez-Farinós N, Salinero-Fort MÁ, Jiménez-García R. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013097. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013097
31. Kolditz M, Bauer TT, König T, Rohde G, Ewig S. 3-day mortality in hospitalised community-acquired pneumonia: frequency and risk factors. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(5):1572-4. DOI: 10.1183/13993003.00113-2016
32. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RS, Fuchs SC. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2018;44(4):261-266. DOI: 10.1590/S1806-37562017000000434.
33. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, Sotgiu G, Saderi L, Gori A, Mantero M, Aliberti S, Blasi F. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2019;7(1):10. DOI: 10.3390/medsci7010010.
34. Klefti G, Hill AT. The benefits of non-invasive ventilation for Community-Acquired Pneumonia: A meta-analysis. *QJM:monthly journal of the Association of Physicians*. 2020;hcaa106. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa106
35. Valley TS, Walkey AJ, Lindenauer PK, Wiener RS, Cooke CR. Association Between Noninvasive Ventilation and Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *Critical care medicine*. 2017;45(3):e246-e254. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002076
36. Chakrabarti B, Wootton D, Lane S, Kanwar E, Somers J, Proctor J, Prospero N, Woodhead M. The association between pre-hospital antibiotic therapy and subsequent in-hospital mortality in adults presenting with community-acquired pneumonia: an observational study. *Pneumonia (Nathan)*. 2018;(10):2. DOI: 10.1186/s41479-018-0047-4
37. Amaro R, Sellarés J, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernández-Barat L, Mensa J, Niederman MS, Torres A. Antibiotic therapy prior to hospital admission is associated with reduced septic shock and need for mechanical ventilation in patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2017;74(5):442-449. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.01.009
38. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(2):280-8. DOI: 10.1111/resp.12704
39. Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, Harada T, Takeda S, Yoshida Y, Wada K, Fujita M, Watanabe K. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. *BMC geriatrics*. 2019;19(1):3. DOI: 10.1186/s12877-018-1008-8
40. Ito A, Ito I, Inoue D, Marumo S, Ueda T, Nakagawa H, Taki M, Nakagawa A, Tatsumi S, Nishimura T, Shiota T, Ishida T. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;(92):228-233. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.018
41. McCluskey SM, Schuetz P, Abers MS, Bearnot B, Morales ME, Hoffman D, Patel S, Rosario L, Chiappa V, Parry BA, Callahan RT, Bond SA, Lewandrowski K, Binder W, Filbin MR, Vyas JM, Mansour MK. Serial Procalcitonin as a Predictor of Bacteremia and Need for Intensive Care Unit Care in Adults With Pneumonia, Including Those With Highest Severity: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(1):ofw238. DOI: 10.1093/ofid/ofw238
42. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, Amigues L, Corne P, Jonquet O, Dupuy AM. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6
43. Ham JY, Song KE. A Prospective Study of Presepsin as an Indicator of the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Emergency Departments: Comparison with Pneumonia Severity Index and CURB-65 Scores. *Laboratory Medicine*. 2019; 50(4):364-369. DOI: 10.1093/labmed/lmz005
44. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, Ramirez J. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respiratory medicine*. 2014;108(11):1569-80. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.018.
45. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2016;16:232. DOI: 10.1186/s12879-016-1566-3
46. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, Carratalà J. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2016;72(3):273-82. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.002
47. Luo Q, He X, Zheng Y, Ning P, Xu Y, Yang D, Shang Y, Gao Z. Elevated progranulin as a novel biomarker to predict poor prognosis in community-acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2020;80(2):167-173. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.12.004
48. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, Terranova V, Corriere T, Ronsisvalle ML, Di Quattro R, Stancanelli B, Giordano M, Vancheri C, Malatino L. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis

in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(8):1796-1801. DOI: 10.1111/jgs.14894

49. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, Galván-Román JM, Luquero-Bueno S, Ortega-Gómez M, Lancho A, Roy E, Sánchez Azofra A, Mateo Jiménez G, Gómez M, Moldenhauer F, Aspa J. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Archives of Bronchology (Archivos de Bronconeumología, English Edition)*. 2019;55(9):472-77. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.02.005

50. Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, Ateş C, Baha A, Gülensoy ES, Ogan N. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? *Jornal brasileiro de pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2019;45(4):e20180417. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180417

51. Menéndez R, Méndez R, Aldás I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, España PP, Almirall J, Alonso R, Suescun M, Martinez-Dolz L, Torres A. Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest*. 2019; 156(6):1080-91. DOI:10.1016/j.chest.2019.06.040

Сведения об авторах

Винокурова Дарья Александровна, заведующая факультетской терапевтической клиникой; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(961)8915534, e-mail: vinokurovadaria@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Куликов Евгений Сергеевич, д.м.н., ректор; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(906)9502882, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

Федосенко Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(913)8102311, e-mail: sergey.fedosenko@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Старовойтова Елена Александровна, д.м.н., заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(906)9574588, e-mail: elena-starovoitova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Черногорюк Георгий Эдинович, д.м.н., профессор; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(913)8522336, e-mail: chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Юн Вера Эдуардовна, ассистент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(906)89574588, e-mail: verayun05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Балаганская Марина Андреевна, к.м.н., доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(923)4107700, e-mail: aestas@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7072-4130>

Author information

Daria A. Vinokurova, Head of the Faculty Therapeutic Clinic, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(961)8915534, e-mail: vinokurovadaria@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Eygeny S. Kulikov, Dr.Med.Sci, rector, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(906)9502882, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

Sergey V. Fedosenko, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(913)8102311, e-mail: sergey.fedosenko@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Elena A. Starovoitova, Dr.Med.Sci., Head of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(906)9574588, e-mail: elena-starovoitova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Georgy E. Chernogoryuk, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050; Phone: 8(913)8522336, e-mail: chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Vera E. Yun, assistant, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(906)89574588, e-mail: verayun05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Marina A. Balaganskaya, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923)4107700, e-mail: aestas@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7072-4130>

Дата поступления: 06.04.2023

Дата рецензирования: 22.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 16 April 2023

Revision Received 22 December 2023

Accepted 16 January 2024

Оригинальные исследования / Original research



© КАРАЕВА А. Ф., ПЕТРОСОВА В. Г., ХАНАХМЕДОВА К. Ш., МУТАЛИЕВА А. Ш., МИНАТУЛАЕВА А. Т., САЛИХОВ Ш. К., М. А. ЯХИЯЕВ, М. Г. МАГОМЕДОВ, И. М. АБДУЛАГАТОВ

УДК 616.12-008.331.1:628.1.032:546.41:546.46

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-33-38

Кальций и магний в природных питьевых водах, связь с эссенциальной гипертензией

А. Ф. Караева¹, В. Г. Петросова¹, К. Ш. Ханахмедова¹, А. Ш. Муталиева^{1,4}, А. Т. Минатулаева¹, Ш. К. Салихов², М. А. Яхияев², М. Г. Магомедов¹, И. М. Абдулагатов³

¹Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала 367000, Российская Федерация

²Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского федерального исследовательского центра РАН, Махачкала 367000, Российская Федерация

³Дагестанский государственный университет, Махачкала 367000, Российская Федерация

⁴Поликлиника № 1, Махачкала 367018, Российская Федерация

Цель исследования. Определение связи содержания кальция и магния в питьевых водоисточниках и заболеваемости эссенциальной гипертензией (ЭГ).

Материал и методы. Определено содержание кальция и магния в питьевых водах Казбековского района Республики Дагестан, методом ААС в режиме пламенной атомизации на спектрометре contrAA 700 («Analytik Jena AG», Германия) на кафедре аналитической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО ДГУ. Исследованием было охвачено трудоспособное население (когорта мужчин и женщин возрастом 30-59 лет). Данные по заболеваемости населения ЭГ получены в Казбековской центральной районной больнице (отчетная форма 12). Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.0. Определены средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Тип распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для определения связи между параметрами, имеющими нормальное распределение (заболеваемость ЭГ населения, содержание кальция и магния в водах) использован коэффициент корреляции Пирсона. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты. Показатели содержания кальция, магния, жесткости вод и заболеваемости ЭГ среди населения по всем 12 населенным пунктам Казбековского района выявили обратную корреляционную связь умеренной, заметной и высокой силы по шкале Чеддока: по кальцию, магнию и жесткости воды: для мужчин: $r = -0,403; -0,691; -0,506$; для женщин: $r = -0,462; -0,818; -0,585$.

Заключение. Определена роль кальция, магния и жесткости воды в патологии ЭГ населения Казбековского района Республики Дагестан. Показатели коэффициента корреляции определили следующую закономерность – чем ниже содержание кальция и магния в природных водах, тем выше заболеваемость ЭГ населения и напротив, повышение содержания этих макроэлементов уменьшает рост патологии. Данные по кальциевому и магниевому статусу окружающей среды могут быть применены при установлении региональных санитарных норм территории.

Ключевые слова: населенные пункты, питьевые водоисточники, кальций, магний, заболеваемость, эссенциальная гипертензия, корреляция.

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

Для цитирования: Караева АФ, Петросова ВГ, Ханахмедова КШ, Муталиева АШ, Минатулаева АТ, Салихов ШК, Яхияев МА, Магомедов МГ, Абдулагатов ИМ. Кальций и магний в природных питьевых водах, связь с эссенциальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):33-38. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-33-38

Calcium and magnesium in natural drinking waters and their association with essential hypertension

A. F. Karaeva¹, V. G. Petrosova¹, K. Kh. Khanakhmedova¹, A. Sh. Mutaliev^{1,4}, A. T. Minatulayeva¹, Sh. K. Salikhov², M. A. Yahyaev², M. G. Magomedov¹, I. M. Abdulagatov³

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, 367000 Russian Federation

²Precaspian Institute of Biological Resources of the Dagestan Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Makhachkala 367000, Russian Federation

³Dagestan State University, Makhachkala 367000, Russian Federation

⁴Polyclinic № 1 Makhachkala 367018, Russian Federation

The aim of the research. To determine the relationship between the content of calcium and magnesium in drinking water sources and the incidence of essential hypertension (EH).

Material and methods. The content of calcium and magnesium in the drinking waters of the Kazbekov district of the Republic of Dagestan was determined by the AAS method in the flame atomisation mode on the contrAA 700 spectrometer (Analytik Jena AG, Germany) at the Department of Analytical and Pharmaceutical

Chemistry of the FSBEI HE DSU. The study covered the population fit for work (a cohort of men and women aged 30-59 years). Data on the morbidity of the EH population were obtained in the Kazbekov central district hospital (reporting form 12). Statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2013 and Statistica 6.0 programs. The arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) were determined. The type of data distribution was determined using the Shapiro-Wilk criterion. The Pearson correlation coefficient was used to determine the significance of the relationship between the parameters with normal distribution (the incidence EH in the population, the content of calcium and magnesium in the waters). The critical significance level is assumed to be $p < 0.05$.

Results. Indicators of calcium, magnesium, water hardness and the incidence of EH among the population in all 12 settlements of the Kazbekov district has revealed an inverse correlation of moderate, noticeable and high strength on the Chaddock scale: for calcium, magnesium and water hardness: for men, $r = -0.403$; -0.691 ; -0.506 ; for women, $r = -0.462$; -0.818 ; -0.585 .

Conclusion. The role of calcium, magnesium and water hardness in the pathology of the EH in the population of the Kazbekov district of the Republic of Dagestan has been determined. The correlation coefficient indicators determined the following pattern: the lower the content of calcium and magnesium in natural waters leads to the higher the incidence of EH of the population and, conversely, an increase in the content of these macronutrients reduces the growth of pathology. Data on the calcium and magnesium status of the environment can be used to establish regional sanitary standards for the territory.

Key words: settlements, drinking water sources, calcium, magnesium, incidence, essential hypertension, correlation.

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

Citation: Karaeva AF, Petrosova VG, Khanakhmedova KKh, Mutaliev ASh, Minatulayeva AT, Salikhov ShK, Yahyaev MA, Magomedov MG, Abdulagatov IM. Calcium and magnesium in natural drinking waters and their association with essential hypertension. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):33-38. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-33-38

Введение

Параметры окружающей среды являются существенным фактором развития патологических состояний организма человека, установлена значимая роль её элементного состава в патогенезе многих заболеваний населения [1, 2]. Дефицит ряда макро- и микроэлементов в окружающей среде является немаловажным фактором развития эссенциальной гипертензии (ЭГ) [3, 4].

ЭГ – мультифакторное патологическое состояние организма человека, требующее пожизненного наблюдения у терапевта, для увеличения результативности терапии обязательно употребление комбинаций препаратов, что повышает стоимость лечения и частоту побочных эффектов [5, 6], приводит к повышенной смертности [7].

К этиологии ЭГ относят много факторов, в числе которых недостаточное поступление с водой и пищей кальция и магния. Состав природных питьевых вод источников может быть разным для каждой местности, определять микроэлементный статус организма. Исследованиями выявлена обратная связь между содержанием в питьевой воде солей кальция [8], магния [4] и распространенностью ЭГ. Установлено также, что патология ЭГ выше в регионах с мягкой водой [9], что также обусловлено содержанием кальция и магния в воде.

Роль содержания химических элементов в биосфере Дагестана в развитии патологии ЭГ населения не полностью исследована. Наши предыдущие исследования показали связь содержания свинца [10] в окружающей среде с заболеваемостью населения артериальной гипертензией. Однако не изучен риск заболеваемости ЭГ в связи с содержанием кальция, магния и жесткости природных питьевых вод территории.

Цель: установить роль кальция и магния в природных питьевых водах в патологии ЭГ. В задачи исследования входили: анализ заболеваемости ЭГ в Казбековском районе Дагестана; отбор и анализ проб вод;

определение уровня содержания кальция и магния в водах населенных пунктов; выявление корреляционной связи патологии ЭГ с содержанием кальция и магния в водах.

Материал и методы

Работа относится к описательному экологическому исследованию. Показатели заболеваемости ЭГ населения Казбековского района получены в ГБУ РД «Казбековская ЦРБ» (отчетная форма 12). Исследованию было подвергнуто трудоспособное население (мужчины и женщины, возраст 30-59 лет). Для определения роли кальция и магния в этиологии ЭГ были исследованы питьевые водоисточники населенных пунктов Казбековского района Республики Дагестан.

Пробы вод отбирались в летние месяцы 2014 г. в пластиковые сосуды объемом 2 л¹. Исследование питьевых вод проводили современными физико-химическими методами количественного химического анализа, регламентируемыми нормативной документацией, утвержденной в установленном порядке для мониторинга и экологического контроля, путем маршрутных экспедиционных обследований.

В каждом населенном пункте было отобрано 10 проб питьевых водоисточников.

Содержание кальция и магния в пробах вод определяли методом ААС в режиме пламенной атомизации² на спектрометре contrAA 700 («Analytik Jena AG», Германия) на кафедре аналитической и фармацевтической химии ДГУ.

¹ ГОСТ 31861-2012 Межгосударственный стандарт. Вода. Общие требования к отбору проб. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200097520>. Дата обращения: 19.01.2023.

² ГОСТ 31954-2012 Межгосударственный стандарт. Вода питьевая. Методы определения жесткости. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200097815>. Дата обращения: 19.01.2023.

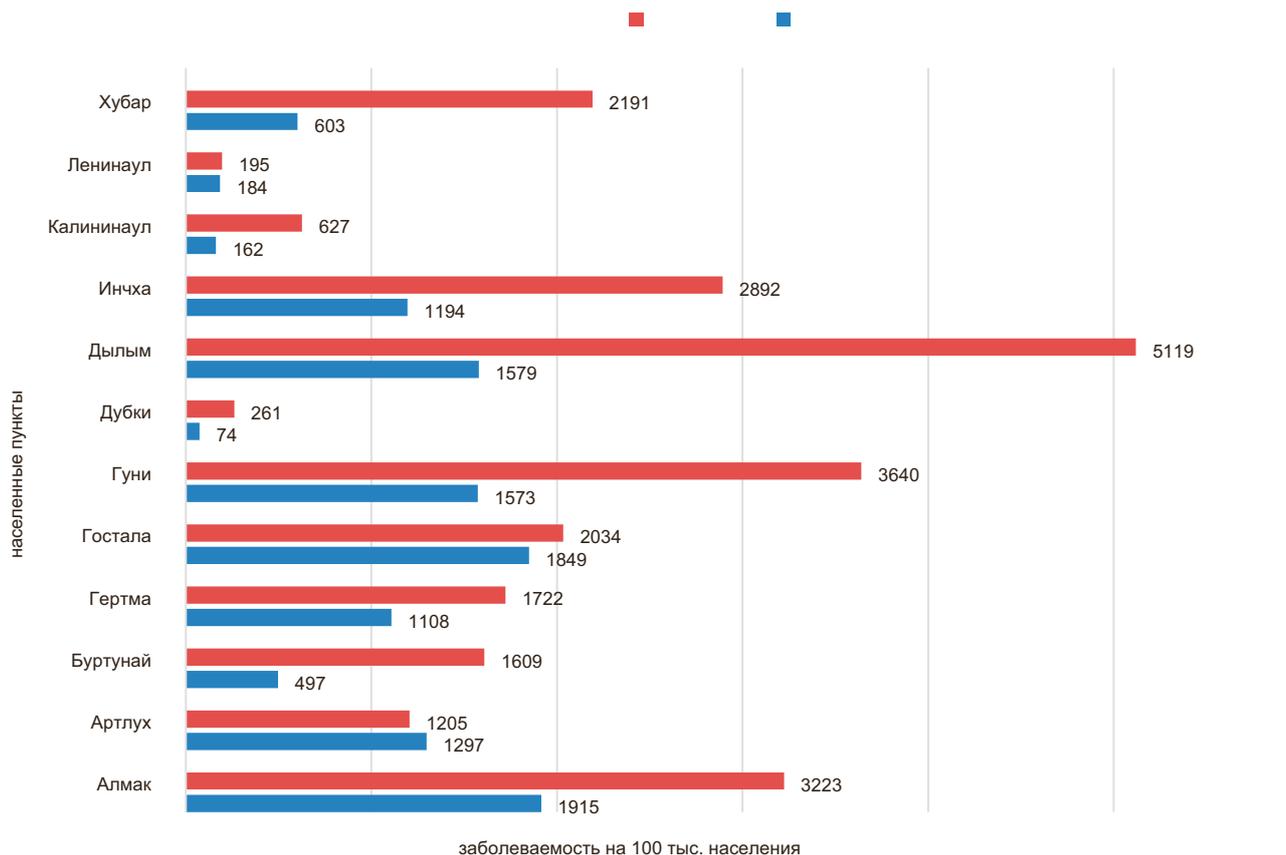


Рисунок. Показатели заболеваемости эссенциальной гипертензией по населенным пунктам Казбековского района, 2014г.

Figure. Indicators of the incidence of essential hypertension in the settlements of the Kazbekov district, 2014.

В качестве программ для статистического анализа показателей использованы программы Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.0. Установлены средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Для нахождения типа распределения данных использован критерий Шапиро-Уилка (W-критерий). Для оценки связи между показателями, которые имеют нормальное распределение (заболеваемость ЭГ, содержание кальция, магния в питьевых водах) применяли коэффициент корреляции Пирсона. Значение $p < 0,05$ был принят за критический уровень значимости.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость ЭГ среди населения Казбековского района значительно варьировала в зависимости от населенного пункта (рис.).

Наибольших показателей заболеваемости исследуемая патология достигала в населенных пунктах Дылым, Гуни, Алмак. Меньше заболевших ЭГ наблюдалось в поселениях Дубки, Ленинаул, Калининаул. Причем заболеваемость женщин превосходила мужскую в 1,05-3,87 раз.

Нормативы физиологической полноценности воды: кальция – 25-130, магния – 5-65 мг/л; жесткость

– 1,5-7 мг-экв/л³. По значению общей жесткости природные воды, по классификации О.А. Алекина, делят на группы, в мг-экв/л: очень мягкая вода (0-1,5); мягкая вода (1,5-3); умеренно жесткая (3-6); жесткая вода (6-9); очень жесткая вода (более 9) [11].

Природная питьевая вода – один из важнейших факторов, оказывающих влияние на здоровье человека и качество его жизни, в связи с чем обеспеченность населения горных территорий качественной природной питьевой водой в настоящее время имеет большое значение. Связано это как с организацией нормальных бытовых условий для снижения оттока сельских жителей в города, так и вспышками неинфекционных заболеваний (болезни желудочно-кишечного тракта, печени, щитовидной железы, онкологии) среди населения. Каждая четвертая проба питьевой воды по России не соответствует гигиеническим требованиям по санитарно-гигиеническим показателям действующих норм [12], что приводит к заболеваниям населения.

³ Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. СанПиН 2.1.4.1116-02. Режим доступа: http://10.rospotrebnadzor.ru/upload/medialibrary/66e/sanpin-2.1.4.1116_02.pdf. Дата обращения: 19.01.2023.

Содержание кальция в воде населенных пунктов Казбековского района составило 73,6-112,4 мг/л; магния – 4,1-9,5; жесткость варьировала от 4,03 до 6,39.

Содержание кальция в изученных нами питьевых природных водах соответствовало нормативу, содержание магния было на нижнем уровне физиологической полноценности (табл. 1).

Дисбаланс макро- и микроэлементов в природных водах вследствие гетерогенности окружающей среды по пищевой цепочке: вода - пищевые продукты растительного и животного происхождения - человек приводит к недостаточному или избыточному поступлению их в организм человека и, как следствие, приводит к заболеваниям населения.

Тест Шапиро-Уилка показал, что данные имеют нормальное распределение.

При исследовании населенных пунктов Казбековского района отмечена умеренной, заметной и высокой силы по шкале Чеддока отрицательная коррелятивная по Пирсону связь заболеваемости ЭГ и содержания элементов в питьевых водоисточниках (табл. 2).

Исследователи [3, 13, 14] установили роль содержания Fe, Zn, Se, Hg, Co, Ni, Cu, Mg, Mo в окружающей среде и заболеваемости ЭГ среди населения, что сходно с результатами нашего исследования, однако

наша работа ограничена изучением содержания магния и кальция в питьевых водоисточниках, и обусловленной ими жесткостью воды.

Отмечена роль кальция и магния в регулировании давления при ЭГ [15, 16]. Роль кальция заключена в регулировании сосудистого тонуса и сократительной способности миокарда [17]. Магний имеет большое значение при сохранении здоровья, являясь кофактором более 300 ферментов, участвует в синтезе белков, ДНК, РНК, АТФ [18, 19]. Препараты с магнием регулируют давление, уменьшают сердечно-сосудистые факторы риска, связанные с ЭГ [20].

Длительное питье мягкой воды нарушает работу сердечной мышцы, приводит к заболеваниям сердечно-сосудистой системы у населения и приводит к ЭГ. На территориях с мягкой водой заболеваемость ЭГ на 25-30 % выше [4, 21].

Наблюдение 30 случайных пациентов (мужчины, женщины возрастом 30-59 лет) с ЭГ каждого из 12 населенных пунктов Казбековского района РД показало, что назначенное лечение: препараты кальция и магния: (Магний+В6, Кальций, Магний ДЗ, кальция глюконат) приводило к значительному облегчению состояния больных патологией ЭГ, что лишний раз подтверждает значимость кальция, магния в этиологии ЭГ.

Таблица 1

Содержание кальция и магния ($M \pm SD$) в питьевых водоисточниках Казбековского района Республики Дагестан ($n=10$)

Table 1

The content of calcium and magnesium ($M \pm SD$) in drinking water sources of the Kazbekov district of the Republic of Dagestan ($n=10$)

Населенный пункт	Кальций, мг/л	Магний, мг/л	Жесткость, мг-экв/л
Алмак	84,7±0,67	5,9±0,11	4,71±0,04
Артлух	90,3±0,57	8,7±0,21	5,22±0,04
Буртунай	96,4±0,88	6,8±0,13	5,37±0,05
Гертма	88,4±0,53	6,1±0,10	4,91±0,05
Гостала	79,8±1,04	4,5±0,16	4,35±0,06
Гуни	85,7±0,92	4,1±0,11	4,61±0,04
Дубки	81,3±0,84	9,1±0,16	4,81±0,05
Дылым	73,6±1,01	4,3±0,15	4,03±0,04
Инча	102,3±0,70	6,7±0,15	5,66±0,04
Калининаул	87,8±0,93	7,4±0,17	4,99±0,05
Ленинаул	112,4±0,97	9,5±0,21	6,39±0,06
Хубар	82,3±0,61	5,3±0,11	4,54±0,04

Таблица 2

Коррелятивная связь показателей питьевых водоисточников с заболеваемостью ЭГ

Table 2

Correlative relationship of indicators of drinking water sources with the incidence of EH

Показатель	Мужчины	Женщины	Общая когорта больных
Кальций, мг/л	-0,403	-0,462	-0,470
Магний, мг/л	-0,691	-0,818	-0,824
Жесткость, мг-экв/л	-0,506	-0,585	-0,593

Заключение

Исследователи отмечают, что дефицит кальция [22] и магния [23] повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе является вероятным фактором риска ЭГ. Данные по кальциевому и магниевому статусу окружающей среды могут быть применены при установлении санитарных норм территорий.

Нами установлена ассоциативная связь между содержанием кальция, магния, жесткостью воды и ЭГ у населения Казбековского района РД. Показатели коэффициента корреляции по Пирсону определили следующую закономерность: чем выше содержание кальция и магния в природных водах, тем ниже заболеваемость ЭГ населения и, напротив, понижение содержания этих макроэлементов увеличивает рост патологии.

Недостаток кальция и магния в природных питьевых водах из-за мозаичности окружающей геохимической среды по цепи: вода – пищевые продукты растительного и животного происхождения – человек приводит к недостаточному поступлению их в организм человека и, как следствие, может быть одним из факторов риска ЭГ.

Важным фактором риска развития ЭГ является характер питания пациента [24, 25]. В связи с этим рациональное питание, включающее достаточное количество кальция и магния, может внести свой вклад в снижение заболеваемости ЭГ.

Недостатком нашего исследования является небольшая выборка. Для подтверждения выявленной ассоциации между содержанием магния и кальция в воде и ЭГ требуется проведение дальнейших исследований.

Литература / References

1. Сальникова ЕВ, Бурцева ТИ, Скальный АВ. Региональные особенности содержания микроэлементов в биосфере и организме человека. *Гигиена и санитария*. 2019;98(2):148-152. [Salnikova EV, Burtseva TI, Skal'nyu AV. Regional peculiarities of trace elements in the biosphere and the human body. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2019;98(2):148-152. (In Russian)] DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-148-152
2. Cai J, Chen S, Yu G, Zou Y, Lu H, Wei Y. Comparisons of major and trace elements in soil, water and residents' hair between longevity and non-longevity areas in Bama, China. *International Journal of Environmental Health Research*. 2021;31(5):581-594. DOI : 10.1080/09603123.2019.1677863
3. Wu W, Jiang S, Zhao Q, Zhang K, Wei X, Zhou T. Environmental exposure to metals and the risk of hypertension: a cross-sectional study in China. *Environmental Pollution*. 2018;(233):670-678. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.10.111
4. Горбачев АЛ. Влияние химического состава питьевой воды на здоровье населения г. Магадана. *Микроэлементы в медицине*. 2021;22(2):17-24. [Gorbachev AL. Some indicators of the chemical composition of drinking water and their impact on the health of the population of Magadan. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2021;22(2):17-24. (In Russian)] DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-2-17-24
5. Ерина АМ, Ротарь ОП, Солнцев ВН, Шальнова СА, Деев АД, Баранова ЕИ, Конради АО, Бойцов СА, Шляхто ЕВ. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиоло-*

гия. 2019;59(6):5-11. [Erina AM, Rotar' OP, Solntsev VN, Shal'nova SA, Deev AD, Baranova EI, Konradi AO, Boytsov SA, Shlyakhto EV. Epidemiology of arterial hypertension in Russian federation – importance of choice of criteria of diagnosis. *Cardiology*. 2019;59(6):5-11. (In Russian)] DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595

6. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Родионова ЮН. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):449-456. [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Treatment of hypertension: is there a place for personalization of the approach in modern recommendations? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):449-456. (In Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-05

7. Хамитова РЯ, Сабирзянов АР, Зиятдинов ВБ. Региональные факторы риска смертности взрослого населения от ведущих неинфекционных заболеваний. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2017;25(4):203-207. [Khamitova RYa, Sabirzyanov AR, Ziatdinov VB. The regional risk factors of mortality of adult population because of leading non-infectious diseases. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2017;25(4):203-207. (In Russian)] DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-4-203-207

8. Cormick G, Belizán JM. Calcium intake and health. *Nutrients*. 2019;11(7):1606. DOI: 10.3390/nu11071606

9. Yousefi M, Saleh HN, Yaseri M, Jalilzadeh M, Mohammadi AA. Association of consumption of excess hard water, body mass index and waist circumference with risk of hypertension in individuals living in hard and soft water areas. *Environmental Geochemistry and Health*. 2019;41(3):1213-1221. DOI: 10.1007/s10653-018-0206-9

10. Яхияев МА, Салихов ШК, Курбанова ЗВ, Абусуева БА, Луганова СГ. Содержание свинца в окружающей среде и первичная заболеваемость артериальной гипертензией в Кизилортовском районе республики Дагестан. *Экология человека*. 2020;(5):4-10. [Yakhiyev MA, Salikhov ShK, Kurbanova ZV, Abu sueva BA, Luganova SG. Environmental lead concentrations and incidence of hypertension in the Kizilyurt district, Dagestan. *Human Ecology*. 2020;(5):4-10. (In Russian)] DOI: 10.33396/1728-0869-2020-5-4-10

11. Орлова ТН, Базлов ДА, Орлов ВЮ. Химия природных и промышленных вод. Ярославль: ЯрГУ; 2013. 120 с. [Orlova TN, Bazlov DA, Orlov VYu. Chemistry of natural and industrial waters. Yaroslavl: YarGU; 2013. 120 p. (In Russian)]

12. Безгодков ИВ, Ефимова НВ, Кузьмина МВ. Качество питьевой воды и риск для здоровья населения сельских территорий Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2015;(2):15-17. [Bezgodov IV, Efimova NV, Kuz'mina MV. Assessment of the quality of drinking water and risk for the population's health in rural territories in the Irkutsk region. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2015;(2):15-17. (In Russian)]

13. Vinceti M, Chawla R, Filippini T, Dutt C, Cilloni S, Loomba R. Blood pressure levels and hypertension prevalence in a high selenium environment: results from a cross-sectional study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(4):398-408. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.01.004

14. Zhong Q, Wu H, Niu Q, Jia P, Qin Q, Wang X. Exposure to multiple metals and the risk of hypertension in adults: A prospective cohort study in a local area on the Yangtze River, China. *Environment International*. 2021;(153):106538. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106538

15. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(5):1112. DOI: 10.3390/nu11051112

16. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, Fan Z, Aaseth J, Hiyoshi A, He J, Cao Y. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*. 2017;(16):26. DOI: 10.1186/s12937-017-0247-4
17. Waldman T, Sarbaziha R, Merz CN, Shufelt C. Calcium supplements and cardiovascular disease: A review. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2015;9(4):298-307. DOI: 10.1177/1559827613512593
18. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202-1225. DOI: 10.3390/nu10091202
19. Razzaque MS. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*. 2018;10(12):1863. DOI: 10.3390/nu10121863
20. Сафарян АС, Саргсян ВД, Небиеридзе ДВ. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):457-464. [Safaryan AS, Sargsyan VD, Nebieridze DV. The role of magnesium in the development of cardiovascular diseases and the possibility of their prevention and correction with magnesium preparations (Part 2). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):457-464. (In Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-16
21. Kozisek F. Regulations for calcium, magnesium or hardness in drinking water in the European Union member states. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2020;(112):104589. DOI: 10.1016/j.rtp.2020.104589
22. Косматова ОВ, Мягкова МА, Скрипникова ИА. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(3):140-148. [Kosmatova OV, Myagkova MA, Skripnikova IA. Effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):140-148. (In Russian)] DOI: 10.17116/profmed202023031140
23. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000668
24. Nardocci M, Polsky JY, Moubarac JC. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults. *Canadian Journal of Public Health*. 2020;112(3):421-429. DOI: 10.17269/s41997-020-00429-9
25. Погожева АВ. Изучение ассоциации питания с риском сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2021;4:17-24. [Pogozheva AV. To the health of the nation through multi-level educational programs for the population in the field of optimal nutrition. *Medical Council*. 2021;(4):17-24. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-17-24
26. Погожева АВ, Коденцова ВМ. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием. *Русский медицинский журнал*. 2020;3:8-12. [Pogozheva AV, Kodentsova VM. About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium. *Russian Medical Journal*. 2020;(3):8-12. (In Russian)]
27. Cheteu Wabo TM, Wu X, Sun C, Boah M, Ngo Nkondjock VR, Kosgey Cheruiyot J. Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrition Research and Practice*. 2022;16(1):74-93. DOI: 10.4162/nrp.2022.16.1.74

Сведения об авторах

Караева Айназ Ферруховна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Дагестанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; тел.: +7(903)4271112; e-mail: Dr.inez70@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-5973-3650

Петросова Виктория Герасимовна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, Дагестанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; тел.: +7(928)8099990; e-mail: dolcevita03@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0393-3255

Ханахмедова Кизлер Ширинбековна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Дагестанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; тел.: +7(966)7696747; e-mail: kizler@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0731-251X

Муталиева Айшат Шамильевна, терапевт, поликлиника № 1; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; Российская Федерация, 367018, г. Махачкала, ул. Лантшиева, д. 89; тел.: +7(988)6430002; e-mail: aishat333@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-6297-8598

Минатулаева Амина Тагировна, студентка 3 курса 11 группы лечебного факультета; Дагестанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; тел.: +7(989)4849029; e-mail: minatulaeva2003@cloud.com, http://orcid.org/0000-0001-8599-8620

Салихов Шамиль Курамагомедович, научный сотрудник, лаборатория почвенных и растительных ресурсов, Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского федерального исследовательского центра РАН; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, д. 45; тел.: +7(960)4123501; e-mail: salichov72@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-5531-3045

Яхияев Магомедпазил Атагишиевич, научный сотрудник, лаборатория почвенных и растительных ресурсов, Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского федерального исследовательского центра РАН; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, д. 45; тел.: +7(964)0542065; e-mail: pazil59@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-9955-5019

Магомедов Магомед Гитиномагомедович, д.м.н., профессор, кафедра общей гигиены и экологии человека, Дагестанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; тел.: +7(928)8038006; e-mail: magomedov_1957@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-1897-6784

Абдулагатов Ильмутдин Магомедович, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой физической и органической химии, Дагестанский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, ул. Батыра, д. 4; тел.: +7(967)4010039; e-mail: ilmutdina@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-6299-5280

Author information

Ainaz F. Karaeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University; Address: 1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(903)4271112; e-mail: Dr.inez70@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-5973-3650

Victoria G. Petrosova, Cand.Med.Sci., Assistant of the Department of Internal Diseases, Dagestan State Medical University; Address: 1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(928)8099990; e-mail: dolcevita03@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0393-3255

Kizler Sh. Khanakhmedova, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Dagestan State Medical University; Address: 1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(966)7696747; e-mail: kizler@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0731-251X

Aishat Sh. Mutaliev, therapist, polyclinic No. 1; Address: 1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000; 89, Laptieva Str., Makhachkala, Russian Federation 367018; Phone: +7(988)6430002; e-mail: aishat333@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-6297-8598

Amina T. Minatulaeva, 3rd year student of the 11th group of the Faculty of Medicine; Dagestan State Medical University; Address: 1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(989)4849029; e-mail: minatulaeva2003@cloud.com, http://orcid.org/0000-0001-8599-8620

Shamil K. Salikhov, Researcher, Laboratory of Soil and Plant Resources, Precaspian Institute of Biological Resources of the Dagestan Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences; Address: 45, M. Gadzhiev Str., Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(960)4123501; e-mail: salichov72@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-5531-3045

Magomedpazil A. Yahiyev, Researcher, Laboratory of Soil and Plant Resources, Precaspian Institute of Biological Resources of the Dagestan Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences; Address: 45, M. Gadzhiev Str., Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(964)0542065; e-mail: pazil59@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-9955-5019

Magomed G. Magomedov, Dr.Med.Sci., Professor, Department of General Hygiene and Human Ecology, Dagestan State Medical University; Address: 1, Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(928)8038006; e-mail: magomedov_1957@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-1897-6784

Ilmutdin M. Abdulatov, Dr.Techn.Sci., Professor, Head of the Department of Physical and Organic Chemistry, Dagestan State University; Address: 4, Batorya Str., Makhachkala, Russian Federation 367000; Phone: +7(967)4010039; e-mail: ilmutdina@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-6299-5280

Дата поступления: 17.04.2023

Дата рецензирования: 01.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 17 April 2023

Revision Received 01 December 2023

Accepted 16 January 2024

© ТАЛЬКО А. В., НЕВЗОРОВА В.А., ДУБОВ В.С., ФИЛИМОНОВА В.Е., МУСЛИМОВА А.М.

УДК 616-06

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-39-45

Коморбидность и ее роль в исходах COVID-19 у пациентов гематологического профиля

А. В. Талько^{1,2}, В.А. Невзорова¹, В.С. Дубов^{1,2}, В.Е. Филимонова¹, А.М. Муслимова¹

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток 690002, Российская Федерация

²Краевая клиническая больница №2, Владивосток 690105, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить вклад сопутствующей патологии у пациентов гематологического профиля в особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы. Анализ данных 221 пациента Приморского края со злокачественными (опухолевыми) (1 группа, n=173 (84%)) и доброкачественными (неопухолевыми) (2 группа, n=48 (16%)) заболеваниями системы крови в возрасте от 18 до 90 лет, госпитализированных с COVID-19 за период с апреля 2020 по сентябрь 2022 года. Проанализировали согласно цели частоту возникновения конечных точек: 1-я – летальный исход (смертность от любых причин); 2-я – комбинированная точка, включающая госпитализацию в ОРИТ и потребность в ИВЛ и 3-я точка – оценка состояния пациентов, выживших после лечения в отделениях реанимации по поводу COVID-19.

Результаты. Согласно полученным результатам, у онкогематологических пациентов с COVID-19 достоверно чаще встречается летальный исход по сравнению с неопухолевыми заболеваниями крови. У гематологических пациентов в целом присутствие хотя бы одного сопутствующего заболевания, а тем более полиморбидности, увеличивает риск фатальных событий при COVID-19. При дифференцированной оценке установлено, что из всех сопутствующих нозологий сахарный диабет имеет наибольшее значение в риске летальности при COVID-19 и госпитализации в ОРИТ, особенно для пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови. Присутствие сердечно-сосудистой коморбидности увеличивает риск госпитализации в ОРИТ/ИВЛ только для пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови. Среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, 4 пациента или 5,8% с опухолевыми заболеваниями крови были выписаны из стационара.

Заключение. Таким образом, пациенты с COVID-19 гематологического профиля требуют тщательной оценки коморбидного фона и нуждаются в дифференцированной оценке для терапевтической тактики ведения и последующего наблюдения.

Ключевые слова: COVID-19, гематологические заболевания, коморбидность, полиморбидность, госпитализация в реанимацию, летальный исход.

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

Для цитирования: Талько АВ, Невзорова ВА, Дубов ВС, Филимонова ВЕ, Муслимова АМ. Коморбидность и ее роль в исходах COVID-19 у пациентов гематологического профиля. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):39-45. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-39-45

Comorbidity and its role in the outcomes of COVID-19 in haematological patients

A.V. Talko^{1,2}, V.A. Nevzorova¹, V.S. Dubov^{1,2}, V.E. Filimonova¹, A.M. Muslimova¹

¹Pacific State Medical University, Vladivostok 690002, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital № 2, Vladivostok 690105, Russian Federation

The aim of the research. To assess the contribution of concomitant pathology in hematological patients to the course and outcomes of the new COVID-19 coronavirus infection.

Material and methods. Data analysis of 221 patients of Primorsky Krai with malignant (tumor) (group 1, n=173 (84%)) and benign (non-tumor) (group 2, n=48 (16%)) diseases of the blood system aged 18 to 90 years hospitalized with COVID-19 since April 2020 to September 2022. The frequency of occurrence of endpoints was analyzed according to the goal: 1st – fatal outcome (mortality from any cause); 2nd – combined point, including hospitalization in the ICU and the need for a ventilator; and 3rd point – assessment of the condition of patients who survived treatment in intensive care units for COVID-19.

Results. Patients with malignant blood diseases and COVID-19 are significantly more likely to have a fatal outcome compared to non-tumor blood diseases. In hematological patients with polymorbidity, the risk of fatal events in COVID-19 increased. Only diabetes mellitus had the greatest significance in the risk of mortality in COVID-19 and hospitalization in the ICU, especially for patients with non-tumor blood diseases. The presence of cardiovascular pathology increases the risk of hospitalization in the ICU/ventilator only for patients with non-tumor blood diseases. Among the patients hospitalized in the ICU, only 4 or 5.8% of patients with blood tumor diseases were discharged from the hospital.

Conclusion. Hematological patients with the addition of COVID-19 need correction of concomitant general therapeutic pathology to improve the outcomes of coronavirus infection and require follow-up.

Key words: COVID-19, hematological diseases, comorbid background, polymorbidity, hospitalization in intensive care, fatal outcome.

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

Citation: Talko AV, Nevzorova VA, Dubov VS, Filimonova VE, Muslimova AM. Comorbidity and its role in the outcomes of COVID-19 in haematological patients. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):39-45. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-39-45

Введение

Согласно статистическим данным, к январю 2023 г. более 666 миллионов человек во всем мире переболели COVID-19, в результате чего погибло более 6,7 миллиона человек. Беспрецедентность современной пандемии связана не только с чрезвычайно высокой контагиозностью вируса, но и с его постоянной видоизменяемостью, непредсказуемостью исходов, наличием различных форм болезни в виде острого COVID-19, продолжающегося симптомного COVID-19 и постковидного синдрома [1, 7]. В многообразии проблем, привлекающих внимание врачебного сообщества, вовлеченного в борьбу с пандемией COVID-19 и ее последствиями, заметная роль отводится коморбидным состояниям, которые могут значительно исказить клиническую картину инфекции и определять внезапность неблагоприятного исхода [2, 3, 4].

На основании данных анализа исследования пациентов Московской области, перенёвших коронавирусную инфекцию при отсутствии коморбидных состояний, частота летального исхода при COVID-19 составляет 9,4%. Хотя бы одно коморбидное состояние повышает вероятность возникновения неблагоприятных событий до 13,9% ($p < 0,001$), мультиморбидность – до 24,8% ($p < 0,001$) [5].

Несмотря на традиционный вклад возраста (более 65 лет) и мужского пола, накапливаются убедительные доказательства повышенного риска для лиц с различными хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) включая сердечно-сосудистую патологию, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, заболевания легких и печени, ожирение.

В разнообразной палитре полиморбидности пациентов с COVID-19 особое место принадлежит заболеваниям системы крови как опухолевой, так и неопухолевой природы. По анализу регистра пациентов с заболеваниями системы крови и COVID-19 (наблюдательное проспективное когортное исследование (CHRONOS19)) смертность от всех причин составила 17% [6]. С одной стороны, существует взгляд, что опухолевые заболевания сами по себе утяжеляют течение COVID-19 [8, 13], с другой – есть исследования, подтверждающие концепцию полиморбидности, то есть сочетания болезней крови с другими хроническими неинфекционными заболеваниями в вероятность возникновения неблагоприятных исходов COVID-19 [9, 10].

Цель

Оценить вклад наличия коморбидных состояний у пациентов гематологического профиля в особенности течения и исходов COVID-19.

Материал и методы

В исследование включен анализ данных 221 пациента Приморского края, проходивших лечение в гематологическом отделении ГБУЗ «Краевая клиническая боль-

ница №2» в период с апреля 2020 по сентябрь 2022 гг. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 18 до 90 лет, наличие заболевания системы крови (доброкачественного или злокачественного характера), в группе опухолевых заболеваний крови вне зависимости от течения (ремиссии или прогрессирования) и вариантов лечения, наличие подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наличие коморбидных состояний (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, хроническая болезнь почек).

Критериями исключения пациентов из исследования служило несоответствие критериям включения.

Были использованы данные разработанной стандартизированной анкеты исследования CHRONOS19 с защитой персональных данных. В соответствии с целью исследования на горизонте событий наблюдения за пациентами была проанализирована частота возникновения следующих точек: 1-я – летальный исход (смертность от любых причин); 2-я – комбинированная точка, включающая госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и 3-я точка – оценка состояния пациентов, выживших после лечения в отделениях реанимации по поводу COVID-19.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ №4 от 19.12.2022.

Статистическая обработка и анализ данных проводились с помощью статистического приложения StatTech 2.4.3 ООО «Статтех» Россия (2020). Проверку на нормальность распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка; равенство медиан между различными выборками оценивали методом Крускала-Уоллиса; влияние различных факторов на исход рассчитывали методом отношения шансов с применением точного критерия Фишера. Нулевые гипотезы проверяли на уровне значимости 0,05.

Информация о финансировании: исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозировании исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у различных этнических групп» №121051100059-9.

Результаты и обсуждение

Исследование CHRONOS19 представляет анализ случаев заболеваемости пациентов с подтвержден-

ным COVID-19 и гематологическими заболеваниями в России. В нашем исследовании у когорты пациентов Приморского края гематологического профиля проанализирована частота возникновения летального исхода (смертности от любых причин); госпитализация в ОРИТ и потребность в ИВЛ и состояние пациентов, выживших после лечения в отделениях реанимации по поводу COVID-19 в зависимости от коморбидной патологии.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Большинство пациентов 84,0% (n=173) имели опухолевые заболевания системы крови (1-я группа) против 16,0% (n=48) пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови (2-я группа). Наиболее распространенным гематологическим заболеванием в 1-й группе была множественная миелома (29,4%, n=65), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (14,5%, n=32) и хронический лимфолейкоз (14,0%, n=31). Среди неопухолевых заболеваний – миелодиспластический синдром (7,2%, n=16).

Частота встречаемости 1-й конечной точки (летальный исход) в общей группе составила 29,0%, n=65 со статистически значимой разницей у 1-й когорты (опухолевые заболевания крови 86,2%, n=56) про-

тив 2-й когорты (неопухолевые заболевания крови 13,8%, n=9) при $p=0,034$. Согласно литературным данным, высокая летальность при COVID-19 определена именно при опухолевой природе гематологических заболеваний, которая сравнивалась с летальностью у пациентов, имеющих солидную природу опухолевого процесса (26,0-43,0% против 13,0-18,0%). Полученный факт исследователи связали с исходной иммуносупрессией и проводимой агрессивной противоопухолевой терапией у онкогематологических пациентов [12,14]. Данных о сравнении летальности в когортах гематологических пациентов с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями крови нам не встретились.

Существуют данные, указывающие на значительный вклад возраста старше 60 лет в риск неблагоприятного исхода течения COVID-19, в том числе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Так, согласно данным J. Van Doesum et al. в популяции итальянских пациентов онкогематологического профиля с COVID-19 риск летального исхода у лиц старше 60 лет был в 4 раза выше по сравнению с более молодой когортой лиц (45,0% против 11,0%) [8]. Сходные результаты получены и в исследовании индийских коллег, показавшим более низкую 14 и 28-дневную

Таблица 1

Характеристика гематологических пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of hematological patients included in the study

Показатели	Категории	Абсолютное число % (n)
Возрастная группа Me – 64 года (18-90 лет)	Лица младше 40 лет	10,0 (22)
	40-59 лет	24,6 (54)
	Лица 60 лет и старше	65,6 (145)
Пол	Женщины	53,8 (119)
	Мужчины	46,2 (102)
Гематологическое заболевание (неопухолевое)	Миелодиспластический синдром	7,2 (16)
	Апластическая анемия	2,7 (6)
	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	1,4 (3)
	Гемолитические анемии	1,5 (3)
	Другое гематологическое заболевание	1,9 (4)
Гематологическое заболевание (опухолевое)	Острый миелоидный лейкоз	14,5 (32)
	Острый лимфобластный лейкоз / лимфобластная лимфома	3,2 (7)
	Хронический миелолейкоз	1,8 (4)
	Острый промиелоцитарный лейкоз	1,8 (4)
	Хронический лимфолейкоз	14,0 (31)
	Множественная миелома	29,5 (65)
	Макроглобулинемия Вальденстрема	2,7 (6)
	Неходжкинские лимфомы	9,8 (24)

выживаемость при COVID-19 онкогематологических пациентов старше 60 лет [9]. Медианное значение возраста пациентов, включенных в наше исследование, составило 64 года (диапазон 18-90 лет).

Исходя из спектра заболеваний, установленных у наших пациентов, и явное преобладание во 2-й когорте лиц с миелодиспластическим синдромом, мы ожидали более старший возраст в группе лиц с неопухолевыми заболеваниями крови. Однако, согласно полученным нами результатам, обе когорты пациентов гематологического профиля по возрасту были сравнимы между собой. Нет статистической значимости различий как по медианному возрастному показателю (соответственно 64 и 63 года, $p=0,512$), так и по удельному весу лиц старше 60 лет (соответственно 65,1% и 66,7%, $p=0,959$). Это демонстрирует отсутствие значимого влияния возраста на развитие летального исхода среди изученных вариантов течения гематологических заболеваний.

Результаты оценки коморбидных состояний в общей когорте исследуемых пациентов представлены на рисунке.

При оценке коморбидного фона наличие одного сопутствующего заболевания было у большинства пациентов, включенных в исследование 80,5%, $n=178$, а у 44,0%, $n=96$ установлено 2 и более коморбидных состояний. Среди сопутствующих патологий чаще всего наблюдались сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (56,0%, $n=136$), сахарный диабет (СД) (13,0%, $n=31$) и ожирение (16,0%, $n=38$). Среди всех пациентов хроническая болезнь почек (ХБП) 3-я стадия и более установлена у 16,9%, $n=36$.

При сравнении в исследуемых группах (согласно цели) в 1-й когорте пациентов ССЗ выявлены у 62,2% пациентов против 57,4% во 2-й группе ($p=0,626$), СД – у 13,4% против 17% ($p=0,562$), ожирение у 19,8% про-

тив 6,4% ($p=0,064$), а ХБП 3-й стадии и более у 15,1% против 23,4% ($p=0,373$).

Полученные нами результаты о частоте встречаемости иной коморбидной патологии у гематологических пациентов при COVID-19 согласуются с данными системного метаанализа из Ирана, показавшими преобладание ССЗ, СД, ожирения, дислипидемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови [10].

Исходя из цели нашего исследования, проведен анализ встречаемости 1-й конечной точки при наличии/отсутствии и при различных вариантах коморбидной патологии (табл. 2). В общей группе не получено статистически значимой разницы по частоте встречаемости 1-й конечной точки в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии в целом (22,1% против 13,8%), $p=0,161$. Также не установлена разница во встречаемости первичной конечной точки в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии в 1-й и 2-й группах (соответственно $p=0,471$ и $p=0,172$). При наличии 2 и более сопутствующих заболеваний, то есть при полиморбидности в общей когорте пациентов летальный исход встречался значимо выше (31,4%, $n=55$ против 20,9%, $n=9$, $p < 0,001$).

При анализе вклада каждой из сопутствующих нозологий в фатальные события (табл. 2) установлено, что единственным заболеванием, влияющим на риск неблагоприятного исхода, явился сахарный диабет как в общей когорте пациентов, так и особенно у пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови. При его наличии риск летального исхода возрастал в общей группе на 48,4 %, $p=0,014$, во 2-й – на 75,0%, $p=0,001$. В то время как при опухолевых заболеваниях крови ни одно из документированных сопутствующих заболеваний статистически значимо не увеличивало риск летального исхода (табл. 2).

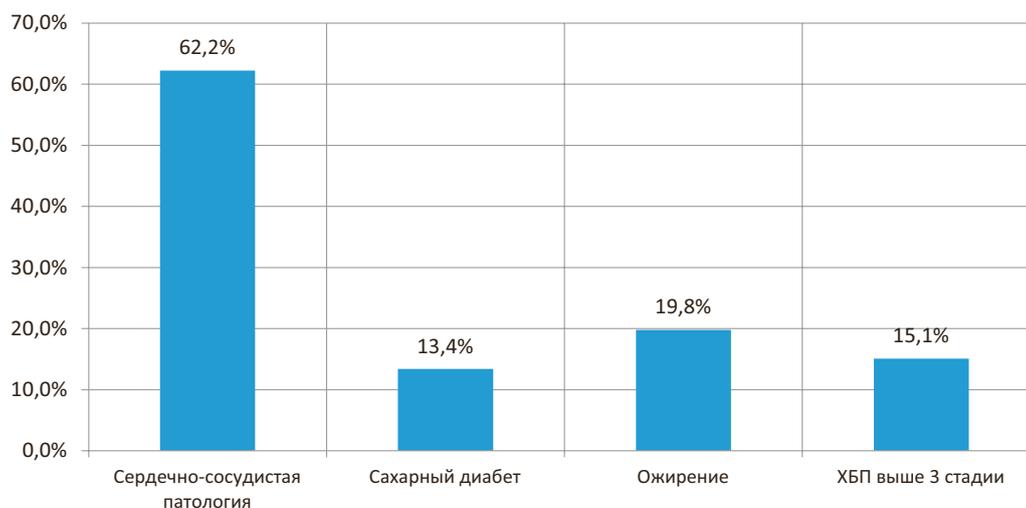


Рисунок. Характеристика коморбидных состояний у общей когорты пациентов с заболеваниями крови.
Figure. Characteristics of comorbid conditions in the general cohort of patients with blood diseases.

Частота встречаемости выбранных точек исследования в группе гематологических пациентов, в зависимости от коморбидной патологии

Table 2

The frequency of occurrence of the selected study points in the group of hematological patients, depending on the comorbid pathology

Показатели		ОРИТ		ИВЛ		Летальный исход	
		Отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	р	Отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	р	Отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	р
Общая когорта пациентов	Наличие сопутствующей патологии	0,718 (0,338-1,526)	0,387	0,706 (0,315- 1,581)	0,395	0,567 (0,255 -1,263)	0,161
	Сахарный диабет	2,790 (1,287- 6,046)	0,008*	2,007 (0,905 -4,451)	0,082	2,587 (1,192 -5,617)	0,014*
	Ожирение	0,792 (0,359 -1,744)	0,562	0,749 (0,321- 1,749)	0,503	1, 003 (0,463 -2,173)	0,094
	ССЗ	1,134 (0,628 -2,048)	0,676	1,528 (0,806 -2,898)	0,193	1,353 (0,738- 2,480)	0,327
Неопухолевые гематологические заболевания	Наличие сопутствующей патологии	0,238 (0,012 - 4,592)	0,320	0,200 (0,011-3,809)	0,318	0,143 (0,008-2,6775)	0,172
	Сахарный диабет	31,667 (4,211-238,135)	<0,001*	19 (2,60-138,383)	0,005*	36 (4,936-262,570)	<0,001*
	Ожирение	2,11 (0,187-23,775)	0,480	2,600 (0,225-30,045)	0,425	10,571 (0,840-133,073)	0,090
	ССЗ	2	0,032*	2	0,034*	8 (0,910-70,343)	0,059
Опухолевые гематологические заболевания	Наличие сопутствующей патологии	0,890 (0,399- 1,985)	0,776	0,866 (0,37- 2,021)	0,739	0,734 (0,316 – 1,705)	0,471
	Сахарный диабет	1,815 (0,748-4,402)	0,181	1,315 (0,52-3,327)	0,563	1,395 (0,564-3,452)	0,470
	Ожирение	0,811 (0,258-1,374)	0,221	0,554 (0,22-1,369)	0,196	1,435 (0,301-1,613)	0,398
	ССЗ	1,233 (0,427-1,540)	0,522	1,164 (0,58-2,300)	0,661	1,019 (0,527-1,967)	0,956

Примечание: р – полученный уровень значимости согласно точного критерия Фишера.

Полученный факт можно связать с более высокой частотой фатальных событий в группе опухолевых заболеваний *per se* 56 случаев или 32,6% против 2-й группы – 9 случаев или 18,8% при $p=0,034$. То есть само по себе, независимо от наличия коморбидных состояний, онкогематологическое заболевание увеличивает риск летального исхода при заражении COVID – 19. Принимая во внимание весомый вклад резистентно-рецидивирующего течения опухолевых заболеваний крови в возникновение первичной конечной точки, нами проанализирована зависимость показателей и получена весомая статистическая значимость, $p<0,001$. Первичная конечная точка при наличии сопутствующей патологии остается также статистически значимой в этих группах.

Согласно данным He Wenjuan et al., проанализировавшим когорту онкогематологических пациентов в Ухане, установлено 10% случаев заражения COVID – 19. Ковариационный анализ не дал возможности прогнозировать, с какими видами онкогематологических заболеваний пациенты имеют больший риск развития COVID – 19. Было обнаружено, что пациенты с гемобластомами подвержены более тяжелому течению инфекции с более высоким уровнем смертности [11, 14, 15]. Этот факт также подтверждают исследователи

НМИЦ гематологии в обзорном докладе, посвященном анализу CHRONOS19 [6]. В то же время данные системного метаанализа результатов течения COVID – 19 у онкогематологических пациентов Ирана показали более высокий риск фатальных событий при наличии у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [10]. Согласно нашим данным, частота встречаемости первичной конечной точки ниже у пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови, но и наличие сахарного диабета в этой группе однозначно влияет на риск неблагоприятного течения COVID – 19, его присутствие увеличивает риск летального исхода в общей когорте гематологических пациентов.

По нашим данным, частота встречаемости 2-й конечной точки (госпитализация в ОРИТ/ИВЛ) в общей группе составила 50,1% (68 случаев). Из всех госпитализированных в ОРИТ проведение ИВЛ потребовалось 42,2% (57) пациентов. Статистически значимых различий в необходимости госпитализации в ОРИТ между 1-й и 2-й группами не получено (соответственно 35,5% или 61 против 14,6% или 7, $p=0,06$). В то время как в 1-й группе в проведении инвазивной вентиляции легких нуждалось статистически значимо большее число пациентов (соответственно 29,7% или 51 против 12,5% или 6, $p=0,016$).

При наличии сопутствующих заболеваний в общей когорте больных госпитализация в ОРИТ была у 27,1% (41) против 20,9% (9) ($p=0,406$), а ИВЛ потребовалось 32,2% (57) по сравнению с лицами без наличия коморбидности 25,6% (11) ($p=0,399$).

Частота встречаемости вторичной конечной точки показала ее статистически значимо большее значение у лиц с сахарным диабетом как в общей ($p=0,008$), так и во 2-й группах ($p<0,001$) (табл. 2). Как оказалось, наличие сердечно-сосудистой патологии у лиц с неопухолевыми заболеваниями крови статистически значимо практически в 2 раза увеличивает частоту госпитализации в ОРИТ/ИВЛ ($p<0,034$) (табл. 2). Наличие ХБП более 3 стадии увеличивает риск госпитализации в ОРИТ в общей когорте пациентов в 5,58 раз ($p=0,007$, рассчитанное методом Хи-квадрат Пирсона). В силу малочисленности групп с наличием ХБП среди пациентов с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями крови проведение анализа по частоте встречаемости 2-й точки не представилось возможным.

У пациентов 1-й группы ни одна из сопутствующих нозологий не влияла на частоту встречаемости 2-й конечной точки. Согласно данным P. Ssentongo et al. [4], A. Naimi et al. [10] пациенты с COVID – 19 онкогематологического профиля при наличии сердечно-сосудистой коморбидности являлись более частыми кандидатами для госпитализации в ОРИТ по сравнению с пациентами без коморбидности. В нашем исследовании такая позиция подтверждена только для пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови.

При анализе встречаемости 3-й конечной точки или оценки состояния пациентов, выживших после лечения в отделениях реанимации по поводу COVID-19, установлено, что, к сожалению, у всех пациентов 2-й группы с генезом заболевания крови неопухоловой природы, госпитализированных в ОРИТ, наступил летальный исход.

Все выжившие после госпитализации в ОРИТ (5,8% или 4 пациента) относились к первой когорте исследуемых (имели опухолевую природу заболеваний системы крови), трем из них ИВЛ не проводилась. Один из выписанных из отделения ОРИТ имел хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), другой – Лимфому Ходжкина, двое прочих – острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). У всех четверых пациентов наблюдалась IV стадия поражения легких по данным КТ в объеме 100,0%, все имели сопутствующую патологию – гипертоническую болезнь, у пациента с ХЛЛ и лимфомой Ходжкина наблюдалась полиморбидность – кроме ГБ имел место СД 2 типа. На момент представления результатов нашего исследования пациенты с ХЛЛ и Лимфомой Ходжкина находятся в ремиссии заболевания. Одна из пациенток с ОМЛ продолжает находиться в ремиссии после завершения специфической

терапии, у другой произошел второй ранний рецидив заболевания спустя 12 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя по поводу COVID-19.

Планируется продолжить дальнейшее наблюдение за всей когортой пациентов, включенных в наше исследование.

Заключение

Согласно полученным в нашем исследовании результатам, у онкогематологических пациентов с COVID-19 статистически значимо чаще встречается летальный исход по сравнению с неопухолевыми заболеваниями крови. У гематологических пациентов в целом присутствие хотя бы одного сопутствующего заболевания, а тем более полиморбидности, увеличивает риск фатальных событий при COVID-19. При дифференцированной оценке установлено, что из всех сопутствующих нозологий сахарный диабет имеет наибольшее значение в риске летальности при COVID-19 и госпитализации в ОРИТ, особенно для пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови. Присутствие кардиоваскулярной коморбидности увеличивает риск госпитализации в ОРИТ/ИВЛ только для пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови. Среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, только четверо или 5,8% пациентов с опухолевыми заболеваниями крови были выписаны из стационара. Таким образом, пациенты с COVID-19 гематологического профиля требует тщательной оценки коморбидного фона и нуждаются в дифференцированной терапевтической тактике ведения и последующего наблюдения.

Литература / References

1. Malinnikova EYu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020; 9 (2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
2. Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Дошицин ВЛ, Котовская ЮВ, Кравчук ЮА, Педь ВИ, Сас ЕИ, Сыров АВ, Тарасов АВ, Тарзиманова АИ, Ткачёва ОН, Трухан ДИ. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshichin VL, Kotovskaja JuV, Kravchuk JuA, Ped' VI, Sas EI, Syrov AV, Tarasov AV, Tarzimanova AI, Tkachjova ON, Truhan DI. Features of management of comorbid patients during the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). National Consensus 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russian)] DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
3. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, & Ben-Shoshan M (2020). COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*, 2020;132(8), 749–755. DOI:10.1080/00325481.2020.1786964
4. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic

review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238215. DOI: 10.1371/journal.pone.0238215

5. Молочков АВ, Каратеев ДЕ, Огнева ЕЮ, Зулькарнаев АВ, Лучихина ЕЛ, Макарова ИВ, Семенов ДЮ. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):S1–10. [Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EYu, Zul'karnaev AV, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYU. Comorbid diseases and prognosis of the outcome of COVID-19: the results of observation of 13,585 patients who were on inpatient treatment in hospitals of the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S1–10. (In Russian)] DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040

6. Zakurdaeva K, Gavrilina OA, Vasileva AN, Dubov S, Dubov VS, Butaev LS, Sukhareva AM, Gavrilova LV, Toropova IYu, Popova MO, Siniaev AA, Kaplanov KD, Petrenko AA, Ochirova OI, Chelysheva E, Chabaeva YA, Sveshnikova YV, Kunst MA, Rakhmani AF, Savchenko COVID-19 and hematologic diseases: Risk factors and long-term follow-up of CHRONOS19 Registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(15_suppl):e18715-e18715. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18715

7. Вахненко ЮВ, Доровских ИЕ, Домке АП. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;(1):56-64. [Vakhnenko YuV, Dorovskikh IE, Domke AP. The cardiovascular component of postcovid syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;(1):56-64. (In Russian)] DOI:10.34215/1609-1175-2022-1-56-64

8. Van Doesum J, China A, Pagliaro M, Pasquini, MC, van Meerten T, Bakker M, & Ammatuna E. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with hematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia*, 2020;34(9): 2536–2538. DOI:10.1038/s41375-020-0960-4

9. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, Bansal S, Dixit A, Dolai TK, Lunkad S, Gupta N, Singh G, Jain A, Bansal D, Choudhary D, Khandelwal V, Doval D, Kumar M, Bhargava R, Chakrabarti A, Kalashetty M, Rauthan A, Kazi B, Mandal PK, Jeyaraman P, Naithani R; AIIMS Hematology Alumni Group. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2021;(87):102525. DOI:10.1016/j.bcmd.2020.102525

10. Naimi A, Yashmi I, Jebileh R, Imani Mofrad M, Azimian Abhar S, Jannesar Y, Heidary M, Pakzad R. Comorbidities and mortality rate in COVID-19 patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(5): e24387. DOI: 10.1002/jcla.24387

11. Wenjuan He, Lei Chen, Li Chen, Yuan Guolin, Yun Fang, Chen Wenlan, Di Wu, Bo Liang, Xiaoting Lu, Yanling Ma, Lei Li, Hongxiang Wangand, Zhichao Chen, Qiubai Li, Robert Peter Gale. Clinical Characteristics and Outcome of 31 Cases with Covid-19 Diagnosed in Haematology Units in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Leukemia*, 2020;(34): 1637–1645. DOI: 1038/s41375-020-0836-7

12. Isidori A, de Leval L, Gergis U, Musto P, PorcuP. (2020). Management of Patients With Hematologic Malignancies During the COVID-19 Pandemic: Practical Considerations and Lessons to Be Learned. *Frontiers in Oncology*, 10. DOI:10.3389/fonc.2020.01439

13. Civriz Bozdağ S, Cengiz Seval G, Yönel Hindilerden İ, Hindilerden F, Andıç N, Baydar M, Aydın Kaynar L, Toprak SK, Göksoy HS, Balık Aydın B, Demirci U, Can F, Özkocaman V,

Gündüz E, Güven ZT, Özkurt ZN, Demircioğlu S, Bekaş M, İnce İ, Yılmaz U, Eroğlu Küçükçiler H, Abishov E, Yavuz B, Ataş Ü, Mutlu YG, Baş V, Özkalemkaş F, Üsküdar Teke H, Gürsoy V, Çelik S, Çiftçiler R, Yağcı M, Topçuoğlu P, Çeneli Ö, Abbasov H, Selim C, Ar MC, Yücel OK, Sadri S, Albayrak C, Demir AM, Güler N, Keklik M, Terzi H, Doğan A, Yegin ZA, Kurt Yüksel M, Sadri S, Yavaşoğlu İ, Beköz HS, Aksu T, Maral S, Erol V, Kaynar L, İlhan O, Bolaman AZ, Sevindik ÖG, Akay A, Özcan M, Gürman G, Ünal Ş, Yavuz Y, Diz Küçükçaya R, Özsan GH. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Turkish Patients with Hematological Malignancies. *Turkish Journal of Hematology*. 2022;39(1):43-54. DOI:10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0287

14. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, Pradhan K, Thota R, Reissman S, Sparano JA, Gartrell BA, Smith RV, Ohri N, Garg M, Racine AD, Kalnicki S, Perez-Soler R, Halmos B, Verma A. Faculty Opinions recommendation of Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. 2020 07;10(7):935-941. DOI:10.3410/£.737865566.793576701

15. Каприн АД, Гамеева ЕВ, Поляков АА, Корниецкая АЛ, Рубцова НА, Феденко АА. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(3): 5–22. [Kaprın AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornietzkaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 5–22. (In Russian)] DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22

Сведения об авторах

Только Ангелина Владимировна, врач-гематолог, Краевая клиническая больница №2; адрес: Российская Федерация, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55; тел.: +79147071303; e-mail: talkang92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6896-7248>

Невозорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр. Острьякова, 2; тел.: +74232429778; e-mail: nevzorova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>

Дубов Виталий Сергеевич, врач-гематолог, Краевая клиническая больница №2; адрес: Российская Федерация, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55; тел.: +79243321996; e-mail: drvdubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9105-6568>

Филимонова Вероника Евгеньевна, студент, Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр. Острьякова, 2; тел.: +79020580024; e-mail: filimonovanika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0288-5741>

Муслимова Анжелика Муслимовна, студент, Тихоокеанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр. Острьякова, 2; тел.: +79148586159; email: anzhelika.muslimova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5569-8640>

Author information

Angelina V. Talko, hematologist; Regional Clinical Hospital No. 2; Address: 55, Russkaya Str., Vladivostok, Russian Federation 690105; Phone: +79147071303; e-mail: talkang92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6896-7248>

Vera A. Nevzorova, Dr.Med.Sci., Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University; Address: 2 Ostryakov Ave., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: +74232429778; e-mail: nevzorova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>

Vitaly S. Dubov, hematologist; Regional Clinical Hospital No. 2; Address: 55, Russkaya Str., Vladivostok, Russian Federation 690105; Phone: +79243321996; e-mail: drvdubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9105-6568>

Veronika E. Filimonova, student, Pacific State Medical University; Address: 2 Ostryakov Ave., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: +79020580024; e-mail: filimonovanika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0288-5741>

Anzhelika M. Muslimova, student, Pacific State Medical University; Address: 2 Ostryakov Ave., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: +79148586159; e-mail: anzhelika.muslimova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5569-8640>

Дата поступления: 21.02.2023

Дата рецензирования: 05.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 21 February 2023

Revision Received 05 December 2023

Accepted 16 January 2024

© ЛОБАНОВ Ю. С., ТЕРЕШКОВ П. П., УШАКОВА О. А., ШАПОВАЛОВ К. Г., ЛОБАНОВ С. Л., АКСЕНОВ К. О., ЛОБАНОВ Л. С.

УДК 616.366-089

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-46-50

Динамика уромодулина при различных хирургических доступах к забрюшинному пространству

Ю. С. Лобанов, П. П. Терешков, О. А. Ушакова, К. Г. Шаповалов, С. Л. Лобанов, К. О. Аксенов, Л. С. Лобанов

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672090, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить динамику уромодулина в сыворотке крови и моче при хирургических операциях на забрюшинном пространстве с использованием лапароскопического и ретроперитонеального доступа.

Материал и методы. Изучено содержание уромодулина у 162 пациентов до и после операции по поводу кист почек, при различных режимах давления газа и продолжительности пневмоперитонеума и ретропневмоперитонеума.

Результаты. Установлено, что в условиях поддержания давления инсuffлируемого газа выше 12 мм рт.ст. и большей его экспозиции, происходит значимое повышение (в 4-5 раз) содержания уромодулина в моче в первые сутки после операции. В сыворотке крови наблюдается обратная динамика – снижение уромодулина (в 2-2,5 раза). Через трое суток после операции все показатели возвращались к исходным величинам.

Заключение. При лапароскопическом доступе относительно ретроперитонеоскопического изменения уровня уромодулина носят более выраженный характер, что, вероятно, свидетельствует о большей степени хирургической агрессии и отражает риск дисфункции почек. Главным фактором, влияющим на содержание уромодулина, является более высокий уровень давления (свыше 12 мм рт. ст.), используемый для пневмо- и ретропневмоперитонеума. Менее значимым фактором является продолжительность операции.

Ключевые слова: уромодулин, пневмоперитонеум, ретропневмоперитонеум, малоинвазивная хирургия, гипертензия.

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

Для цитирования: Лобанов ЮС, Терешков ПП, Ушакова ОА, Шаповалов КГ, Лобанов СЛ, Аксенов КО, Лобанов ЛС. Динамика уромодулина при различных хирургических доступах к забрюшинному пространству. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):46-50. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-46-50

Dynamics of uromodulin in different surgical approaches to the retroperitoneal space

Yu.S. Lobanov, P.P. Tereshkov, O.A. Ushakova, K.G. Shapovalov, S.L. Lobanov, K.O. Aksenov, L.S. Lobanov

State Medical Academy, Chita 672090, Russian Federation

The aim of the research. To study the dynamics of uromodulin during surgeries in the retroperitoneal space using laparoscopic and retroperitoneal approach.

Material and methods. The content of uromodulin was studied in 162 patients before and after surgery for renal cysts, under different gas pressure modes and duration of pneumo- and retropneumoperitoneum.

Results. It has been established that in the condition of maintaining the pressure of insufflated gas above 12 mmHg and its greater exposure, there is a significant increase (4-5 times) in the content of uromodulin in the urine on the first day after surgery. In blood serum, the opposite dynamics is observed: a decrease in uromodulin (2-2.5 times). Three days after surgery, all parameters returned to their original values.

Conclusion. With the laparoscopic approach, changes in uromodulin levels are more pronounced in comparison to retropneumoperitoneum, which possibly attests to a higher level of surgical aggression and reflects a greater risk of renal dysfunction. The main factor influencing the uromodulin content is the higher (over 12 mmHg) pressure level used for pneumo- and retro-pneumoperitoneum. A less significant factor is the duration of the operation.

Key words: uromodulin, pneumoperitoneum, retropneumoperitoneum, minimally invasive surgery, hypertension.

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

Citation: Lobanov YuS, Tereshkov PP, Ushakova OA, Shapovalov KG, Lobanov SL, Aksenov KO, Lobanov LS. Dynamics of uromodulin in different surgical approaches to the retroperitoneal space. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):46-50. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-46-50

Введение

Среди малоинвазивных технологий хирургического доступа к забрюшинному пространству можно выделить два наиболее широко используемых к настоящему времени: лапароскопический и ретроперитонеоскопический [1, 2, 3]. Для создания пространства, необходимого при проведении хирургических манипуляций, создается пневмоперитонеум (ПП), во втором случае – ретропневмоперитонеум (РПП). При этом в течение операции поддерживается

давление газа, уровень которого зависит от конкретных анатомических условий. Известно, что чем выше создаваемое давление, тем более выражены реакции организма, которые могут приобретать патологический характер, особенно при длительных операциях. В частности, изучено влияние данных воздействий на микро- и макрогемодинамику, гемостаз и др. [4, 5]. Вместе с тем до настоящего времени нет ясного представления о влиянии указанных агрессивных факторов на мочевыделительную функцию.

Уромодулин – белок, вырабатываемый эпителием почечных канальцев, его относят к биомаркерам различной патологии почек. В частности, он считается маркером острого повреждения почек различного генеза, а также и хронической патологии. Колебания уровня уромодулина в крови и моче имеют прогностическое значение для дисфункции почек. [6, 7, 8, 9]. Вместе с тем данные о его клиническом значении малоизучены и носят достаточно противоречивый характер [6, 8, 9, 10, 11, 12]. В настоящем исследовании мы изучали динамику содержания уромодулина в сыворотке крови и моче при оперативных вмешательствах на забрюшинном пространстве.

Цель исследования

Изучить динамику уромодулина в сыворотке крови и моче при хирургических операциях на забрюшинном пространстве с использованием лапароскопического и ретроперитонеального доступа.

Материал и методы

Проведено исследование содержания уромодулина в сыворотке крови и моче у 162 пациентов, оперированных по поводу кист почек на базе ГУЗ ККБ и ГКБ №1 г. Читы в период с 2018 по 2023 гг. Показанием к операции являлось наличие крупной кисты почки, болевого синдрома, вторичного пиелонефрита в стадии ремиссии. Выбор доступа производили исходя из расположения кисты. Операции выполнялись по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от метода хирургического доступа к забрюшинному пространству: 1(L) группа (n=83) пациентов, которые оперированы лапароскопическим доступом. При этом выделены 4 подгруппы: L1 (n=19) с использованием давления ПП от 8 до 12 мм рт. ст. при длительности операции до 30 мин. 2-я (L2) подгруппа (n=23) пациенты которой оперированы лапароскопическим доступом при давлении ПП от 8 до 12 мм рт. ст. при длительности операции свыше 30 мин. 3-я подгруппа L3(n=20) при давлении ПП 12-16 мм рт. ст. и при длительности операции менее 30 мин. В 4 подгруппу (L4) включены пациенты (n=21) при давлении ПП 12-16 мм рт. ст. и длительностью операции свыше 30 мин. Во вторую группу (R) включены 79 пациентов, оперированных ретроперитонеоскопическим доступом. Аналогичным образом выделены 4 подгруппы по уровню давления РПП и длительности операции. Пациенты в группах сопоставимы по полу и возрасту, и характеру патологии. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали добровольное согласие. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Критериями исключения являлись: тяжелая сопутствующая патология, операционно – анестезиологический риск выше II класса

по ASA, отказ от участия в исследовании, пациенты, принимающие антикоагулянты, пациенты, имеющие обострение пиелонефрита. Уромодулин определяли в сыворотке крови во время операции, после введения в наркоз, перед наложением РП или РПП, сразу по окончании операции, после выведения газа и через 3 суток после операции. Исследование проводили методом проточной цитометрии при помощи Human Kidney Function Panel 2 Mix and Match Subpanel (For Serum/Plasma Samples). Образцы мочи собирались в стерильный контейнер утром перед операцией, затем на следующее утро после операции, а также на 3 сутки. Во всех случаях собиралась средняя порция мочи. Затем проводили исследование при помощи Human Kidney Function Panel 1 Mix and Match Subpanel (For Urine Sample) BIOLEGEND Enabling Legendary Discovery™ методом проточной цитометрии.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Microsoft Excel 2019. Полученные данные представлены в виде медианы первого и третьего квартилей: Me (Q1, Q3). Нормальность распределения значений переменных проводилась и использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в табл. 1.

Выявлено, что после операции с применением трансперитонеального доступа медианный уровень уромодулина в моче в 3 подгруппе возрастает в 1,9 раза, а в 4 подгруппе отмечается повышение уровня уромодулина в моче в 2,44 раза. При этом через трое суток после операции происходит снижение данных показателей до исходных величин.

Аналогичная динамика прослеживается при ретропневмоперитонеальном доступе. Вместе с тем повышение содержания уромодулина отмечено лишь у пациентов 4 подгруппы, в которой имеет место сочетание двух неблагоприятных факторов: большей длительности операции в условиях наиболее высокого давления в забрюшинном пространстве. При этом медианный уровень уромодулина в моче повышается в 2,25 раза (табл. 1). Через трое суток наблюдалось его снижение до предоперационного уровня.

В сыворотке крови наблюдалась обратная динамика. Так, в 3 подгруппе при трансперитонеальном доступе отмечается снижение медианного уровня уромодулина в крови после операции в 2,1 раза, а в 4 подгруппе – в 2,9 раза.

Вместе с тем при ретропневмоперитонеальном доступе статистически значимое снижение медианного уровня уромодулина в 1,72 раза установлено только в 4 подгруппе (табл. 2).

Таблица 1

Динамика содержания уромодулина в моче (ng/ml) при различных режимах лапароскопического (L) ретроперитонеоскопического (R) доступа в забрюшинное пространство

Table 1

Dynamics of uromodulin content in urine (ng/ml) under different modes of laparoscopic (L) retroperitoneoscopic (R) approach to the retroperitoneal space

Клинические группы	До операции Me (Q1, Q3)	После операции Me (Q1, Q3)	Через 3 суток после операции Me (Q1, Q3)	p
L1(n=19) V≤30 P≤12	214(176; 262)	260(189; 306)	245(154; 294)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
L2(n=23) V>30 P≤12	219(175; 279)	237(192; 294)	228(162; 298)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
L3(n=20) V≤30 P>12	221(181; 282)	644(421; 3567)	248(173; 284)	p ₁ =0,009 p ₂ >0,05
L4(n=21) V>30 P>12	213(172; 267)	721(521; 4535)	282(182; 278)	p ₁ =0,009 p ₂ >0,05
R1(n=17) V≤30 P≤12	214(166; 288)	233(171; 289)	241(161; 295)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
R2(n=22) V>30 P≤12	210(167; 279)	221(177; 296)	229(188; 307)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
R3(n=21) V≤30 P>12	222(188; 295)	245(176; 302)	233(191; 311)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
R4(n=19) V>30 P>12	218(182; 274)	656(491; 4339)	254(130; 260)	p ₁ =0,013 p ₂ >0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий между содержанием уромодулина в моче до и после операции.
p₂ – статистическая значимость различий между содержанием уромодулина в моче до и через 3 суток после операции.
(V)Длительность операции мин/(P)давление в мм рт.ст.

Note: p₁ – statistical significance of the differences between the content of uromodulin in the urine before and after surgery.
p₂ – statistical significance of the differences between the content of uromodulin in the urine before and 3 days after surgery.
(V)Operation duration min/(P)pressure in mmHg

Таблица 2

Динамика содержания уромодулина в сыворотке крови при различных режимах пневмоперитонеума и ретропневмоперитонеума (ng/ml)

Table 2

Dynamics of uromodulin content in blood serum under different modes of pneumoperitoneum and retroperitoneum (ng/ml)

Клинические группы	До операции Me (Q1, Q3)	После операции Me (Q1, Q3)	Через 3 суток после операции Me (Q1, Q3)	p
L1(n=19) V≤30 P≤12	25 (16; 36)	24 (14; 36)	25 (14; 38)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
L2(n=23) V>30 P≤12	24 (16; 38)	23 (13; 34)	25 (13; 40)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
L3(n=20) V≤30 P>12	26(17; 36)	12 (6; 24)	21 (13; 32)	p ₁ =0,026 p ₂ >0,05
L4(n=21) V>30 P>12	29 (18; 36)	10 (4; 22)	22 (15; 35)	p ₁ =0,024 p ₂ >0,05
R1(n=17) V≤30 P≤12	26 (18; 40)	24 (14; 37)	25 (14; 38)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
R2(n=22) V>30 P≤12	25 (14; 38)	23 (12; 39)	26 (16; 36)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
R3(n=21) V≤30 P>12	26 (15; 35)	25 (15; 38)	27 (18; 41)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
R4(n=19) V>30 P>12	28,5 (19; 35)	16,5 (7; 23)	20 (13; 36; 5)	p ₁ =0,047 p ₂ >0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий между содержанием уромодулина в моче до и после операции.
p₂ – статистическая значимость различий между содержанием уромодулина в моче до и через 3 суток после операции.
(V)Длительность операции мин/(P)давление в мм рт.ст

Note: p₁ – statistical significance of the differences between the content of uromodulin in the urine before and after surgery.
p₂ – statistical significance of the differences between the content of uromodulin in the urine before and 3 days after surgery.
(V)Operation duration min/(P)pressure in mmHg.

При этом во всех группах медианный уровень уромодулина в крови через трое суток после операции возвращался к исходным показателям. Изменения уровня уромодулина в моче в ответ на воздействие повышенного давления в брюшной полости и в забрюшинном пространстве, вероятно, связаны с изменениями внутрибрюшного и почечного кровотока за счет затруднения венозного оттока вследствие компрессии вен брюшной полости, в том числе и почечных вен. Косвенно данный феномен подтверждается данными о повышении давления в глубоких венах нижних конечностей при абдоминальной гипертензии. Вместе с тем можно предположить, что при повышении давления в брюшной полости и забрюшинном пространстве при сохраненном артериальном кровотоке возрастает почечный кровоток и повышается фильтрация мочи, что способствует увеличению концентрации уромодулина в моче. В сыворотке уровень его снижается в результате выведения из сосудистого русла. Вместе с тем данный процесс носит временный и обратимый характер, т.к. к 3 суткам после операции происходит возврат к исходным дооперационным показателям. Неясно, имеют ли обнаруженные изменения негативные последствия в отдаленной перспективе. Данный вопрос требует дополнительного изучения. Несомненно, что указанное обстоятельство нужно учитывать при проведении оперативных вмешательств, особенно длительных по времени и требующих поддержания повышенного давления инсуффлируемого газа, а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Заключение

Как следует из немногочисленных исследований, посвященных патофизиологическому значению уромодулина, при повышении его содержания происходит усиление реабсорбции натрия почечными канальцами, что приводит к увеличению осмолярности крови, нарушению ионного состава плазмы, что является дополнительными факторами риска повышения артериального давления, ухудшения микроциркуляции, повреждения эндотелия с последующей активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и, как следствие, повышения риска тромботических осложнений и острого почечного повреждения [13]. Данные изменения в последующем могут сопровождаться вторичным воспалением почечной паренхимы и замещением её соединительной тканью, что в будущем может приводить к повышению риска развития хронической болезни почек. Операционная травма, связанная с поддержанием давления инсуффлируемого газа выше 12 мм рт. ст. при значительной продолжительности операции приводит к выраженному скачку содержания уромодулина, что, вероятно, повышает риск возникновения ОПП и, возможно, является

триггером хронических болезней почек. Несомненно, что, несмотря на обнаруженные факты, исследования в данном направлении должны быть продолжены.

Вместе с тем не вызывает сомнений связь динамики уромодулина в сыворотке крови и моче со степенью агрессивности хирургического вмешательства и его влиянием на системный и спланхничный кровоток [14]. Вероятно, в большинстве случаев такие изменения имеют скоротечный, преходящий характер. Однако их своевременное выявление может являться триггером реагирования для профилактики осложнений, а также оптимизации методов хирургического лечения.

Выводы

1. Ретроперитонеальный доступ оказывает меньшее влияние на уровень уромодулина и имеет, вероятно, более высокий профиль безопасности по сравнению с лапароскопическим методом.
2. Главным фактором, влияющим на содержание уромодулина в крови и моче, является более высокий уровень давления инсуффлируемого газа (свыше 12 мм рт. ст.), используемый для пневмоперитонеума и ретропневмоперитонеума. Менее значимым фактором является продолжительность операции.

Литература / References

1. Lombardo R, Martos R, Ribal M. Retroperitoneoscopy in urology: a systematic review. *Minerva Urology Nefrology*. 2019; 71(1):9-16. DOI: 10.23736/S0393-2249.18.03235-6
2. Terachi T, Yoshida O, Matsuda T, Orikasa S, Chiba Y, Takahashi K, Takeda M, Higashihara E, Murai M, Baba S, Fujita K, Suzuki K, Ohshima S, Ono Y, Kumazawa J, Naito S. Complications of laparoscopic and retroperitoneoscopic adrenalectomies in 370 cases in Japan: a multi-institutional study. *Biomed Pharmacotherapy*. 2000;54(1):211-214. DOI: 10.1016/s0753-3322(00)80047-5
3. Лобанов ЮС, Шаповалов КГ, Лобанов СЛ. Ретроперитонеоскопическая технология в хирургии забрюшинного пространства. *Урология*. 2020;(2):113–117. [Lobanov YuS., Shapovalov KG, Lobanov SL. Retroperitoneoscopic technology in retroperitoneal surgery. *Urology*. 2020;(2):113–117. (In Russian)] DOI: 10.18565
4. Лобанов ЮС, Лобанов СЛ, Шаповалов КГ. Изменение микроциркуляции при интраабдоминальной гипертензии в хирургии. *Новости хирургии*. 2018; (4):465-472. [Lobanov YuS, Lobanov SL, Shapovalov KG. Changes in microcirculation in intra-abdominal hypertension in surgery. *Surgery News*. 2018; (4): 465-472. (In Russian)] DOI: 10.18484/2305-0047.2018.4.465
5. Zbar AP, Wun L, Chiappa A, Al-Hashemy M, Monteleone M, Ferrari C, Parkes S. Primary intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: pathophysiology and treatment. *Emergency Medicine Open Journal*. 2015;1(2):46-63. DOI: 10.17140/EMOJ-1-110
6. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Гасанов МЗ. Уромодулин — биологическая значимость и перспектива клинического применения. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13(1): 5-13. [Leviczkaya ES., Batyushin MM., Gasanov MZ. Ugomodulin - biological significance and prospects for clinical use. *Arxiv internal medicine*. 2023; 13(1): 5-13. (In Russian)] DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13

7. Хасун М, Орлова СА, Каюков ИГ, Галкина ОВ, Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Мосина НВ. Уромодулин и почки. *Нефрология* 2020;24(1):22-38. [Хасун М, Orlova SA, Kayukov IG, Galkina OV, Beresneva ON, Parastayeva MM, Kucher AG, Mosina NV. Uromodulin and kidneys. *Nefrologiya*. 2020;24(1):22-38. (In Russian)] DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38
8. MacDonald C, Small R, Flett M, Carcio S. Predictors of complications following retroperitoneoscopic total and partial nephrectomy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(2): 331-334. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.097
9. Devuyt O, Bochud M. Uromodulin, kidney function, cardiovascular disease, and mortality. *Kidney International*. 2015; (88): 944-946. DOI: 10.1038/ki.2015.267
10. Garimella PS, Katz R, Ix JH. et al. Association of urinary uromodulin with kidney function decline and mortality: the health ABC study. *Clinical Nephrology*. 2017; 87(6):278-286. DOI: 10.5414/CN109005
11. Boder P, Mary S, Graham L, Delles C. The role of calcium in uromodulin expression and secretion from renal medullary epithelial cells of hypertensive and normotensive rats. *Journal of Hypertension*. 2021; (39): 302-303. DOI: 10.1097/01.hjh.0000747960.25133.04.
12. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *Clinical Journal of the American Society Nephrology*. 2021; 16(1): 150-153. DOI: 10.2215/CJN.06390420
13. Mary S, Boder P, Padmanabhan S, McBride MW, Graham D, Delles C, Dominiczak AF. Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 2022;79(11):2419-2429. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19888
14. Chojeła D, Kozioł MM, Targońska S, Smarz-Widelska I. Association of uromodulin with acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Kardiochirurgia, Torakochirurgia Pol*. 2020;17(3): 160-164. DOI: 10.5114/kitp.2020.99081

Сведения об авторах

Лобанов Юрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +79242723676; e-mail: yurilobanov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9398-1447>

Терешков Павел Петрович, к.м.н., Заведующий лабораторией экспериментальной биохимии и иммунологии, Читинская государственная медицинская академия; адрес:

Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +79242723676; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Ушакова Оксана Андреевна, аспирант Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +79242723676; e-mail: slobanov15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-8445>

Шаповалов Константин Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7914-501-0478; e-mail: shkg26@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Лобанов Сергей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +79245097072; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1665-3754>

Аксенов Константин Олегович, аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +79245097072; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5101-462X>

Лобанов Леонид Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672090 г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +73022354324; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6960-8370>

Author information

Yuri S. Lobanov, Cand.Med.Sci., associate professor of the department of faculty surgery and urology, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +79242723676; e-mail: yurilobanov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9398-1447>

Pavel P.Tereshkov, Cand.Med.Sci., Head of the Laboratory of Experimental Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +79242723676; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Oksana A. Ushakova, graduate student, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +79242723676; e-mail: slobanov15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-8445>

Konstantin G. Shapovalov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +7914-501-0478; e-mail: shkg26@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Sergey L. Lobanov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Urology, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +79245097072; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1665-3754>

Konstantin O. Aksenov, graduate student of the Department of Faculty Surgery and Urology, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +79245097072; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5101-462X>

Leonid S. Lobanov, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str. Chita, Russian Federation 67209; Phone: +73022354324; e-mail: slobanov15@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6960-8370>

Дата поступления: 02.11.2023
Дата рецензирования: 16.01.2024
Принято к публикации: 16.01.2024

Received 02 November 2023
Revision Received 16 January 2024
Accepted 16 January 2024

© ПОЛИВАНОВА Т.В., КАСПАРОВ Э.В., ВШИВКОВ В.А.

УДК 616.33/34-616.053.5:312.6(571.52)

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-51-57

Показатели качества жизни у детей с абдоминальными болями в этнических популяциях Тывы

Т.В. Поливанова^{1,2}, Э.В. Каспаров¹, В.А. Вшивков¹

¹Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить показатели качества жизни у школьников с абдоминальными болями в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва.

Материал и методы. Поперечным методом обследованы школьники в возрасте 7-18 лет этнических популяций Республики Тыва (379 монголоидов – тувинцев и 163 европеоида). В работе использовались стандартная анкета для выявления гастроэнтерологических жалоб и родительская (CHQ-PF28) адаптированная российская версия опросника Child Health Questionnaire (CHQ) для оценки качества жизни детей. Расчет показателей производился по разделам, характеризующим различные области жизнедеятельности ребенка, по 100-бальной системе. Исследование одобрено этическим комитетом и проводилось после получения письменного согласия обследованных. Статистический анализ проведен с использованием критериев χ^2 и Манна-Уитни.

Результаты. Установлено снижение показателей качества жизни по ряду шкал опросника у школьников с абдоминальными болями по сравнению с детьми, не имевшими жалоб независимо от этнической принадлежности, пола и возраста. Однако у европеоидов отмечены более низкие показатели качества жизни по таким шкалам, как «боль/дискомфорт»; «нарушение поведения»; «психическое здоровье», отражающие состояние физического и психического здоровья детей и сопровождалось увеличением постоянного чувства тревоги и депрессии.

Заключение. У школьников Республики Тыва с абдоминальными болями установлены особенности показателей качества жизни в этнических популяциях, что можно рассматривать проявлением и выраженностью психосоциального дистресса у детей, сформированного с участием генетического и социально-экономического факторов.

Ключевые слова: дети, качество жизни, CHQ, абдоминальная боль, популяция, Тыва.

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

Для цитирования: Поливанова ТВ, Каспаров ЭВ, Вшивков ВА. Показатели качества жизни у детей с абдоминальными болями в этнических популяциях Тывы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):51-57. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-51-57

Parameters of quality of life in children with abdominal pain in ethnic populations of Tyva

T.V. Polivanova^{1,2}, E.V. Kasparov¹, V.A. Vshivkov¹

¹Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Federal Research Centre «Krasnoyarsk Scientific Centre» Siberian Division of Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate the indicators of the quality of life in schoolchildren with abdominal pain in native and non-native populations of the Republic of Tyva.

Material and methods. Schoolchildren aged 7-18 from the ethnic populations of the Republic of Tyva (379 Mongoloids (Tuvans) and 163 Caucasians) were examined by the cross-sectional method. We used a standard questionnaire to identify gastroenterological complaints and a parental (CHQ-PF28) adapted Russian version of the Child Health Questionnaire (CHQ) to assess the quality of life of children. The calculation of indicators was carried out according to the sections characterising various areas of the child's life, according to a 100-point system. The study was approved by the ethics committee and was conducted after obtaining the written consent of the examined. Statistical analysis was carried out using the χ^2 and Mann-Whitney tests.

Results. A decrease in quality of life indicators on a number of scales of the questionnaire was found in schoolchildren with abdominal pain compared with children who had no complaints, regardless of ethnicity, gender and age. However, Caucasians have lower quality of life scores on such scales as “bodily pain and discomfort”; “behaviour disorder”; “mental health” reflecting the state of physical and mental health of children and was accompanied by an increase in persistent feelings of anxiety and depression.

Conclusion. In schoolchildren of the Republic of Tyva with abdominal pain, the features of quality of life parameters in ethnic populations have been established, which can be considered a manifestation and severity of psychosocial distress in children formed with the participation of genetic and socio-economic factors.

Key words: children, quality of life, CHQ, abdominal pain, population, Tyva.

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

Citation: Polivanova TV, Kasparov EV, Vshivkov VA. Parameters of quality of life in children with abdominal pain in ethnic populations of Tyva. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):51-57. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-51-57

Введение

Абдоминальная боль является распространенной проблемой во всем мире. Это одно из наиболее частых оснований для посещения врача с проведением нередко широкого круга диагностических процедур [1, 2]. Особо остро проблема касается детского населения, что обусловлено высокими эпидемиологическими показателями болей в животе с доминированием их функциональной природы: функциональная диспепсия, синдром функциональной боли в животе, синдром раздраженного кишечника и др. [3, 4]. Появление абдоминальных болей связано с влиянием таких факторов, как диетические погрешности, женский пол, психологические расстройства, стресс и травмирующие жизненные события, многие из которых сопряжены с низким социально-экономическим статусом семьи [4, 5, 6]. С различиями последнего связывают наряду с генетическими механизмами, особенности распространенности абдоминальных болей среди населения в популяциях, в том числе этнических [7].

У значительной части пациентов абдоминальная боль характеризуется рецидивирующим течением и малой эффективностью лечения. При этом длительно сохраняющаяся боль в животе у детей и подростков рискует перерасти в хроническую боль в животе, которая отрицательно влияет на социальную и трудовую жизнь во взрослом возрасте [4]. Кроме того, при абдоминальных болях функционального характера формируются психосоциальные расстройства, сопряженные со снижением качества жизни [4, 8, 9]. Изучение качества жизни ребенка позволяет провести комплексный анализ жизнедеятельности организма и всестороннего (физического, психологического и социального) поведения ребенка, которое основано как на его личном восприятии, так и родителей [10]. Наблюдение в динамике за показателями качества жизни детей дает возможность как оценивать результативность действующих лечебно-профилактических, реабилитационных мероприятий, так и разрабатывать и внедрять новые комплексы мер по улучшению оказания медицинской помощи [11, 12]. Есть точка зрения о высокой эффективности применения интегративных оценок качества жизни в анализе результатов лечения и прогноза течения конкретных патологических состояний [13].

Цель. Изучить показатели качества жизни у школьников с абдоминальными болями в этнических популяциях Республики Тыва.

Материал и методы

Проведено интервьюирование детей в этнических популяциях Республики Тыва поперечным методом: монголоиды – тувинцы (коренное население) и европеоиды (пришлое население). Возраст детей составил

от 7 до 18 лет. Всего обследовано 542 ребенка: коренное население (монголоиды - тувинцы) – 379 школьников (7-11 лет – 244 и 12-17 лет – 135 чел.; мальчики – 155, девочки – 224 чел.); пришлое население (европеоиды) – 163 школьника (младшая группа (7-11 лет) – 83 ребенка и старшая группа (12-17 лет) – 80 детей; мальчики – 76, девочки – 87 чел.). Родители заполняли стандартные анкеты с фиксацией гастроэнтерологических жалоб у ребенка и демографической информации: возраст, пол, этническая принадлежность.

Не включены в научную работу школьники с острыми воспалительными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения на момент исследования.

В комплексной оценке состояния здоровья детей и качества их жизни использовалась родительская (CHQ-PF28) верифицированная в России версия опросника Child Health Questionnaire (CHQ) [14, 15]. Межнациональный центр по изучению качества жизни утвердил его использование в научных исследованиях в качестве инструмента для оценки качества жизни детей [16]. Опросник CHQ включает в себя 12 шкал, которые дают возможность оценивать различные сферы жизнедеятельности ребенка: психическое, физическое здоровье, психологические аспекты здоровья в семье и т.д. Оценка показателей качества жизни ребенка по каждой шкале осуществляется по 100-бальной системе. Снижение оценочных показателей в той или иной шкале характеризует ухудшение качества жизни ребенка в конкретной сфере жизнедеятельности. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (1964 г.) и статьи 24 Конституции России. Исследование одобрено комитетом по этике (протокол № 9 от 12.09.2016 г.) и выполнено в рамках научной темы ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН («Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»). От всех обследованных заблаговременно были получены письменные информированные согласия до начала исследования.

При статистической обработке полученных научных данных были использованы программы SPSS (version 23.0; IBM, Inc.) и Microsoft Excel 2010. Значимость различий рассчитывалась для качественных признаков с применением критерия χ^2 ; а для количественных признаков расчет значимости различий производился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Данные представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения значений признаков (проверка на нормальность распределения значений признаков проведена с использованием тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова) в виде медианы (Me) и межквартильного интервала

(С25-С75). Уровень значимости различий признаков принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Абдоминальные боли распространены у монголоидов в 57,0 %, у европеоидов в 51,5 % ($p=0,241$). Частота болей не имела зависимости от возраста, но на нее влияла половая принадлежность детей. Абдоминальные боли девочки-тувинки испытывали в 63,4 %, мальчики-тувинцы в 47,7 % ($p=0,004$), мальчики-европеоиды – 40,8 %, девочки-европеоиды – 60,9 % ($p=0,016$).

У школьников с абдоминальными болями в обеих этнических популяциях при сравнительной оценке с детьми без жалоб отмечено снижение показателей ка-

чества жизни по ряду шкал (табл. 1). Это относилось, прежде всего, к общей родительской оценке здоровья своих детей ($p=0,001$ у коренных, $p=0,001$ у европеоидов). В обеих популяциях наблюдалось снижение показателей по шкале «боль/дискомфорт» ($p=0,001$ у европеоидов, $p=0,001$ у тувинцев) что вполне закономерно и было следствием реакции родителей на наличие у ребенка абдоминальных болевых проявлений и являлось отражением клинической выраженности болевого синдрома в животе, что беспокоило родителей. Помимо этого, присутствие жалоб на абдоминальные боли было сопряжено с изменением поведения школьников, которое становилось незрелое, нередко агрессивное, что отмечали родители. Свиде-

Таблица 1

Оценка качества жизни детей по шкалам Child Health Questionnaire

Table 1

Assessment of the quality of life of children according to the Child Health Questionnaire scales

Шкалы CHQ (100-балльная система)	Европеоиды							Монголоиды							P ₁₋₃
	1. АБ + (n=84)			2. АБ - (n=79)			P _{1,2}	3. АБ + (n=216)			4. АБ - (n=163)			P _{3,4}	
	Me	C25	C75	Me	C25	C75		Me	C25	C75	Me	C25	C75		
Общая оценка здоровья	50,0	25,0	50,0	50,0	50,0	75,0	0,001	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	75,0	0,001	0,200
Физическая активность	100,0	95,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,750	100,0	80,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,005	0,039
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0	50,0	100,0	100,0	50,0	100,0	0,411	100,0	50,0	100,0	100,0	50,0	100,0	0,819	0,975
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,965	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,833	0,927
Боль/Дискомфорт	75,0	50,0	75,0	75,0	75,0	100,0	0,001	75,0	50,0	75,0	75,0	75,0	100,0	0,001	0,016
Поведение	62,5	50,0	70,8	70,8	58,3	79,2	0,001	75,0	62,5	83,3	75,0	66,7	87,5	0,028	0,001
Психическое здоровье	100,0	66,7	100,0	100,0	83,3	100,0	0,15	100,0	83,3	100,0	100,0	100,0	100,0	0,587	0,001
Общее восприятие здоровья	66,7	33,3	66,7	66,7	33,3	66,7	0,906	50,0	33,3	66,7	66,7	33,3	66,7	0,072	0,217
Изменения в состоянии здоровья	50,0	50,0	75,0	50,0	50,0	75,0	0,244	50,0	50,0	75,0	75,0	50,0	100,0	0,001	0,282
Эмоциональное воздействие на родителей	50,0	12,5	75,0	50,0	25,0	75,0	0,088	50,0	25,0	75,0	50,0	12,5	75,0	0,959	0,530
Ограничение свободного времени	100,0	75,0	100,0	100,0	75,0	100,0	0,897	87,5	50,0	100,0	100,0	53,1	100,0	0,425	0,063
Семейная сплоченность	66,7	66,7	100,0	100,0	66,7	100,0	0,003	66,7	66,7	100,0	100,0	66,7	100,0	0,035	0,471

Примечание: CHQ – опросник Child Health Questionnaire; n – число детей; Me – медиана; C25-C75 – межквартильный интервал; p – уровень статистической значимости; АБ – абдоминальная боль.

Статистическую значимость различий признаков анализировали с помощью критерия Манна-Уитни.

Note: CHQ – Child Health Questionnaire; n – number of children; Me – median; C25-C75 – interquartile interval; p – statistical significance level; АБ – abdominal pain.

The statistical significance of differences in signs was analysed using the Mann-Whitney test.

тельством этому было снижение показателей по шкале «нарушение поведения» ($p=0,001$ у европеоидов, $p=0,028$ у тувинцев).

Помимо этого, в обеих этнических популяциях у детей с абдоминальной болью отмечено снижение уровня баллов по шкале «семейная сплоченность» ($p=0,003$ у европеоидов, $p=0,035$ у тувинцев), что отражает неблагоприятный микроклимат в семье из-за болезни ребенка, указывающий на снижение количества и продолжительности по времени совместного семейного досуга, наличие разногласий и конфликтов в семье, отсутствие способности находить общий язык друг с другом по различным семейным вопросам.

При этом при оценке родителями качества жизни своих детей, имевших абдоминальные боли, в этнических популяциях наблюдались определенные различия показателей по шкалам. В частности, это касалось европеоидов, в оценке которых, в отличие от родителей тувинцев, были получены более низкие уровни баллов по таким шкалам, как «боль/диском-

форт» ($p=0,016$), «нарушение поведения» ($p=0,001$). Кроме того, у них имелось снижение показателей и по шкале «психическое здоровье» ($p=0,001$), что свидетельствовало о увеличении постоянного чувства тревоги и депрессии. В оценке родителями качества жизни школьников с абдоминальной болью в тувинской популяции установлено лишь снижение показателей по шкале «физическая активность» ($p=0,039$), что указывает на значительное ограничение ребенка в выполнении физических нагрузок, в том числе ухода за собой в связи с проблемой в состоянии здоровья.

Характеризуя влияние абдоминальной боли на качество жизни у школьников в этнических популяциях в целом, большинство отклонений по шкалам в негативную сторону сохранялось независимо от возраста и пола (табл. 2, 3). Но при этом в популяции тувинцев при наличии абдоминальной боли у подростков, в отличие от младших детей, присутствовало снижение балльной оценки по такому разделу опросника, как «эмоциональное воздействие на

Таблица 2

Оценка качества жизни детей различного возраста с абдоминальными болями по шкалам Child Health Questionnaire

Table 2

Assessment of the quality of life of children of different ages with abdominal pain according to the Child Health Questionnaire scales

Шкалы CHQ (100-балльная система)	Европеоиды							Монголоиды							P ₁₋₃	P ₂₋₄		
	1. 7-11 лет (n=45)			2. 12-17 лет (n=39)				P ₁₋₂	3. 7-11 лет (n=130)			4. 12-17 лет (n=86)					P ₃₋₄	
	Me	C25	C75	Me	C25	C50	C75		Me	C25	C50	C75	Me	C25				C50
Общая оценка здоровья	50,0	50,0	50,0	50,0	25,0	50,0	0,204	50,0	50,0	50,0	50,0	25,0	50,0	0,847	0,857	0,134		
Физическая активность	100,0	100,0	100,0	100,0	87,5	100,0	0,145	100,0	80,0	100,0	100,0	90,0	100,0	0,301	0,007	0,906		
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0	62,5	100,0	100,0	50,0	100,0	0,256	100,0	50,0	100,0	100,0	50,0	100,0	0,182	0,288	0,186		
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,393	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,236	0,834	0,961		
Боль/Дискомфорт	75,0	50,0	75,0	75,0	50,0	75,0	0,419	75,0	50,0	75,0	75,0	50,0	75,0	0,617	0,119	0,081		
Поведение	58,3	45,8	70,8	66,7	50,0	75,0	0,335	70,8	62,5	83,3	75,0	62,5	83,3	0,400	0,001	0,001		
Психическое здоровье	100,0	66,7	100,0	83,3	50,0	100,0	0,256	100,0	83,3	100,0	100,0	83,3	100,0	0,447	0,028	0,002		
Общее восприятие здоровья	66,7	50,0	75,0	66,7	33,3	66,7	0,136	66,7	33,3	66,7	50,0	33,3	66,7	0,279	0,200	0,522		
Изменения в состоянии здоровья	50,0	50,0	75,0	50,0	50,0	75,0	0,363	50,0	50,0	93,8	50,0	50,0	75,0	0,576	0,136	0,954		
Эмоциональное воздействие на родителей	50,0	25,0	75,0	50,0	12,5	62,5	0,369	37,5	25,0	62,5	50,0	37,5	75,0	0,010	0,405	0,059		
Ограничение свободного времени	87,5	71,9	100,0	100,0	75,0	100,0	0,156	87,5	50,0	100,0	100,0	75,0	100,0	0,025	0,164	0,301		
Семейная сплоченность	66,7	66,7	100,0	66,7	66,7	100,0	0,241	66,7	66,7	100,0	66,7	66,7	100,0	0,622	0,734	0,185		

Примечание: CHQ – опросник Child Health Questionnaire; n – число детей; Me – медиана; C25-C75 – межквартильный интервал; p – уровень статистической значимости; AB – абдоминальная боль.

Статистическую значимость различий признаков анализировали с помощью критерия Манна-Уитни.

Note: CHQ – Child Health Questionnaire; n – number of children; Me – median; C25-C75 – interquartile interval; p – statistical significance level; AB – abdominal pain.

The statistical significance of differences in signs was analysed using the Mann-Whitney test.

Оценка качества жизни детей с абдоминальными болями в зависимости от пола по шкалам Child Health Questionnaire

Table 3

Assessment of the quality of life of children with abdominal pain depending on the gender according to the Child Health Questionnaire scales

Шкалы CHQ (100-бальная система)	Европеоиды							Монголоиды							P ₁₋₃	P ₂₋₄
	1. Мальчики (n=31)			2. Девочки (n=53)			P ₁₋₂	3. Мальчики (n=74)			4. Девочки (n=142)			P ₃₋₄		
	Me	C25	C75	Me	C25	C75		Me	C25	C75	Me	C25	C75			
Общая оценка здоровья	50,0	25,0	50,0	50,0	25,0	50,0	0,601	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	0,969	0,216	0,468
Физическая активность	100,0	100,0	100,0	100,0	90,0	100,0	0,427	100,0	90,0	100,0	100,0	80,0	100,0	0,496	0,116	0,144
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0	50,0	100,0	100,0	50,0	100,0	0,630	100,0	50,0	100,0	100,0	50,0	100,0	0,065	0,693	0,718
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,978	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,616	0,878	0,837
Боль/Дискомфорт	62,5	50,0	75,0	75,0	50,0	75,0	0,821	75,0	50,0	75,0	75,0	50,0	75,0	0,974	0,093	0,075
Поведение	62,5	44,8	70,8	62,5	50,0	70,8	0,640	72,9	58,3	83,3	75,0	62,5	83,3	0,422	0,004	0,001
Психическое здоровье	100,0	66,7	100,0	100,0	50,0	100,0	0,770	100,0	83,3	100,0	100,0	100,0	100,0	0,006	0,303	0,001
Общее восприятие здоровья	66,7	33,3	66,7	66,7	50,0	66,7	0,709	50,0	33,3	66,7	66,7	33,3	66,7	0,986	0,753	0,205
Изменения в состоянии здоровья	50,0	50,0	75,0	50,0	50,0	75,0	0,252	50,0	50,0	75,0	50,0	50,0	93,8	0,990	0,957	0,172
Эмоциональное воздействие на родителей	37,5	12,5	62,5	50,0	18,8	75,0	0,349	37,5	25,0	68,8	50,0	25,0	75,0	0,385	0,457	0,816
Ограничение свободного времени	93,8	65,6	100,0	100,0	75,0	100,0	0,488	87,5	59,4	100,0	87,5	50,0	100,0	0,945	0,515	0,067
Семейная сплоченность	66,7	66,7	100,0	66,7	66,7	100,0	0,539	66,7	66,7	100,0	66,7	66,7	100,0	0,539	0,799	0,276

Примечание: CHQ – опросник Child Health Questionnaire; n – число детей; Me – медиана; C25-C75 – межквартильный интервал; p – уровень статистической значимости; АБ – абдоминальная боль.

Статистическую значимость различий признаков анализировали с помощью критерия Манна-Уитни.

Note: CHQ – Child Health Questionnaire; n – number of children; Me – median; C25-C75 – interquartile interval; p – statistical significance level; АБ – abdominal pain.

The statistical significance of differences in signs was analysed using the Mann-Whitney test.

родителей» (p=0,01), что свидетельствует о выраженном беспокойстве родителей в связи с проблемами со здоровьем у ребенка. Увеличение числа шкал с более низкими бальными значениями в старшей возрастной группе тувинцев, по нашему предположению, обусловлено клинической выраженностью абдоминальной боли, в первую очередь - частотой жалоб. Анализ полученных данных подтвердил это. Абдоминальные боли ежедневные или несколько раз в неделю отмечали 5,7 % тувинцев в возрасте 7-11 лет и 11,9 % в более старшей возрастной группе (p=0,035). У европеоидов показатели составили соответственно 9,6 % и 11,3 % (p=0,736).

Кроме того, у старших школьников в тувинской популяции установлена тенденция к большей длительности абдоминальных болей в течение года. Длительность более 2 месяцев имели 32,6% старших детей и 25,0% младших (p=0,114).

В свою очередь, эмоциональное напряжение у родителей из-за физических и психических проблем в здоровье детей младшего возраста в популяции тувинцев отражается на снижении их свободного времени, о чем свидетельствуют низкие показатели по шкале «родительское влияние, время» (p=0,025). Не исключено, что это является следствием начала обучения в школе, повышающего риск формирования функциональных расстройств в виде абдоминальной боли.

Следовательно, у школьников Республики Тыва с абдоминальными болями имеется снижение показателей качества жизни независимо от их этнической принадлежности, которое сопряжено как с физическими, так и психическими аспектами здоровья детей. При этом в европеоидной популяции отмечены более существенные отклонения качества жизни у данной категории школьников. В определенной мере это может обеспечиваться участием генетического влияния

(функциональные особенности органов пищеварения, специфика реагирования нервной системы на стресс, уровень адаптированности к экологическим условиям проживания) [3, 17]. Однако этнический аспект влияния на течение заболевания включает в себя также особенности образования, жизненного уклада, микросоциальной среды (многодетность и др.), этно-культуральные особенности в воспитании детей и т.д. Все это прямо или опосредованно формирует особенности социально-экономического уровня жизни представителей различного этноса [18, 19]. Что, в свою очередь, находит отражение в показателях психосоциального дистресса у детей в популяциях, сопряженного с риском формирования патологической абдоминальной боли, которая в детском возрасте в большей степени имеет функциональную природу. Так, в Тыве при выборочном инструментальном обследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с гастроэнтерологическими жалобами, в том числе и с абдоминальными болями, органическая патология установлена всего в 15,5% [20], что является определенным свидетельством доминирования функциональных заболеваний у детей в структуре патологии желудочно-кишечного тракта. Функциональная хроническая абдоминальная боль у детей, как известно, нередко проспективно связана с соматизацией патологического процесса в животе и отклонениями в психической сфере, характеризующиеся появлением тревоги, депрессии уже в подростковом возрасте [21]. В этом контексте проблема абдоминальных болей у детей Республики Тыва вырисовывается с других позиций. Это депрессивные состояния у детей. Проблема в регионе имеет особую остроту в связи с одними из наиболее высоких показателей детского суицида по Российской Федерации [22]. При этом психосоматические заболевания нередко скрываются под маской абдоминального болевого синдрома. Многим детям с болями в животе требуется консультация психолога и психиатра [21].

Важным результатом в нашем исследовании является то, что из-за проблем со здоровьем у детей эмоциональное напряжение наблюдается в семьях и у родителей. На наш взгляд, следует проводить градацию в аспекте о первичности психоэмоционального климата в семье: либо проблемы со здоровьем ребенка, либо неблагоприятный психоэмоциональный климат в семье выступает провоцирующим фактором в возникновении абдоминальной боли.

Заключение

Таким образом, дети с абдоминальными болями представляют собой патогенетически гетерогенную группу пациентов. Это в первую очередь случаи, когда источником появления боли является органическая патология. Однако наиболее широкая группа

пациентов с абдоминальными болями в детских популяциях имеет функциональную ее природу, среди которых под маской абдоминальной боли присутствуют дети, находящиеся в состоянии психосоциального дистресса (депрессии) для которых также как для категории пациентов с органической патологией, особо важна своевременность медицинской помощи с привлечением психолога и психиатра. К сожалению, если настороженность в плане органической природы абдоминальной боли присутствует и у родителей, и у врача, то что касается абдоминальной боли в качестве депрессивных проявлений у ребенка, которые маскируются нередко под поведенческими нарушениями, должной настороженности в необходимости привлечения психиатра и психолога нет.

Трудно, но важно оценивать первичность вклада психосоциального дистресса и соматического компонента в возникновении абдоминальной боли у ребенка, особенно при первичном ее появлении с целью оптимизации реабилитационных мероприятий по улучшению здоровья и качества жизни. Кроме того, важно учитывать этническую принадлежность ребенка. При оказании медицинской помощи ребенку следует чаще привлекать психологов и психиатров, что повысит эффективность лечебных мероприятий. При этом, как показывают наши результаты, оценка качества жизни является информативным инструментом в оценке как соматической, так и психической компоненты в формировании абдоминальной боли и может быть рекомендована для более широкого использования в практике.

Литература / References

1. The Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Australia's health 2016. Accessed February 21, 2023. <https://www.aihw.gov.au/getmedia/9844cefb-7745-4dd8-9ee2-f4d1c3d6a727/19787-AH16.pdf.aspx>
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-272. e11. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.063
3. Bao X, Yu W, Chu Z, Gao J, Zhou M, Gu Y. Functional abdominal pain disorders in children in southern Anhui Province, China are related to academic stress rather than academic performance. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):333. DOI:10.1186/s12887-023-04154-3
4. Friesen C, Colombo JM, Deacy A, Schurman JV. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Medicine and Therapeutics*. 2021;(12):373-393. DOI:10.2147/PHMT.S287719
5. Holstein BE, Damsgaard MT, Ammitzbøll J, Madsen KR, Pedersen TP, Rasmussen M. Recurrent abdominal pain among adolescents: trends and social inequality 1991-2018. *Scandinavian Journal of Pain*. 2020;21(1):95-102. DOI:10.1515/sjpain-2020-0062
6. Ayonrinde OT, Ayonrinde OA, Adams LA, Sanfilippo FM, Sullivan TAO, Robinson M, Oddy WH, Olynyk JK. The relationship

between abdominal pain and emotional wellbeing in children and adolescents in the Raine Study. *Scientific Reports*. 2020;(10):1646. DOI:10.1038/s41598-020-58543-0

7. Lakhoo K, Almario CV, Khalil C, Spiegel BMR. Prevalence and Characteristics of Abdominal Pain in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(9):1864-1872.e5. DOI:10.1016/j.cgh.2020.06.065

8. Ranasinghe N, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthin S, Warnakulasuriya T, de Zoysa PT. Functional gastrointestinal diseases and psychological maladjustment, personality traits and quality of life. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):33. DOI:10.1186/s12876-018-0760-8

9. Hollier JM, Czyzewski DI, Self MM, Liu Y, Weidler EM, van Tilburg MAL, Varni JW, Shulman RJ. Associations of Abdominal Pain and Psychosocial Distress Measures With Health-Related Quality-of-Life in Pediatric Healthy Controls and Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021;55(5):422-428. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001373

10. Bradshaw S, Brinkley A, Scanlan B, Hopper L. The burden and impact of recurrent abdominal pain - exploring the understanding and perception of children and their parents. *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2022;10(1):888-912. DOI:10.1080/21642850.2022.2121710

11. Peyrin-Biroulet L, Louis E, Loftus EV Jr, Lacerda A, Zhou Q, Sanchez Gonzalez Y, Ghosh S. Quality of Life and Work Productivity Improvements with Upadacitinib: Phase 2b Evidence from Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. *Advances in Therapy*. 2021;38(5):2339-2352. DOI:10.1007/s12325-021-01660-7

12. Thongsing A, Likasitwattanukul S, Sanmaneechai O. Reliability and validity of the Thai version of the Pediatric Quality of Life inventory™ 3.0 Duchenne Muscular Dystrophy module in Thai children with Duchenne Muscular Dystrophy. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):76. DOI:10.1186/s12955-019-1140-y

13. Добровольский СР, Абдурахманов ЮХ, Джамынчиев ЭК, Абдуллаева АА. Исследование качества жизни больных в хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;(12):73-76. [Dobrovolskiy SR, Abdurakhmanov YuKh, Dzhamynchiev EK, Abdullaeva AA. Quality of life investigation in surgical patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2008;(12):73-76. (In Russian)]

14. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001;(19):1-9

15. CHQ: Child Health Questionnaire. Accessed February 21, 2023. <https://www.healthactchq.com/survey/chq>.

16. Кузьмина НН, Никишина ИП, Шайков АВ, Руперта Н, Шелепина ТА, Салугина СО. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритам. *Научно-практическая ревматология*. 2002;(1):40-44. [Kuzmina NN, Nikishina IP, Shaykov AV, Ruperto N, Shelepina TA, Salugina SO. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaires (CHAQ) and the Child Health Questionnaires (CAQ). *Rheumatology Science and Practice*. 2002;(1):40-44. (In Russian)]

17. Pardo M, Nielsen R. Human adaptation to extreme environmental conditions. *Current Opinion in Genetics Development*. 2018;(53): 77-82. DOI:10.1016/j.gde.2018.07.003

18. Polivanova TV, Malaty H, Vshivkov VA. Epidemiology Helicobacter pylori infection in children in the Tyva Republic (Russia). *Helicobacter*. 2022;(27),3:e12882. DOI:10.1111/hel.12882

19. Сат СА. Характеристика уровня жизни населения Республики Тыва. *Экономика и бизнес: теория и практика*. 2018;(8):116-118. [Sat SA. Characteristics of the level of living of the population of the Republic of Tyva. *Economy and Business: Theory and Practice*. 2018;(8):116-118. (In Russian)]

20. Поливанова ТВ, Каспаров ЭВ, Вшивков ВА, Муравьева НГ, Зайцева ОИ. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки у школьников Республики Тыва. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018; 62(3): 132-137. DOI: 10.18821/0044-197X-2018-62-3-132-137 [Polivanova TV, Kasparov EV, Vshivkov VA, Murav'eva NG, Zaytseva OI. The pathology of stomach and duodenum in schoolchildren of the Republic of Tyva. *Health Care of the Russian Federation*. 2018; 62(3): 132-137. DOI: 10.18821/0044-197X-2018-62-3-132-137 (In Russian)]

21. Newton E, Schosheim A, Patel S, Chitkara DK, van Tilburg MAL. The role of psychological factors in pediatric functional abdominal pain disorders. *Neurogastroenterology and Motility*. 2019;31(6):e13538. DOI: 10.1111/nmo.13538

22. Семенова НБ. Особенности эмоциональной сферы коренной молодежи севера как фактор риска суицидального поведения. *Суицидология*. 2011; 2(3): 11-13. [Semyonova NB. Features of emotional of native youth of the north as a risk factor for suicide. *Suicidology*. 2011; 2(3): 11-13. (In Russian)]

Сведения об авторах

Поливанова Тамара Владимировна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79509905709; e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; тел.: +7(391) 228-06-62; e-mail: impr@impr.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Вшивков Виталий Алексеевич, старший научный сотрудник, к.м.н., Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; тел.: +79232800698; e-mail: vitali1983@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Author information

Tamara V. Polivanova, Dr.Med.Sci., Chief Researcher, Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Federal Research Centre «Krasnoyarsk Scientific Centre» Siberian Division of Russian Academy of Sciences; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Professor V. F. Voyno-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79509905709; e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Eduard V. Kasparov, Dr.Med.Sci., Professor, Director, Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Federal Research Centre «Krasnoyarsk Scientific Centre» Siberian Division of Russian Academy of Sciences; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 228-06-62; e-mail: impr@impr.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Vitaliy A. Vshivkov, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Federal Research Centre «Krasnoyarsk Scientific Centre» Siberian Division of Russian Academy of Sciences; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79232800698; e-mail: vitali1983@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Дата поступления: 07.03.2023

Дата рецензирования: 03.11.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 16 March 2023

Revision Received 03 November 2023

Accepted 16 January 2024

© ГОРБУНОВ Н. С., КОБЕР К. В., КАСПАРОВ Э. В.

УДК 611.833.46

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-58-63

Анатомические особенности выявления длины грудоспинного нерва в качестве нерва-донора

Н. С. Горбунов^{1,2}, К. В. Кобер³, Э. В. Каспаров²

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

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск 660022, Российская Федерация

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

Цель исследования. Разработать и апробировать методику определения длины грудоспинного нерва.

Материал и методы. Проведено антропометрическое обследование 105 групп мужчин и женщин в возрасте 36-100 лет с определением роста, длины верхней конечности, обхвата шеи и ширины грудной клетки. После анатомического препарирования плечевого сплетения проведено измерение длины грудоспинного нерва. Корреляционный и регрессионный анализ позволил выявить степень, значимость и уравнения сопряженности антропометрических показателей с длиной грудоспинного нерва.

Результаты. Медиана длины грудоспинного нерва до вхождения в широчайшую мышцу спины составляет 12,5 см с колебаниями от 11,5 до 14,3 см в пределах межквартильного интервала Q1, Q3, а без внемышечных ветвей – 9,5 [8,3; 11,0] см. Установлены значимые корреляционные связи между обхватом шеи и длиной грудоспинного нерва. Выявленные уравнения линейной регрессии в 83% случаев позволяют точно определить длину грудоспинного нерва и принять правильное решение по возможности его переноса в позицию поврежденного нерва. Квартильное распределение людей на 3 группы по росту, определение 5 показателей (возраст, рост, длина верхней конечности, обхват шеи, ширина грудной клетки) и использование уравнений линейной регрессии повышает точность определения длины грудоспинного нерва до 94%.

Заключение. Длина грудоспинного нерва является важным фактором возможности его переноса в позицию поврежденного нерва. В качестве внешнего биомаркера длины грудоспинного нерва целесообразно использовать возраст, рост, обхват шеи, длину верхней конечности и ширину грудной клетки.

Ключевые слова: плечевое сплетение, грудоспинной нерв, широчайшая мышца спины, внемышечные ветви, антропометрические показатели, транспозиция нерва.

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

Для цитирования: Горбунов НС, Кобер КВ, Каспаров ЭВ. Анатомические особенности выявления длины грудоспинного нерва в качестве нерва-донора. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):58-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-58-63

Anatomical features of identifying the length of the thoracodorsal nerve as a donor nerve

N. S. Gorbunov^{1,2}, K. V. Kober³, E. W. Kasparov²

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

² Scientific Research Institute of Medical Issues of the North, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³ A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation.

The aim of the research. To develop and test a technique for determining the length of the thoracodorsal nerve.

Material and methods. An anthropometric examination of 105 male and female corpses aged 36,100 years was carried out with the determination of height, length of the upper limb, neck circumference and chest width. After anatomical dissection of the brachial plexus, the length of the thoracodorsal nerve was measured. Correlation and regression analysis revealed the degree, significance and equations of conjugacy of the anthropometric indicators with the length of the thoracodorsal nerve.

Results. The median length of the thoracodorsal nerve before entering the broadest muscle of the back is 12.5 cm with fluctuations from 11.5 to 14.3 cm within the interquartile interval Q1, Q3, and 9.5 [8.3; 11.0] cm without the extramuscular branches. Significant correlations were established between the neck circumference and the length of the thoracodorsal nerve. The revealed linear regression equations make it possible to accurately determine the length of the thoracodorsal nerve in 83% of cases and make the right decision regarding the possibility of its transfer to the position of the damaged nerve. The quartile distribution of people into 3 groups by height, the determination of five parameters (age, height, upper limb length, neck girth, chest width) and the use of linear regression equations increases the accuracy of determining the length of the thoracodorsal nerve up to 94%.

Conclusion. The length of the thoracodorsal nerve is an important factor in the possibility of its transfer to the position of the damaged nerve. As an external biomarker of the length of the thoracodorsal nerve, it is advisable to use age, height, neck circumference, upper limb length and chest width.

Key words: brachial plexus, thoracodorsal nerve, latissimus dorsi, extramuscular branches, anthropometric indicators, nerve transposition.

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

Citation: Gorbunov NS, Kober KV, Kasparov EW. Anatomical features of identifying the length of the thoracodorsal nerve as a donor nerve. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):58-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-58-63

Введение

В связи с активной разработкой и внедрением операций невротизации актуальными являются исследования анатомических особенностей длины периферических нервов [1, 2, 3]. Это связано с необходимостью восстановления нервной регуляции с помощью нерва-донора как можно ближе к денервированной мышце [4, 5, 6]. Результаты операции могут быть отрицательными, если значительно отличается длина нерва-донора и нерва-реципиента [7, 8].

Грудоспинный нерв активно используется в качестве нерва-донора при восстановлении поврежденных нервов [9, 10, 11, 12]. В связи с этим очевидна необходимость выявления длины грудоспинного нерва до операции на этапе выбора тактики использования его в невротизации [13]. Однако существующие современные методы визуализации (спектроскопия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) не позволяют получить сведения о длине нервов [14, 15, 16]. В связи с вышеуказанным нами поставлена цель исследования – разработать и апробировать метод выявления длины грудоспинного нерва.

Материал и методы

Для решения поставленной цели исследование проведено на 105 трупах людей в возрасте 36–100 лет, среди которых мужчины составляли 63 % (66 человек), женщины – 37 % (39). Все трупы были без повреждений верхних конечностей, грудной клетки, шеи и головы.

Вначале проведено антропометрическое обследование трупов с определением размеров тела, шеи, туловища и грудной клетки. Длина тела определялась антропометром Мартина от верхушечной точки на голове до конечной на подошвах, а туловища – от яремной вырезки грудины до верхнего края лонного сочленения. Диаметр плеч определялся толстотным циркулем между правой и левой точками акромиально-ключичного сочленения, а грудной клетки – на уровне 4-х ребер между средне-подмышечными линиями. Обхват шеи определялся с помощью измерительной ленты на уровне верхнего края щитовидного хряща, а грудной клетки – на уровне 4 ребер. Индекс Риз-Айзенка определяли по формуле: длина тела в см $\times 100 / 6 \times$ поперечный диаметр грудной клетки в см.

В дальнейшем у трупов проводилось препарирование и выделение плечевого сплетения. С помощью штангенциркуля измерялась длина грудоспинного нерва. Препарирование осуществлялось в положении трупа, лежа на спине с отведенной правой рукой. Разрез кожи выполнялся от яремной вырезки грудины, проводился по нижнему краю ключицы до дельтовидной мышцы с последующим переходом в подмышечную ямку вниз на широчайшую мышцу спины. После разреза кожи рассекается подкожная жировая клетчатка с последующим пересечением большой и малой грудных мышц. Заканчивается препарирование выделением всех элементов плечевого сплетения и грудоспинного нерва.

Длину грудоспинного нерва измеряли дважды: от заднего пучка до его внемышечных ветвей и от заднего пучка до проникновения в мышцу.

Статистическая обработка проводилась в базе данных MS Office Excel 2012 (МС, США) куда занесены все полученные показатели: возраст, длина тела и туловища, диаметр плеч и грудной клетки, обхват шеи и грудной клетки, индекс Риз-Айзенка, длина грудоспинного нерва с ветвями и без ветвей. Также использовалась программа Statistica 12,0 (StatSoft, США). Предварительно все полученные показатели проверили на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а дальнейшая обработка проводилась по непараметрическим методикам с определением медианы (Me) квартильных интервалов Q1, Q3, а значимость различий между группами вычисляли по U-тесту Манна-Уитни. В качестве нижней границы значимости принят уровень, равный 0,05. Парная сопряженность между количественными параметрами оценивалась по значению рангового коэффициента корреляции Спирмена (rs). Связь между показателями расценивалась функциональной при значении коэффициента корреляции $rs \geq 0,9$, сильная – $rs \geq 0,7$, средняя – $0,5 \leq rs < 0,7$ и слабая – $0,3 \leq rs < 0,5$. Характер и уравнение сопряженности исследовались при помощи регрессионного анализа.

Построения регрессионной модели осуществлялось в два этапа и учитывало практические аспекты переноса грудоспинного нерва. Вначале осуществлялся поиск сопряженного с длиной грудоспинного нерва показателя и распределения по этому показателю всех трупов мужчин на 5 групп по 20-ти, а у женщин на 4 группы по 25-ти процентильным интервалам. В дальнейшем повторно выявляли сопряженные показатели (возраст, длина тела и туловища, диаметр плеч и грудной клетки, обхват шеи и грудной клетки, индекс Риз-Айзенка) в каждой из групп людей.

Апробация и оценка эффективности определения длины грудоспинного нерва по предложенным уравнениям проводилась с учетом требований по транспозиции нервов. Первоначально сравнивались результаты длины грудоспинного нерва, измеренные штангенциркулем после препарирования трупов людей с аналогичными показателями, полученными с помощью уравнений линейной регрессии. В дальнейшем подсчитывалось количество совпадающих и несовпадающих результатов. Используется показатель эффективности, который позволяет хирургу по предложенным уравнениям оценить точность результатов – полученное по уравнениям значение длины грудоспинного нерва не должно превышать истинное более чем на 2 см. Пограничное значение 2 см является допустимым показателем длины грудоспинного нерва при переносе его в позицию поврежденного нерва с незначительным натяжением и без микроповреждений.

Результаты и обсуждение

Сформулирована рабочая гипотеза о возможной сопряженности длины грудоспинного нерва с размерами тела человека, а уравнения, описывающие эти корреляционные взаимоотношения, позволят с высокой точностью выявлять и принимать решение о переносе изучаемого нерва в позицию поврежденных

нервов. Анатомическое препарирование плечевого сплетения у 105 трупов людей позволило выявить медиану длины грудоспинного нерва, значения квартилей Q1, Q3. Для поиска биомаркеров выбраны части тела человека, в которых располагается плечевое сплетение: шея, верхняя конечность и грудная клетка.

Длина грудоспинного нерва от заднего пучка плечевого сплетения до внемышечных ветвей колеблется от 5,5 до 17,0 см, медиана составляет 9,5 см, значение Q1 – 8,3, Q3 – 11,0 см, а его длина с ветвями – 12,5 [11,5; 14,3] см.

Полученные данные соответствуют опубликованным в литературе аналогичным результатам, но имеют и незначительные отличительные особенности. Так, по данным А. Abeer et al. (2018), длина грудоспинного нерва 12,5 см, а Р.Р. Сидорович с соавт. (2011) указывают, что протяженность нерва в 35 % находится в пределах 8,0-10,5 см и в 65 % – 10,6-13,0 см [1, 9]. По данным А. Malalasekera et al. (2016), длина

внемышечной части грудоспинного нерва равна 8,14 см, а внутримышечной – 3,36 см [2]. S.M. Potter, S.I. Ferris (2016) выявили, что длина грудоспинного нерва 12,3 см [7]. Выявленные незначительные отличия, очевидно, связаны с отсутствием точного указания методики измерения длины грудоспинного нерва, а также с разным количеством наблюдений.

В соответствии с поставленной целью изучена степень сопряженности размеров тела человека с длиной грудоспинного нерва. Установлено, что у трупов людей встречаются только слабые, значимые корреляционные связи между длиной грудоспинного нерва и длиной тела, диаметром плеч и обхватом шеи. Учитывая слабую корреляционную связь и низкий коэффициент аппроксимации, поиск длины грудоспинного нерва по уравнениям регрессии в предоперационном периоде для хирурга будет затруднителен в связи с возможной большой ошибкой. Поэтому необходимы новые, более точные, основанные на сильных корреляционных связях методы определения длины грудоспинного нерва.

С этой целью предварительно все обследуемые трупы людей (n=105) разделены на 5 групп на основании 20-ти процентильного интервала по длине тела. У трупов людей с длиной тела до 153,0 см выявлена обратная сильная и значимая корреляционная связь между длиной грудоспинного нерва без ветвей и возрастом ($r_s = -0,75$; $p = 0,0008$; $r^2 = 0,57$). Следовательно, по уравнению линейной регрессии можно определить длину грудоспинного нерва в см = $18,96 - 0,12 \times$ возраст, лет (рис. 2).

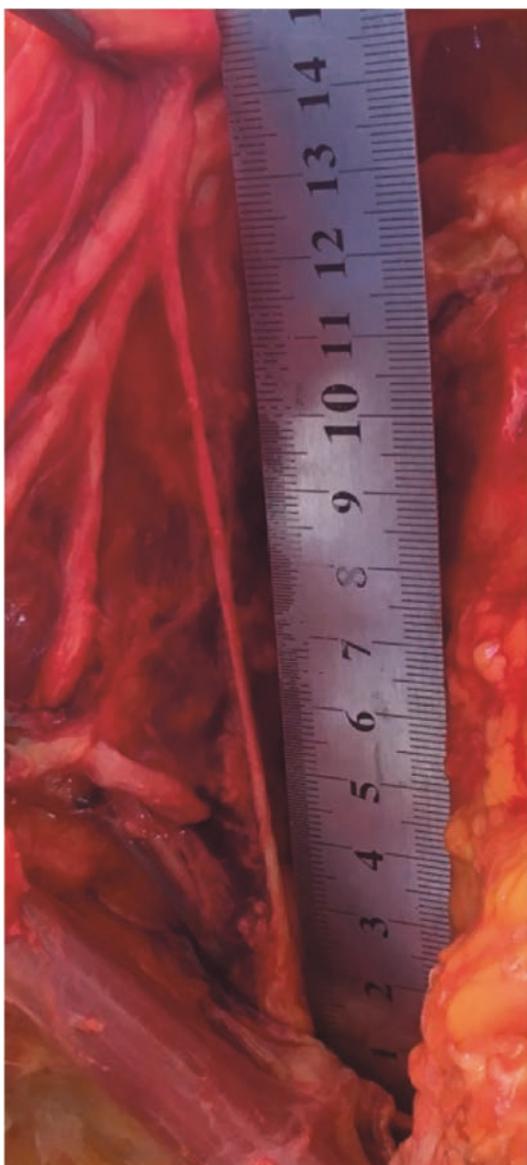


Рисунок 1. Грудоспинный нерв трупа мужчины 80 лет.
Figure 1. Thoracodorsal nerve of a male corpse, 80 years.

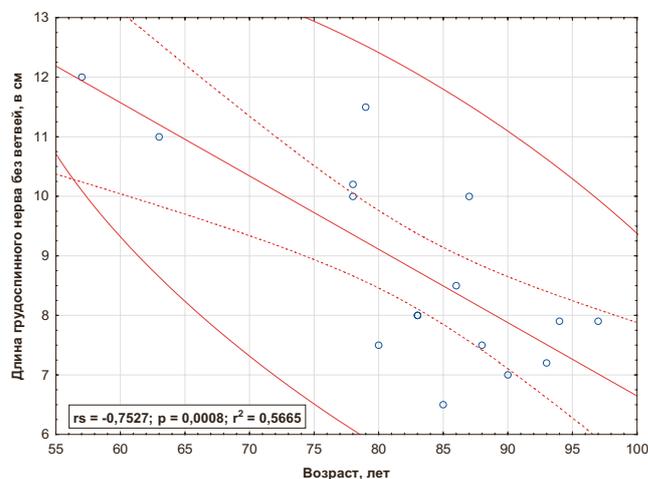


Рисунок 2. График взаимосвязи между длиной грудоспинного нерва и возрастом (n=16).

Figure 2. Graph of the relationship between the age and the length of the thoracodorsal nerve (n=16).

Для проверки результатов проведено сравнительное исследование с определением разницы значений длины грудоспинного нерва, полученных после измерения на трупах людей и с помощью предлагаемого уравнения. Установлено, что в 100% случаев полученные результаты позволяют хирургу определить длину

грудоспинного нерва в пределах до 2 см и принять правильное решение о возможности его транспозиции.

Для поиска более сильных корреляционных связей все трупы разделили по половому признаку на мужчин (66 человек) и женщин (39). Далее всех мужчин разделили на 5 групп по 20-перцентильным интервалам обхвата грудной клетки. У мужчин с обхватом грудной клетки в пределах 82,1-86 см выявлена обратная, сильная и значимая степень сопряженности длины грудоспинного нерва без ветвей с разницей между обхватами грудной клетки и шеи ($r_s = -0,81$; $p = 0,0013$; $r^2 = 0,66$). Следовательно, по уравнению линейной регрессии можно определить длину грудоспинного нерва в см = $48,08 - 0,75 \times$ разность обхватов грудной клетки и шеи см, (рис. 3).

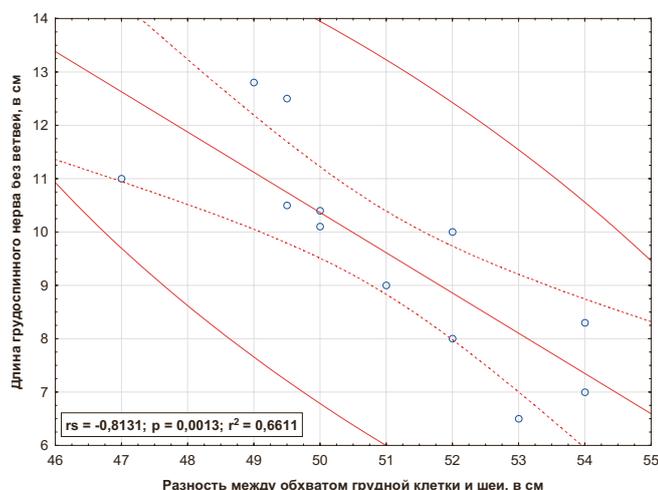


Рисунок 3. График взаимосвязи между длиной грудоспинного нерва и разностью обхватов грудной клетки и шеи ($n=12$).

Figure 3. Graph of the relationship between the length of the thoracodorsal nerve and the difference between the circumferences of the chest and the neck ($n=12$).

При проверке результатов установлено, что в 100% случаев предлагаемое уравнение позволяет хирургу определить длину грудоспинного нерва в пределах до 2 см и принять правильное решение о возможности его транспозиции.

У мужчин с диаметром плеч до 33 см выявлена обратная функциональная и значимая степень сопряженности между длиной грудоспинного нерва с ветвями и диаметром плеч ($r_s = -0,91$; $p = 0,0016$; $r^2 = 0,83$). Следовательно, по уравнению линейной регрессии можно определить длину грудоспинного нерва в см = $79,90 - 2,19 \times$ диаметр плеч, см (рис. 4).

При проверке результатов установлено, что в 100% случаев предлагаемое уравнение позволяет хирургу определить длину грудоспинного нерва в пределах до 2 см и принять правильное решение о возможности его транспозиции.

Всех женщин разделили на 4 группы по 25-перцентильным интервалам обхвата шеи. У женщин с обхватом шеи больше 37 см выявлена прямая, сильная

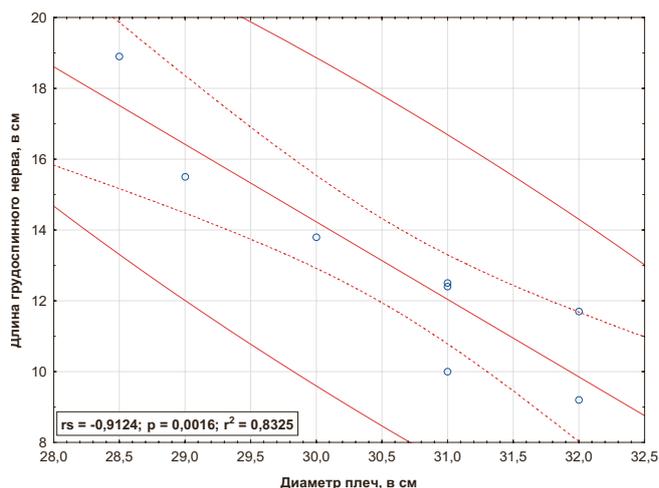


Рисунок 4. График взаимосвязи между длиной грудоспинного нерва и диаметром плеч ($n=10$).

Figure 4. Graph of the relationship between the length of the thoracodorsal nerve and the diameter of the shoulders ($n=10$).

и значимая степень сопряженности между длиной грудоспинного нерва без ветвей и индексом Риз-Айзенка ($r_s = 0,84$; $p = 0,0041$; $r^2 = 0,71$). Следовательно, по уравнению линейной регрессии можно определить длину грудоспинного нерва в см = $-2,02 + 0,11 \times$ индекс Риз-Айзенка (рис. 5).

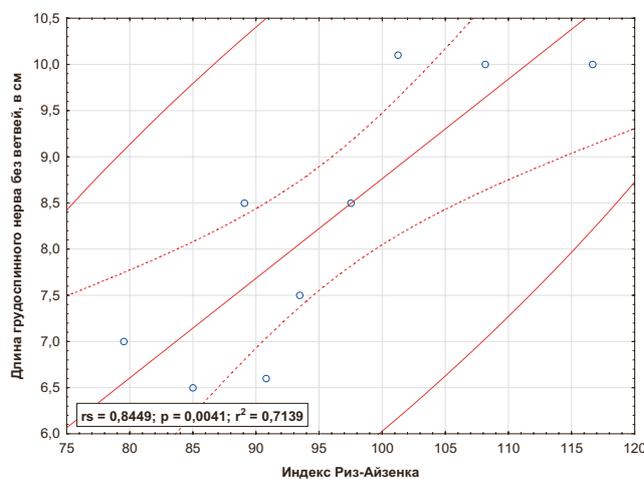


Рисунок 5. График взаимосвязи между длиной грудоспинного нерва и индексом Риз-Айзенка ($n=10$).

Figure 5. Graph of the relationship between the length of the thoracodorsal nerve and the Reese-Eysenck index ($n=10$).

При проверке результатов установлено, что в 100% случаев предлагаемое уравнение позволяет хирургу определить длину грудоспинного нерва в пределах до 2 см и принять правильное решение о возможности его транспозиции.

У женщин с разностью диаметра плеч и грудной клетки в пределах 6-7 см выявлена обратная, сильная и значимая степень сопряженности между длиной грудоспинного нерва без ветвей и разностью длины туловища

и диаметра плеч ($r_s = -0,85$; $p = 0,0071$; $r_2 = 0,73$). Следовательно, по уравнению линейной регрессии можно определить длину грудоспинного нерва в см = $21,32 - 0,71 \times$ разность длины туловища и диаметра плеч, см (рис. 6).

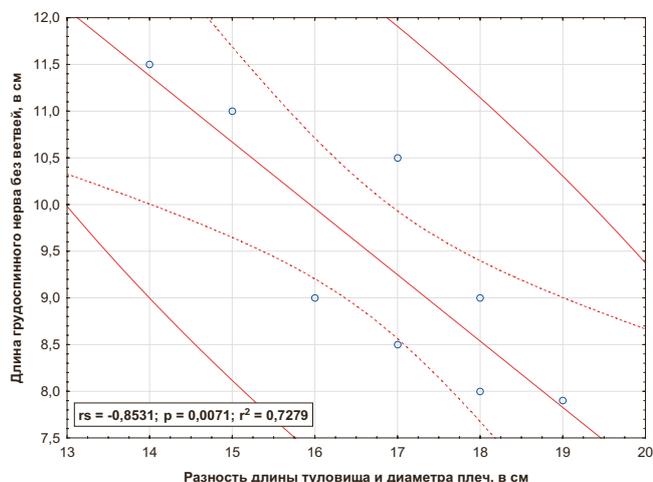


Рисунок 6. График взаимосвязи между длиной грудоспинного нерва и разностью длины туловища и диаметра плеч ($n=9$).

Figure 6. Graph of the relationship between the length of the thoracodorsal nerve and the difference between the length of the trunk and the diameter of the shoulders ($n=9$).

При проверке результатов установлено, что в 100% случаев предлагаемое уравнение позволяет хирургу определить длину грудоспинного нерва и принять правильное решение о возможности его транспозиции.

Следовательно, половое и процентильное распределение людей на группы, использование 6 параметров тела (длина тела и туловища, диаметр плеч и грудной клетки, обхват шеи и грудной клетки) и выявленных уравнений линейной регрессии позволяют хирургу в предоперационном периоде с высокой точностью в 100% случаев выявлять длину грудоспинного нерва и принять оптимальное решение о возможности его транспозиции к поврежденному нерву.

Корреляционный анализ позволил выявить сопряженность длины грудоспинного нерва с такими антропометрическими показателями, как возраст, длина тела и туловища, диаметр плеч и грудной клетки, обхват шеи и грудной клетки. Подобные сведения в литературе отсутствуют. Полученные уравнения линейной регрессии имеют практическую значимость. Для сокращения пути и времени регенерации поврежденного нерва с целью восстановления функции верхней конечности в полном объеме перенос нерва-донора стремятся произвести как можно ниже, т.е. ближе к денервированным мышцам. В связи с этим возникают случаи, когда во время операции у больных из-за несоответствия длины нерва приходится сшивать с натяжением, что приводит к возникновению осложнений (микрорко-

воизлияния, разрывы, рубцы), увеличению продолжительности операции, а иногда и к невозможности ее выполнения [13].

Предельно допустимым диастазом между отрезками нервов, которые можно сшить с незначительным натяжением, является расстояние от 2,0 до 2,5 см или натяжение, при котором отрезки нервов можно сопоставить при одновременном завязывании двух нитей размером 8/0 [7, 17, 18]. Поэтому нами в качестве критерия точности определения длины грудоспинного нерва по уравнениям линейной регрессии и возможности его переноса без натяжения выбрано значение – 2,0 см. Результаты длины грудоспинного нерва, полученные по формулам, не должны превышать истинные более чем на 2 см. Проведенный сравнительный анализ показывает высокую (100%) эффективность выявления длины грудоспинного нерва по предлагаемым уравнениям линейной регрессии, что поможет хирургу в предоперационном периоде принять решение о его переносе в позицию поврежденного нерва. В данном исследовании установлено, что для определения длины грудоспинного нерва необходимыми показателями являются: возраст, длина тела и туловища, диаметр плеч и грудной клетки, диаметр плеч и грудной клетки, обхват шеи и грудной клетки.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило выдвинутую гипотезу о сопряженности внешних размеров тела и длины грудоспинного нерва, что позволит в реконструктивной и пластической хирургии выбрать подходящий нерв-донор, перенести его в позицию поврежденного нерва как можно ближе к мышце, улучшить функцию верхней конечности.

Заключение

Полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы.

1. У людей существует сильная ($r_s > 0,7$) и значимая ($p < 0,05$) сопряженность длины грудоспинного нерва с внешними параметрами тела.
2. Половое и процентильное распределение людей на группы, использование 6 показателей тела и линейных уравнений регрессии позволяет в 100% выявлять длину грудоспинного нерва с точностью до 2,0 см.
3. Длина грудоспинного нерва является ключевым показателем возможности его переноса в позицию поврежденного нерва. Для определения в предоперационном периоде длины грудоспинного нерва, как нерва-донора, целесообразно использовать в качестве внешних биомаркеров возраст, длину тела и туловища, диаметр плеч и грудной клетки, обхват шеи и грудной клетки.

Источник финансирования. Научное исследование выполнено при поддержке Красноярского краевого фонда науки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 91 от 11.09.2018 г.).

Литература / References

1. Aberer A, Yasser El S. An Anatomical Study of the Length of the Neural Pedicle after the Bifurcation of the Thoracodorsal Nerve. *The Egyptian Journal of Anatomy*. 2018;41(1):49-61. DOI: 10.21608/ejana.2018.43502
2. Malalasekera A, Beneragama T, Kanesu S, Sahathevan V, Jayasekara R. Extra and Intramuscular Distribution of the Thoracodorsal Nerve with Regard to Nerve Reconstruction Surgeries. *Journal Reconstr. Microsurg*. 2016;32(5):358-360. DOI: 10.1055/s-0036-1579541
3. Foroni L, Siqueira MG, Martins RS, Oliveira GP. The intercostobrachial nerve as a sensory donor for hand reinnervation in brachial plexus reconstruction is a feasible technique and may be useful for restoring sensation. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2017;75(7):439-445. DOI: 10.1590/0004-282X20170073
4. Alolabi N, Lovy AJ, Kircher MF, Spinner RJ, Bishop AT, Shin AY. Distal Nerve Transfers to the Triceps Brachii Muscle: Surgical Technique and Clinical Outcomes. *The Journal of Hand Surgery*. 2019. 45(2):155. DOI: 10.1016/j.jhssa.2019.05.005
5. Doi K. Distal Nerve Transfer: Perspective of Reconstructive Microsurgery. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2018;34(9):675-677. DOI: 10.1055/s-0038-1639369
6. Emamhadi M, Andalib S. The First Experience of Triple Nerve Transfer in Proximal Radial Nerve Palsy. *World Neurosurgery*. 2018;(109):351-355. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.033
7. Potter SM, Ferris SI. Vascularized thoracodorsal to suprascapular Nerve transfer, a Novel technique to Restore shoulder Function in partial Brachial plexopathy. *Frontiers in Surgery*. 2016;3(17):1-6. DOI: 10.3389 / fsurg.2016.00017
8. Chu B, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Thoracodorsal Nerves. *Last Update July 26, 2021*. PMID: 30969583 Bookshelf ID: NBK539761.
9. Сидорович РР, Смейнович АФ, Юдина ОА, Гузов СА. Особенности хирургической анатомии, иннервации и кровоснабжения мышц, используемых для транспозиции при последствиях травматического повреждения плечевого сплетения. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2011;(3):5-16. [Sidorovich RR, Smeyanovich AF, Yudina OA, Guzov SA. Features of surgical anatomy, innervation and blood supply of muscles used for transposition in the aftermath of traumatic injury of the brachial plexus. *Neurology and neurosurgery in Belarus*. 2011;(3):5-16. (In Russian)]
10. Soldado F, Ghizoni MF, Bertelli J. Thoracodorsal nerve transfer for triceps reinnervation in partial brachial plexus injuries. *Microsurgery*. 2016;36(3):191-197. DOI: 10.1002 / micr.22386
11. Schusterman MA, Jindal R, Unadkat JV, Spiess AM. Lateral Branch of the Thoracodorsal Nerve (LaT Branch) Transfer for Biceps Reinnervation. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2018;6(3):e1698. DOI: 10.1097 / GOX.0000000000001698
12. Горбунов НС, Кобер КВ, Каспаров ЭВ, Протасюк ЕН. Особенности внутривольного строения грудоспинального нерва в аспекте восстановления афферентной иннервации при реконструкции груди. *Казанский медицинский журнал*. 2020;4(101):519523. [Gorbunov NS, Kober KV, Kasparov EV, Protasyuk EN. Features of the intra-trunk structure of the thoracospinal nerve in the aspect of restoring afferent innervation during breast reconstruction. *Kazan Medical Journal*. 2020;4(101):519-523. (In Russian)] DOI:10.17816/KMJ2020-519
13. Soldado F, Ghizoni MF, Bertelli J. Thoracodorsal nerve transfer for elbow flexion reconstruction in infraclavicular brachial. *The Journal of Hand Surgery*. 2014;39(9):1766-1770. DOI: 10.1016 / j.jhssa.2014.04.043
14. Heckel A, Weiler M, Xia A, Ruetters M, Pham M, Bendszus M, Heiland S, Baeume P. Peripheral Nerve Diffusion Tensor Imaging: Assessment of Axon and Myelin Sheath Integrity. *PLOS One*. 2015. 10(6):e0130833 DOI: 10.1371/journal.pone.0130833
15. Bergmeister KD, Schönle P, Böcker AH, Kronlage M, Godel T, Daeschler S. Improved diagnostics and therapeutic decision making in traumatic peripheral nerve lesions using MR-neurography. *Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie*. 2018;50(4):232-240. DOI: 10.1055/s-0044-101833
16. Stolz LA, Acuna JG, Gaskin K, Murphy AM, Friedman L, Stears-Ellis S, Javedani P, Stolz U, Adhikari S. Echogenicity and ultrasound visibility of peripheral nerves of the upper extremity. *Medical Ultrasonography*. 2018;20(2):199-204. DOI: 10.11152/mu-1240
17. Tuturov AO. The role of peripheral nerve surgery in a tissue reinnervation. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2019;5(5). DOI: 10.1186/s41016-019-0151-1
18. Battiston B, Titolo P, Ciclamini D, Panero B. Peripheral Nerve Defects. *Hand Clinics*. 2017;33(3):545-550. DOI:10.1016/j.hcl.2017.04.005

Сведения об авторах

Горбунов Николай Станиславович, д. м. н., проф., Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(906)9118788; e-mail: gorbunov_ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>; ведущий научный сотрудник, научноисследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3и.

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

Каспаров Эдуард Вильямович, д. м. н., проф., научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3и; тел.: +7(391)2280662; e-mail: rsimpn@scn.ru, <http://orcid.org/0000000259881688>

Author information

Nikolay St. Gorbunov, Dr. Med. Sci., prof., Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 6600221; Phone: +7(906)9118788; e-mail: gorbunov_ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>; leading researcher Research Institute of Medical Problems of the North; Address: 3i, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022, Kristina V. Kober, oncologist surgeon A.I. Kryzhanovskiy Regional Clinical Oncological Dispensary; Address: Russian Federation 660133, 16, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya Str.; Phone: +7(923)3747709; e-mail: k-kober@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5209-182X>

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

Дата поступления: 21.12.2021

Дата рецензирования: 28.09.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 21 December 2021

Revision Received 28 September 2023

Accepted 16 January 2024

© ПИРОГОВ А. Б., ПРИХОДЬКО А. Г., ПЕРЕЛЬМАН Ю. М.

УДК [616.233-021.5:612.225(612.112.3/91:57.083.3)]616.248

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71

Участие макрофагов и эпителия в реакции бронхов на гиперосмолярный стимул при бронхиальной астме

А. Б. Пирогов, А. Г. Приходько, Ю. М. Перельман

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск 675000, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить цитокиновый и пероксидазный профиль интерстициальных макрофагов бронхов и функциональную активность бронхиального эпителия у больных бронхиальной астмой (БА) с различной реакцией дыхательных путей на гиперосмолярный стимул.
Материал и методы. У 70 больных БА оценивали степень контроля над астмой (АСТ, баллы), функцию внешнего дыхания (ОФВ1, % долж.), реакцию дыхательных путей (ΔОФВ1, %) на бронхопровокационную пробу с ультразвуковой ингаляцией гипертонического (4,5%) раствора натрия хлорида (ИГР), проводили сбор и исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), индуцированной мокроты (ИМ). В цитологических мазках изучали клеточный состав, активность миелопероксидазы (МПО), степень деструкции бронхиального эпителия, в КВВ – содержание IL-12 и IL-13. В 1 группу (n=25) вошли лица с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул, во 2 группу (n=45) – с отсутствием гиперреактивности (ΔОФВ1 -18,5±2,8 и -0,78±1,0% соответственно, p<0,001).

Результаты. По уровню АСТ и ОФВ1 больные не имели различий, но в 1 группе регистрировалось меньшее значение СОС25-75 (55,3±3,9 и 69,2±4,4% соответственно, p=0,023). В ИМ количество макрофагов у больных 1 и 2 групп составило 34,9±5,1 и 49,8±4,6% соответственно (p=0,039), МПО 120(120;180) и 60(60;120) пикселей (p=0,016), клеток бронхиального эпителия с тотальным повреждением ядра и цитоплазмы 40(39;50) и 30(25;35) % (p=0,007). В 1 группе после пробы ИГР отмечалось значимое снижение IL-12 (p=0,0002) и IL-13 (p=0,043) в КВВ, а также наблюдалась тесная связь между содержанием макрофагов и значениями МПО (Rs=-0,79; p=0,007) в мокроте, а также между исходной концентрацией IL-12 и СОС25-75 (Rs=0,53; p=0,042).

Заключение. Гиперреактивность дыхательных путей на гиперосмолярный стимул при БА сопряжена с продукцией и расходом IL-12, усилением продукции и экзоцитоза МПО, более выраженной деструкцией и цитолизом эпителиальных клеток и ухудшением проходимости мелких бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальное воспаление, макрофаги, бронхиальный эпителий, миелопероксидаза.

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

Для цитирования: Пирогов АБ, Приходько АГ, Перельман ЮМ. Участие макрофагов и эпителия в реакции бронхов на гиперосмолярный стимул при бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):64-71. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71

The participation of macrophages and epithelium in the bronchial response to the hyperosmolar stimulus in bronchial asthma

A. B. Pirogov, A. G. Prikhodko, J. M. Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation

The aim of the research. To study the cytokine and peroxidase profile of bronchial interstitial macrophages and the functional activity of bronchial epithelium in bronchial asthma (BA) patients with different airway responses to the hyperosmolar stimulus.

Material and methods. In 70 BA patients, the degree of asthma control (ACT, points), external respiration function (FEV1, % predicted), airway response (ΔFEV1, %) to the bronchoprovocation test with ultrasonic inhalation of hypertonic (4.5%) sodium chloride solution (IHS), the collection and study of exhaled breath condensate (EBC) and induced sputum (IS) was performed. In cytological smears, the cellular composition, myeloperoxidase (MPO) activity, the degree of destruction of the bronchial epithelium were studied. The contents of IL-12 and IL-13 in EBC were measured. Group 1 (n=25) included subjects with airway hyperresponsiveness to hyperosmolar stimulus, Group 2 (n=45) included subjects with absent hyperresponsiveness (ΔFEV1 -18.5±2.8 and -0.78±1.0%, respectively, p<0.001).

Results. Patients of both groups had no differences in ACT and FEV1, but in first group a lower value of FEF25-75 was recorded (55.3±3.9 and 69.2±4.4%, respectively, p=0.023). The number of macrophages in IS was 34.9±5.1 and 49.8±4.6% in patients of the 1st and 2nd groups, respectively (p=0.039). The MPO was 120 (120;180) and 60 (60;120) pixels (p=0.016), bronchial epithelial cells with total damage to the nucleus and cytoplasm were 40% (39;50) and 30% (25;35) (p=0.007). In the 1st group, there was a significant decrease in IL-12 (p=0.0002) and IL-13 (p=0.043) in EBC after the IHS test, and a close relationship was observed between the content of macrophages and MPO values (Rs=-0.79; p=0.007) in sputum, as well as between the baseline concentration of IL-12 and FEF25-75 (Rs=0.53; p=0.042).

Conclusion. Airway hyperresponsiveness to the hyperosmolar stimulus in BA patients is associated with production and consumption of IL-12, increased production and exocytosis of MPO, more pronounced destruction and cytolysis of epithelial cells as well as worsening of the patency of small bronchi.

Key words: bronchial asthma, airway osmotic hyperresponsiveness, bronchial inflammation, macrophages, bronchial epithelium, myeloperoxidase.

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

Citation: Pirogov AB, Prikhodko AG, Perelman JM. The participation of macrophages and epithelium in the bronchial response to the hyperosmolar stimulus in bronchial asthma. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):64-71. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71

Введение

Бронхиальная астма (БА) чаще всего ассоциируется с аллергией и воспалением 2-го типа. Однако механизмы, которые связывают воспаление дыхательных путей со структурно-функциональными изменениями эпителиальных клеток и макрофагов, изучены недостаточно. Одним из факторов, объединяющих участие бронхиального эпителия и мононуклеарных фагоцитов в патогенезе БА, является их способность к экспрессии IL-33, поляризующего наивные CD4+T-клетки (по GATA-3-, STAT6- и IL-4-независимым механизмам) в субпопуляцию Th2-клеток, продуцирующих IL-5 и IL-13, что приводит к перепрограммированию макрофагов в альтернативно активированную форму M2 [1, 2]. Установлено, что при первом воздействии экзогенных аллергенов на дыхательные пути главным источником IL-33 выступают клетки эпителия, а мишенями для данного цитокина является широкий спектр клеток, секретирующих медиаторы воспаления и несущих на своей поверхности рецептор ST2, посредством которого IL-33 индуцирует Th2 иммунный ответ [1, 2].

При аллергической форме БА активированные IL-33 M2 макрофаги стимулируют продукцию Th2-цитокинов, усиливающих Th2-ответ и экспрессию факторов фибро- и коллагеногенеза, участвуя в ремоделировании дыхательных путей [3]. Экспрессируемый M2a макрофагами IL-13 является ключевым цитокином в Th2 иммунном ответе при БА, играя роль центрального регулятора синтеза IgE, гиперплазии бокаловидных клеток, гиперсекреции слизи, индуктора субэпителиального фиброза, активации эозинофилов и бронхиальной гиперреактивности [4, 5, 6, 7].

Для неаллергической БА с неконтролируемым течением болезни и резистентностью к глюкокортикоидной терапии характерно развитие Th1/Th17 иммунного ответа с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и поляризацией макрофагов по M1 фенотипу [5, 8]. M1 макрофаги стимулируются IFN- γ [5, 8], поляризующим иммунный ответ по Th1 типу. IFN- γ повышает дифференцировку наивных CD4+Th0 в CD4+Th1, стимулируя процессинг антигенов и экспрессию поверхностных костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках (АПК) [1, 9]. Иммунорегуляторный IL-12, выделяемый активированными макрофагами и АПК, индуцирует транскрипцию гена IFN- γ и потенцирует Th1 иммунный ответ. Он включает в своем семействе IL-23, IL-27, IL-35 и состоит из двух ковалентно связанных субъединиц IL-12p35 и IL-12p40, образующих IL-12p70. Субъединица p40 участвует в патогенезе БА [10, 11]. Продукция IFN- γ макрофагами под контролем IL-12 необходима для их самоактивации и активации близлежащих клеток. Активирующее воздействие IFN- γ на макрофаги

стимулирует пути процессинга и презентации антигена, индукцию цитозольных компонентов фагоцитарной NADPH-оксидазы и секрецию провоспалительных цитокинов [1, 9]. Благодаря этому IFN- γ участвует в прайминге респираторного взрыва, активируя синтез и высвобождение активных форм кислорода (АФК) и галогенов (АФГ), образующихся в фагоцитах при взаимодействии лизосомной миелопероксидазы (МПО) с пероксидом водорода [9, 12].

Th1 и Th2 иммунные реакции детерминируют не только M1 и M2 макрофаги, но и бронхиальный эпителий, отвечающий на активацию вирусами продукцией CXCL2, CXCL8, IL-12 и CCL20, что стимулирует локальный синтез IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18, IL-36 и TNF- α (эпителиальный ответ типа 1), а на активацию аллергенами – продукцией TSLP, IL-31, CCL-26, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25 (эпителиальный ответ типа 2) [13]. Поэтому весьма актуально изучение функционального состояния макрофагов и эпителия бронхов астматиков, по-разному реагирующих на воздействие различных триггеров.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении цитокинового и пероксидазного профиля интерстициальных макрофагов бронхов и состояния бронхиального эпителия у больных БА с различной реакцией дыхательных путей на гиперосмолярный стимул.

Материал и методы

Наблюдательное клиническое исследование включало 70 больных неаллергической БА легкой и средней степени тяжести, неконтролируемого течения [14]. Критерии включения: возраст 18-65 лет, верифицированный клинический диагноз персистирующей БА [14], объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) более 70% должной величины, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, острые респираторные заболевания в течение предшествующих 4 недель.

Дизайн исследования предусматривал однократный контроль симптомов заболевания по вопроснику Asthma Control Test (ACT, баллы, Quality Metric Inc., 2002), спирометрию форсированного выдоха с определением параметров вентиляционной функции легких, оценкой реакции дыхательных путей (Δ ОФВ1, %) на бронхопровокационную пробу с ультразвуковой ингаляцией гипертонического (4,5%) раствора натрия хлорида (ИГР) [15], сбор и исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), индуцированной мокроты (ИМ). Процедуры тестирования и забора биологического материала были стандартизованы. Условия функционального тестирования соответствовали существующим международным и Российским протоколам.

Протокол проведения бронхопровокационной пробы включал две последовательные ингаляции, стандартизованные по объему, температуре и уровню pH ингалируемых растворов длительностью 3 минуты каждая при равномерном произвольном спокойном дыхании: при первой ингаляции использовали изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида (NaCl), при второй – 4,5% раствор NaCl. Проба ИГР проводилась под контролем спирометрии с оценкой параметров бронхиальной проходимости до и после выполненной провокации на 1 и 5 минутах. Падение ОФВ1 (Δ , %) после ингаляции 4,5% NaCl более чем на 10% от исходной величины служило критерием гиперосмотической гиперреактивности дыхательных путей [15].

Сбор ИМ проводили в первую половину дня с анализом не позднее 2 часов после получения. Индукцию мокроты осуществляли с помощью ингаляции 3-, 4- и 5%-го раствора NaCl сеансами по 7 минут под постоянным контролем ОФВ1 [15, 16]. Цитологические мазки подготавливали стандартным методом: высушивали в воздушной среде термостата ТМ-2 (5-10 мин., 37°C), далее последовательно проводили в течение 10 мин. фиксацию в парах 40%-го раствора формалина, окраску 4-5%-м водным красителем Романовского-Гимза при pH 6,8. Микропрепараты оценивали с помощью светооптической иммерсионной микроскопии, подсчитывая не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Полученное число клеток отражали в процентах [15, 17]. Для оценки целостности клеток бронхиального эпителия использовали шкалу степени деструкции и интенсивности цитолиза: 0 – нормальная структура; 1 – частичное (не более 1/2) деструктивное повреждение цитоплазмы, нормальная структура ядра; 2 – значительная (более 1/2), но неполная деструкция цитоплазмы, частичное повреждение ядра; 3 – полная деструкция цитоплазмы, значительная деструкция ядра; 4 – полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра. Суммарный индекс деструкции клеток (ИДК) и индекс интенсивности цитолиза клеток (ИЦК) определяли по формулам: $ИДК = (n_1 + n_2 + n_3 + n_4) / 100$; $ИЦК = n_4 / (n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4)$ где 0, 1, 2, 3, 4 – номера классов деструкции; n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 – количество клеток соответствующего класса.

Совокупную активность МПО в азурофильных гранулах фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов) определяли цитохимически методом Грэхема-Кнолля [17] с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. По оптической плотности фермента в исследуемых клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях). Цифровую обработку изображений проводили с помощью программного обеспечения для микроденсиметрии Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac Biophotonics Image S (США).

Образцы КВВ собирали с помощью аппарата ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) [15] до и через 5 минут после окончания бронхопровокационной пробы ИГР. Сбор КВВ проводили в течение 20 мин. при произвольном спокойном дыхании ртом, предварительно ополоснув двукратно ротовую полость дистиллированной водой. Носовой зажим использовался для исключения вентиляции воздуха носом. Пары из выдыхаемого воздуха конденсировались в охлаждающей камере при температуре -20°C. После сбора и разморозки КВВ аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80°C до момента анализа. Измерение концентрации IL-12 и IL-13 в КВВ (пг/мл) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на полуавтоматическом ИФ анализаторе Multiskan Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора «Bender Med Systems» (Австрия) с моноклональными антителами к интерлейкинам, сорбированными на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, согласно протоколу производителя.

Исследование было выполнено в соответствии с нормами Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международными этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), одобрено локальным комитетом Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания по биомедицинской этике.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для межгрупповых сравнений при нормальном типе распределения использовали непарный критерий t (Стьюдента), при негауссовом распределении – критерий Манна-Уитни. Для парных сравнений изменений показателей в динамике до и после проведения бронхопровокационной пробы использовали критерий Уилкоксона.

Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ в выборках с нормальным распределением, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное (среднеквадратическое) отклонение, а также в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)) в случаях распределений, отличных от нормального. С целью определения степени связи между 2 случайными величинами использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. В качестве критического уровня значимости принимали значение р менее 0,05.

Результаты и обсуждение

По данным спирометрии, после аэрозоля солевого раствора величина Δ ОФВ1 варьировала в пределах $-5(-10,5; 0,01)\%$ с максимальным снижением показателя до $-63,8\%$. Дальнейшее распределение больных в группы осуществлялось по наличию или отсутствию реакции дыхательных путей (Δ ОФВ1) на ингаляцию $4,5\%$ NaCl: в 1 группу ($n=25$) вошли лица с гиперреактивностью на гиперосмолярный стимул, во 2 группу ($n=45$) – с отсутствием гиперреактивности (Δ ОФВ1 $-14(-26; 11)$ и $-3,4(-5,8; 1,4)\%$, соответственно $p<0,001$). Больные обеих групп не имели отличий по возрасту ($39,5(28; 45)$ и $39(31; 46)$ лет, $p=0,324$), уровню контроля над заболеванием (АСТ $14(11;16)$ и $14(11,5;17)$ баллов, $p=0,440$), ОФВ1 ($88,3\pm 16,0$ и $92,3\pm 18,8\%$ долж., $p=0,262$), ОФВ1/ЖЕЛ ($69,7\pm 9,0$ и $73,4\pm 8,1$, $p=0,171$). В то же время у лиц 1 группы регистрировалось более низкое значение показателя СОС25-75, характеризующего проходимость мелких бронхов ($55,7(39,2; 69,0)$ и $66,1(47,4; 88,8)$), соответственно $p=0,023$.

Всем больным перед индукцией мокроты осуществлялось введение аэрозоля β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол 400 мг) и через 15 минут последовательно выполнялись ингаляции 3, 4 и 5-ми растворами хлорида натрия под контролем ОФВ1. Как видно из табл. 1, больные 1 группы более активно реагировали на ингаляцию β_2 -агониста и солевых растворов при сборе ИМ. Удовлетворительные образцы мокроты были получены у 15 человек 1 группы и 25 больных 2 группы, остальные пациенты эффективно не продуцировали мокроту.

Содержание нейтрофилов и эозинофилов в мокроте у пациентов исследуемых групп достоверно не различалось, тогда как количество макрофагов у лиц 1 группы было более низким, чем у лиц 2 группы (рис. 1). Значения СЦК МПО, ИДК и ИЦК бронхиального эпителия (рис. 1, табл. 2) были более высокими у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на пробу ИГР относительно лиц, не реагировавших на стимул. Эпителиальных клеток с неповрежденной структурой (0 класс деструкции) в 1 группе насчитывалось существенно меньше, а клеток эпителия

с тотальным повреждением ядра и цитоплазмы (4 класс деструкции) больше, чем во 2 группе (табл. 2). Отличий в содержании эпителиальных клеток 1, 2 и 3 классов деструкции в микропрепаратах ИМ пациентов 1 и 2 групп не регистрировалось (табл. 2). В обеих группах отмечена тесная корреляция между количеством макрофагов и нейтрофилов мокроты ($R_s=-0,67$; $p=0,006$ и $R_s=-0,69$; $p=0,004$). Кроме того, у больных 1 группы содержание макрофагов в мокроте имело обратную связь с СЦК МПО ($R_s=-0,79$; $p=0,007$).

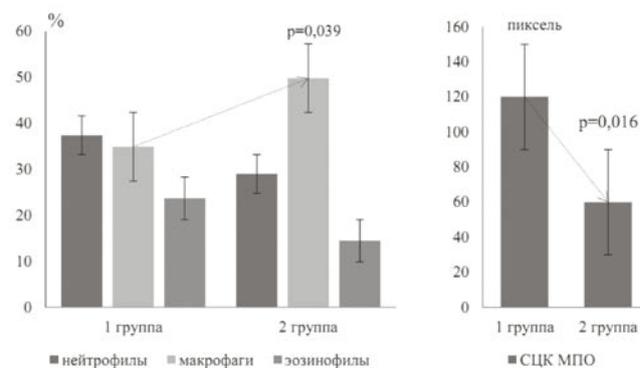


Рисунок 1. Клеточный состав (а) и активность миелопероксидазы (б) в макрофагах и нейтрофилах индуцированной мокроты.

Figure 1. Cellular composition (a) and myeloperoxidase activity (b) in macrophages and neutrophils of induced sputum.

Нами не обнаружено значимых межгрупповых различий содержания интерлейкинов 12 и 13 в КВВ как до, так и после бронхопровокационного тестирования (рис. 2). Тем не менее в обеих группах концентрация ИЛ-12 после проведения пробы ИГР снижалась, причем более значимые изменения регистрировались в 1 группе, в которой наблюдалась статистически значимая связь средней силы между ИЛ-12 и СОС25-75 перед бронхопровокацией ($R_s=0,53$; $p=0,042$). В этой же группе регистрировалось снижение содержания ИЛ-13 в КВВ после ингаляции гипертонического раствора, тогда как во 2 группе значения показателя значимо не отличались от исходной величины (рис. 2).

Таблица 1

Изменение ОФВ1 в процессе сбора индуцированной мокроты

Table 1

FEV1 change during induced sputum collection

Параметр	1 группа	2 группа	p
Δ ОФВ1бп, %	17,0(9,9; 23,4)	4,95(3,2; 11,1)	0,003
Δ ОФВ1 им, %	-1,90(-9,84; 3,45)	0,20(-3,50; 4,19)	0,080

Примечание: Δ ОФВ1бп - изменение ОФВ1 после введения сальбутамола; Δ ОФВ1 им – изменение ОФВ1 после сбора индуцированной мокроты; p – здесь и далее значимость различий между 1 и 2 группой.

Note: Δ ОФВ1бп – the change in FEV1 after salbutamol introduction; Δ ОФВ1им – the change in FEV1 after collection of induced sputum; p – hereinafter: the significance of differences between groups 1 and 2.

Структурная целостность клеток бронхиального эпителия в индуцированной мокроте

Table 2

Structural integrity of bronchial epithelial cells in induced sputum

Параметр	1 группа	2 группа	p
ИДК эпителия усл. ед.	0,50(0,44; 0,68)	0,39(0,35; 0,50)	0,048
ИЦК эпителия, усл. ед.	0,44(0,39; 0,60)	0,30(0,25; 0,35)	0,007
0 класс деструкции, %	50(32; 55)	61(50; 70)	0,047
1 класс деструкции, %	6,5(2; 10)	4,5(4; 10)	0,730
2 класс деструкции, %	2,5(0,1; 3)	1,0(0,1; 1,0)	0,401
3 класс деструкции, %	0,1(0,1; 0,1)	0,1(0,1; 0,1)	0,103
4 класс деструкции, %	40(39; 50)	30(25; 35)	0,007

Количество IL-13 во 2 группе после пробы коррелировало с числом макрофагов в мокроте ($R_s=0,70$; $p=0,043$). Более высокому исходному содержанию макрофагов соответствовали меньшие изменения IL-13 после провокации.

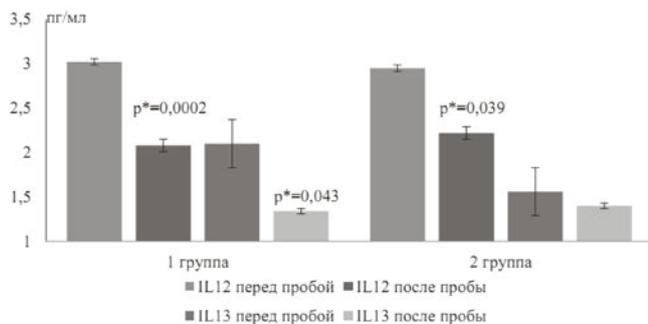


Рисунок 2. Концентрации IL-13 и IL-12 в конденсате выдыхаемого воздуха до и после бронхопровокационной пробы.

Примечание: p^* – статистическая значимость различий показателей до и после пробы ИГР (критерий Уилкоксона).

Figure 2. Concentrations of IL-13 and IL-12 in exhaled breath condensate before and after bronchoprovocation test.

Note: p^* – statistical significance of differences in the parameters before and after the IHS test (Wilcoxon test).

Снижение содержания IL-12 и IL-13 после пробы ИГР в группе больных с гиперреактивностью на гипертонический раствор обусловлено усиленной утилизацией интерлейкинов, свидетельствующей об участии в бронхоспазме как Th2, так и Th1 цитокинов. В то же время снижение концентрации IL-12 в дыхательных путях у этих больных происходило интенсивнее регистрируемых изменений IL-13, что предполагало инертность иммунного ответа Th2 и большую подвижность Th1, чья экспрессия регулируется IL-12 и IFN- γ , индуцированным IL-12. Наблюдаемое во 2 группе расхождение IL-12, скорее всего, было вызвано участием цитокина в эскалации бронхиально-

го воспаления, лежащего в основе БА, поскольку обе группы характеризовались неконтролируемым течением болезни.

К сигналам, ингибирующими продукцию IFN- γ , в первую очередь относят IL-4, подавляющий IFN- γ -зависимую активацию эффекторных функций макрофагов, а также IL-5, IL-10, IL-13 [1, 9]. Отсутствие во 2 группе после пробы ИГР роста или снижения концентрации IL-13 служило проявлением иммунного ответа Th2, реализуемого при помощи активируемого IL-13 сигнального пути с участием STAT6 [2, 4], индукции экспрессии фактора транскрипции Th2 GATA-3, который активирует секрецию Th2 цитокинов, ингибирует специфичные факторы транскрипции Th1 типа, обуславливая аллергическое воспаление, гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей [18]. Если поддержанию стабильного уровня IL-13 в дыхательных путях больных без гиперреактивности на ИГР сопутствовало возможное снижение уровня продукции IFN- γ , то мобилизация IL-12 в дыхательных путях больных с осмотической гиперреактивностью приводила к активации IFN- γ . Следует отметить, что молекулярные механизмы, регулирующие развитие Th1, объединяются связанными сигнальными путями IL-12/STAT4 и IFN- γ /STAT1 (путь T-bet), активируемыми IL-12 и IFN- γ . Путь T-bet способен потенцировать сигналы активатора транскрипции Th1 STAT4 в генерации Th1, блокируя супрессирующее влияние GATA-3 на STAT4 и подавляя дифференцировку Th2 [19].

Th1 ответ, развивающийся в дыхательных путях пациентов 1 группы под воздействием гиперосмолярного стимула и стимулирующий поляризацию макрофагов по M1 типу, ассоциировался с высоким уровнем пероксидазной активности фагоцитов, на что указывали более высокие, чем во 2 группе, значения СЦК МПО, что подтверждали корреляционные взаимосвязи. Повышенное содержание и активность МПО у лиц с гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей свидетельствовало об активизации

респираторного взрыва, увеличении образования свободных радикалов и АФК, усилении функционирования чрезвычайно токсичной системы «H₂O₂–МПО–галогены/АФГ». Высокая активность фагоцитарной МПО у больных 1 группы была обусловлена не только активностью фермента в нейтрофилах, но и пероксидазной функцией макрофагов, продуцирующих и накапливающих фермент в лизосомах, а затем секретирующих его в интерстиций бронхов при дегрануляции и цитолизе. Потеря дегранулирующими макрофагами лизосомных гранул, в которых депонировался и активировался фермент, сопровождалась лабильзацией мембран лизосом, что приводило к деструкции, фрагментации и лизису цитоплазмы, а затем и ядра клеток. С цитолизом было связано более низкое количество макрофагов в мокроте больных 1 группы по сравнению со 2 группой.

Имеющиеся в настоящее время представления свидетельствуют о формировании у больных астмой особого фенотипа активированного бронхиального эпителия с выраженными нарушениями структуры и десмо-эпителиальной барьерной функции дезинтеграцией, десквамацией, дисрегенерацией и метаплазией клеточного пласта, который стимулирует выработку факторов роста множества хемокинов и провоспалительных цитокинов и дальнейшее ремоделирование дыхательных путей [6, 7, 20]. Поэтому вполне объясним высокий уровень эпителиоцитов 4 класса деструкции, наблюдаемый в мокроте больных с гиперреактивностью на гиперосмолярный триггер как свидетельство повышенной агрессии воспалительных медиаторов по отношению к эпителию. Воспалительная альтерация и высокая деструктивно-цитолитическая активность эпителия дыхательных путей в ответ на гиперосмолярный стимул у этих больных связаны с высвобождением IL-12, активацией кислородного взрыва и пероксидазной функции макрофагов, увеличением выброса во внеклеточную среду АФГ, АФК и других продуктов оксидативного/галогенирующего стресса.

Повреждение, развивающееся вследствие активации респираторного взрыва и IFN- γ -индуцированной продукции АФК в фагоцитах, рассматривается в качестве одного из главных катализаторов деструкции и цитолиза эпителия при неаллергическом фенотипе БА, диагностированном в обеих группах. В морфофункциональном выражении неаллергический фенотип астмы предполагает аллергическое воспаление дыхательных путей «Th2 низкого» подтипа, которое отличается от аллергического воспаления «Th2 высокого» подтипа доминирующим профилем межклеточных сигнальных молекул [13]. В частности, при селективной трансгенной экспрессии рецептора координатора Th1 иммунного ответа IFN- γ на эпи-

тели дыхательных путей было показано, что IFN- γ противодействует аллергическому механизму развития БА, подавляя секрецию слизи и эозинофилию независимо от активации клеток Th2. В свою очередь, ингибирование GATA-3 вызывает увеличение уровня экспрессии T-bet и IFN- γ , что приводит к ослаблению аллергического фенотипа болезни [13].

Ввиду того, что в дыхательных путях больных 2 группы поддерживалась стабильная концентрация IL-13, направляющего иммунный ответ в сторону Th2 и секретируемого как M2a макрофагами, так и клетками бронхиального эпителия, поляризация последнего, скорее всего, происходила по Th2 фенотипу. Согласно данным ряда авторов, ассоциированный с CD4+Th2 фенотип бронхиального эпителия экспрессирует IL-13 совместно с IL-33, TSLP, CCL5 (Rantes), CCL7 (MCP-3), CCL17 (TARC), CCL22 [13,20,21]. Находящиеся в одном ряду с IL-13 хемокины CCL17 и CCL22 играют заметную роль в привлечении Th2-клеток путем связывания с рецептором CCR4, поскольку его активация является ключевым событием для специфической хемоаттракции Th2. Многофакторные аларминовые цитокины TSLP, IL-25 и IL-33, секретируемые бронхиальным эпителием в ответ на стрессорные повреждения, стимулируют дифференцировку Т-хелперов в сторону фенотипа Th2. Эффективно продуцируя TSLP, эпителий создает локальную микросреду, поддерживающую Th2-поляризованное воспаление в паренхиме бронхов [13].

Стабильное содержание IL-13 в дыхательных путях, не реагирующих на гиперосмолярный стимул, может быть расценено в пользу большей значимости аллергического звена в развитии воспаления у больных 2 группы по сравнению с механизмом воспаления у пациентов 1 группы. Обнаруженное в 1 группе функциональное состояние бронхиального эпителия, характеризующееся выраженной деструкцией, тотальным разрушением и цитолизом клеток, по-видимому, в меньшей степени связано с секрецией IL-33, чем во 2 группе, так как высвобождение иммунологически активного полноразмерного IL-33 (IL-33FL) из эпителиальных клеток опосредовано не клеточным некрозом, а пуринергической рецептор-зависимой передачей сигнала или DUOX1-зависимой активацией сигнального пути EGFR в эпителии, активированном аллергенами или вирусами [20]. Продукция IL-33 в бронхиальном эпителии больных 2 группы могла быть обусловлена более сохранной, чем в 1 группе, структурной организацией эпителиального пласта, большим содержанием клеток нормального строения и меньшим количеством клеток с полным распадом цитоплазмы и ядра.

Заключение

Таким образом, у больных БА, не реагирующих на ингаляцию гипертонического раствора, наблюдается более низкая пероксидазная активность интерстициальных макрофагов, перепрограммируемых в М2 и экспрессирующих IL-13, с менее значимыми деструктивно-цитолитическими изменениями бронхиального эпителия, активируемого по Th2 фенотипу. Появление гиперосмотической гиперреактивности дыхательных путей при БА сопряжено с продукцией и расходом IL-12, поляризацией макрофагов в фенотип М1, активацией фагоцитарного респираторного взрыва, сопровождающегося усилением продукции и экзоцитоза МПО, эскалацией воспаления, агрессивным влиянием оксидантов на эпителиальный покров, выраженной деструкцией и цитолизом эпителиальных клеток и более значимыми нарушениями проходимости мелких бронхов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук Пироговой Наталье Алексеевне за консультации при подготовке рукописи.

Литература / References

1. Chen W, Chen S, Yan C, Zhang Y, Zhang R, Chen M, Zhong S, Fan W, Zhu S, Zhang D, Lu X, Zhang J, Huang Y, Zhu L, Li X, Lv D, Fu Y, Iv H, Ling Z, Ma L, Jiang H, Long G, Zhu J, Wu D, Wu B, Sun B. Allergen protease-activated stress granule assembly and gasdermin D fragmentation control interleukin-33 secretion. *Nature Immunology*. 2022;23(7):1021-30. DOI: 10.1038/s41590-022-01255-6
2. Хаитов МР, Гайсина АР, Шиловский ИП, Смирнов ВВ, Раменская ГВ, Никонова АА, Хаитов РМ. Роль интерлейкина 33 в патогенезе бронхиальной астмы. Новые экспериментальные данные (Обзор). *Биохимия*. 2018;83(1):19-33. [Khaitov MR, Gaisina AR, Shilovskiy IP, Smirnov VV, Nikonova AA, Khaitov RM, Ramenskaia GV. The role of interleukin-33 in pathogenesis of bronchial asthma. New experimental data. *Biochemistry* (Moscow). 2018;83(1):13-25. (In Russian)] DOI: 10.1134/S0006297918010029
3. Abdelaziz MH, Abdelwahab SF, Wan J, Cai W, Huixuan W, Jianjun C, Kumar KD, Vasudevan A, Sadek A, Su Z, Wang S, Xu H. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma. *Journal of Translational Medicine*. 2020;(18):58. DOI: 10.1186/s12967-020-02251-w
4. Gopallawa I, Dehinwal R, Bhatia V, Gujar V, Chirmule N. A four-part guide to lung immunology: Invasion, inflammation, immunity, and intervention. *Frontiers in Immunology*. 2023;(14):1119564. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1119564
5. Arora S, Deva K, Agarwal B, Dasc P, Syed MA. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. 2018; (223): 383-96. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.001
6. van den Bosch WB, James AL, Tiddens HAWM. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. *European Respiratory Review*. 2021; 30(159): 200186. DOI: 10.1183/16000617.0186-2020
7. Arora P, Ansari SH. Role of various mediators in inflammation of asthmatic airways. *Asthma - Biological Evidences*. *IntechOpen*; 2019. Accessed August 07, 2023. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84357>
8. Wang L, Yuan X, Li Z, Zhi F. The role of macrophage autophagy in asthma: A novel therapeutic strategy. *Mediators of Inflammation*. 2023;(2023):7529685. DOI: 10.1155/2023/7529685
9. Пирогов АВ, Приходько АГ, Пирогова НА, Перельман ЮМ. Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):143-152. [Pirogov AV, Prikhodko AG, Pirogova NA, Perelman JM. Clinical and pathogenetic aspects of neutrophilic bronchial inflammation in asthma patients with cold-induced airway hyperresponsiveness (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):143-152. (In Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-143-152
10. Guo Y, Cao W, Zhu Y. Immunoregulatory functions of the IL-12 family of cytokines in antiviral systems. *Viruses*. 2019;11(9):72. DOI: 10.3390/v11090772
11. Floss DM, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23-close relatives with structural homologies but distinct immunological functions. *Cells*. 2020;9(10):2184. DOI: 10.3390/cells9102184
12. Панасенко ОМ, Горудко ИВ, Соколов АВ. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах. *Успехи биологической химии*. 2013; (53): 195-244. [Panasenko OM, Gorudko IV, Sokolov AV. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2013;(53):195-244. (In Russian)] DOI: 10.1134/S0006297913130075
13. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma p *Frontiers in Immunology*. 2020;(11):761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
15. Перельман ЮМ, Наумов Д.Е., Приходько АГ, Колосов ВП. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: *Дальнаука*; 2016. 240 с. [Perelman JM, Naumov DE, Prikhod'ko AG, Kolosov VP. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: *Dal'nauka*; 2016. 240 p. (In Russian)].
16. Dragonieri S, Bikov A, Capuano A, Scarlata S, Carpagnano GE. Methodological aspects of induced sputum. *Advances in Respiratory Medicine*. 2023;91(5):397-406. DOI: 10.3390/arm91050031
17. Хейхоу ФГДж, Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. Москва: *Медицина*; 1983. 318 с. [Hauhoe FGJ, Quagliano D. Hematologic cytochemistry. M.: *Meditina*; 1983. 318 p. (In Russian)].
18. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2020;(11):761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761
19. Hertweck A, Vila de Mucha M, Barber PR, Dagil R, Porter H, Ramos A, Lord GM, Jenner RG. The TH1 cell lineage-determining transcription factor T-bet suppresses TH2 gene expression by redistributing GATA3 away from TH2 genes. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(8):4557-4573. DOI: 10.1093/nar/gkac258
20. Calvén J, Ax E, Rådinger M. The airway epithelium – a central player in asthma pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):29.8907. DOI: 10.3390/ijms21238907
21. Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma. *Advances in Immunology*. 2019; (142):1-34. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.05.001

Сведения об авторах

Пирогов Алексей Борисович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; адрес: Российская Федерация, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 2; тел.: +7(4162)772801; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Приходько Анна Григорьевна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; адрес: Российская Федерация, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: +7(4162)772801; e-mail: prih-anya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Перельман Юлий Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; адрес: Российская Федерация, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: +7(962)2857017; e-mail: jperelman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Author information

Aleksey B. Pirogov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory for Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and

Pathology of Respiration; Address: 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675000; Phone: +7(4162)772801; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Anna G. Prihodko, Dr.Med.Sci., Chief Researcher, Laboratory for Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Address: 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675000; Phone: +7(4162)772801; e-mail: prih-anya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Juliy M. Perelman, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr.Med. Sci., Professor, Head of the Laboratory for Functional Research of Respiratory System Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Address: 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675000; Phone: +7(4162)772801; e-mail: jperelman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Дата поступления: 20.06.2023

Дата рецензирования: 30.11.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 20 June 2023

Revision Received 30 November 2023

Accepted 16 January 2024

© ЧУМОВАТОВ Н. В., САХАРОВА Г. М., АНТОНОВ Н. С., ЧЕРНЫХ Н. А., ЭРГЕШОВ А. Э.

УДК 61-616.9

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-72-80

Нарушение бронхиальной проходимости при туберкулёзе легких и курении табака

Н. В. Чумоватов¹, Г. М. Сахарова^{1,2}, Н. С. Антонов^{1,2}, Н. А. Черных¹, А. Э. Эргешов¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

²Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва 127254, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние табакокурения и туберкулеза легких на развитие нарушений бронхиальной проходимости.

Материал и методы. В группу исследования включены 56 пациентов с туберкулёзом легких. В группу 1 вошло 23 пациента, которые отказались от табакокурения и наряду с противотуберкулезной химиотерапией получали лечение никотиновой зависимости. В группу 2 – 20 пациентов, которые продолжали курить табак и получали только противотуберкулезную химиотерапию. В группу 3 – 13 пациентов, которые никогда не курили и получали только противотуберкулезную химиотерапию.

Результаты. Результаты исследования показали высокую распространенность тяжелых форм туберкулезного процесса среди курильщиков. Во всех группах исследования отмечалось наличие гиперреактивности бронхов разной степени выраженности. На фоне проводимого специфического лечения и отказа от табакокурения в группе 1 отмечалось купирование гиперреактивности бронхов к 4 месяцу. Среди некурящих также не отмечалось наличие гиперреактивности бронхов к 4 месяцу терапии. В группе пациентов, продолжающих курить табак, гиперреактивность бронхов сохранялась на прежнем уровне. Также в группе курильщиков, которые отказались от табакокурения, и в группе некурящих отмечается прирост основных показателей ФВД (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, Индекс Тиффно) к 4 месяцу лечения. В группе курильщиков, продолжающих курить табак, прироста данных показателей не было отмечено.

Заключение. Раннее выявление и лечение гиперреактивности бронхов, в том числе отказ от табакокурения среди курильщиков, позволит улучшить состояние бронхолегочной системы пациентов с туберкулезом и предотвратит в дальнейшем формирование бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: туберкулёз, табакокурение, гиперреактивность бронхов, бронхообструкция, пикфлоуметрия, функция внешнего дыхания.

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

Для цитирования: Чумоватов НВ, Сахарова ГМ, Антонов НС, Черных НА, Эргешов АЭ. Нарушение бронхиальной проходимости при туберкулезе легких и курении табака. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):72-80. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-72-80

Impairment of bronchial patency in pulmonary tuberculosis and tobacco smoking

N. V. Chumovатов¹, G. M. Sakharova^{1,2}, N. S. Antonov^{1,2}, N. A. Chernyh¹, A. E. Ergeshov¹

¹Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation

²Russian Research Institute of Health, Moscow 127254, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate the influence of tobacco smoking and pulmonary tuberculosis on development of bronchial patency disorders.

Material and methods. The study group included 56 patients with pulmonary tuberculosis. Group 1 included 23 patients who had stopped smoking and, along with tuberculosis chemotherapy, received treatment for nicotine addiction. Group 2 included 20 patients who continued to smoke tobacco and only received tuberculosis chemotherapy. Group 3 included 13 patients who had never smoked and only received tuberculosis chemotherapy.

Results. The results of the study have shown a high prevalence of severe forms of tuberculosis among smokers. In all study groups, the presence of bronchial hyperreactivity of varying degrees of severity was noted. Against the background of specific treatment and refusal of smoking in Group 1, relief of bronchial hyperreactivity by the 4th month was noted. Among non-smokers, the presence of bronchial hyperreactivity by the 4th month of therapy was also not noted. In the group of patients who continued to smoke tobacco, bronchial hyperreactivity remained at the same level. Also, in the group of smokers who had stopped smoking, and in the group of non-smokers, there was an increase in the main indicators of the respiratory function (FEV1%, FVC%, Tiffeneau Index) by the 4th month of treatment. In the group of smokers who continued to smoke tobacco, there was no increase in these indicators.

Conclusion. Early detection and treatment of bronchial hyperreactivity, including smoking cessation among smokers, will improve the condition of the bronchopulmonary system of patients with tuberculosis and prevent further development of bronchial obstruction.

Key words: tuberculosis, tobacco smoking, bronchial hyperreactivity, bronchial obstruction, peak flowmetry, respiratory function.

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

Citation: Chumovатов NV, Sakharova GM, Antonov NS, Chernyh NA, Ergeshov AE. Impairment of bronchial patency in pulmonary tuberculosis and tobacco smoking. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):72-80. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-72-80

Введение

Для адекватной работы бронхолегочной системы существует ряд механизмов, которые препятствуют попаданию микроорганизмов в бронхолегочную систему с частицами пыли, воды и т.д. и предотвращают развитие заболевания. Одним из важных механиз-

мов является легочный клиренс и включает в себя целый ряд физических и химических компонентов. Известно, что мукоцилиарный клиренс бронхов заключается в продукции бронхиального секрета и его передвижение ресничками мерцательного эпителия. При этом оба механизма представляют собой еди-

ную функциональную систему. Объём секреции слизи составляет у здоровых людей около 100 мл в день. Длительное влияние неблагоприятных этиологических факторов, таких как табакокурение и туберкулез легких, приводит к мукоцилиарной дисфункции и снижению легочного клиренса. Скорость мукоцилиарного транспорта уменьшается на 10 – 55%. Нарушение механизмов очищения бронхов приводит к развитию бронхиальной обструкции, возрастанию риска легочной инфекции и бактериальной колонизации [1]. В результате развивается гиперреактивность бронхов, предшествующая бронхообструктивным нарушениям и в дальнейшем возможному формированию Хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Стоит обратить внимание, что одной из главных причин возникновения бронхиальной гиперреактивности является постоянное поступление табачного дыма в организм. Доказано, что курение табака является ведущим фактором риска в развитии бронхообструктивного синдрома, ХОБЛ и туберкулеза легких. [2]. Связь между бронхиальной гиперреактивностью бронхов и ускоренным снижением легочной функции, которые являются важным компонентом развития ХОБЛ и инфекционных заболеваний бронхолегочной системы, показана во многих исследованиях [3,4]. В исследовании J. Zhao et al. показано, что курение табака значительно снижало функцию легких и способствовало формированию ХОБЛ [5].

Несмотря на значимость данного патологического механизма, ранней диагностике нарушений бронхиальной проходимости оказывается недостаточное внимание, особенно при наличии курения табака.

Раннее выявление этих нарушений у курящих людей осуществляется с помощью оценки функционального состояния легких, используя спирометрию и пикфлоуметрию.

Проблема раннего выявления нарушений бронхиальной проходимости становится актуальной еще и потому, что употребление табака во всем мире имеет широкое распространение. В Российской Федерации, несмотря на успешное внедрение антитабачной политики, распространенность табакокурения сохраняется на высоком уровне и, по данным Росстата за 2021 год, составляет 20,6%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время потребление табака является ведущей причиной (16%) всех смертей среди взрослого населения старше 30 лет [6]. В Российской Федерации ежегодно умирает около 400 тыс. человек от заболеваний, связанных с табакокурением [7]. Кроме этого, курение табака приводит к возникновению и более тяжелому течению многих бронхолегочных заболеваний, в том числе туберкулеза легких.

Большое количество исследований, проведенных во многих странах и в Российской Федерации, выявили взаимосвязь табакокурения и заболевания туберкулезом легких [8, 9, 10, 11]. При этом существуют результаты низкой эффективности лечения туберкулеза легких у курильщиков [12]. Имеются данные, что у курящих пациентов в 3,5 раза чаще наблюдается бактериовыделение, в 6,5 раз чаще встречаются распространенные формы туберкулезного процесса (более чем в 2-х сегментах легочной ткани), в 4,5 раза увеличивается вероятность формирования тяжелой клинической формы туберкулеза, а именно фибрино-кавернозного туберкулеза легких [13].

Также имеются данные, что состояние бронхиальной проходимости может влиять на течение и эффективность лечения туберкулеза. Однако этот вопрос, в том числе у курящих пациентов, до настоящего времени недостаточно изучен. В связи с этим данное исследование посвящено изучению таких нарушений бронхиальной проходимости, как гиперреактивность бронхов и бронхиальная обструкция, наиболее часто развивающихся при курении табака у курящих и не курящих пациентов с туберкулезом легких.

Цель исследования

Оценить влияние табакокурения и туберкулеза легких на развитие нарушений бронхиальной проходимости.

Материал и методы

Проведен проспективный анализ пациентов с туберкулезом легких, которые находились на стационарном лечении в 1 и 3 терапевтическом отделении ФГБНУ ЦНИИТ. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18 лет и старше, активно курящие и некурящие в настоящее время пациенты, подтвержденный диагноз туберкулеза легких. Критериями исключения являлись: наличие бронхиальной астмы, ХОБЛ и онкологических заболеваний, неподтвержденный диагноз туберкулеза легких, употребление табака ранее в анамнезе (бывшие курильщики).

Проанализирована половая и возрастная структура группы исследования. Клинические формы туберкулеза легких оценивались согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2022 г. [14]. Распространенность специфического процесса оценивалась по количеству пораженных сегментов, вовлеченных в патологический процесс.

Среди курящих пациентов проводился анализ статуса курения, который включал оценку длительности курения, количество выкуриваемых сигарет в день с расчётом индекса курящего человека (ИК) по формуле: (количество сигарет в сутки x общий стаж курения (годы))/20. Степень никотиновой зависи-

мости оценивалась с помощью теста Фагерстрема, выявлялось наличие симптомов отмены с помощью индивидуального опросника.

Для оценки наличия нарушений бронхиальной проходимости нами выбраны два легко используемых в клинической практике метода обследования: пикфлоуметрия и спирометрия. Во всех группах исследования функция внешнего дыхания оценивалась при поступлении и в динамике через 1, 2 и 4 месяца по следующим показателям: ФЖЕЛ%, ОФВ1% с расчетом модифицированного Индекса Тиффно (FEV1/FVC). В соответствии с рекомендациями Европейского Респираторного Общества [15] для оценки тяжести бронхиальной обструкции использовалась степень отклонения ОФВ1% от должного значения:

- Легкая степень – ОФВ1 80 > 70% от должного;
- Умеренная степень – ОФВ1 60-69%;
- Средняя степень – ОФВ1 50-59%;
- Тяжелая степень – ОФВ1 35-49%;
- Крайне тяжелая – ОФВ1 < 35%;

Оценка гиперреактивности бронхов проводилась с помощью недельного мониторинга пикфлоуметрии, для определения которой рассчитывался показатель суточных колебаний ПСВ (К):

$$K = ((\max \text{ ПСВ} - \min \text{ ПСВ}) / \max \text{ ПСВ}) \times 100,$$

где max ПСВ – максимальное значение пиковой скорости выдоха за неделю;

min ПСВ – минимальное значение пиковой скорости выдоха за неделю;

Для оценки степени выраженности бронхиальной гиперреактивности использовались следующие критерии:

- К < 10 – норма;
- К 10-14 – незначительная степень;
- К 15-24 – умеренная степень;
- К > 25 – значительная степень;

Всем пациентам проводилась противотуберкулезная терапия с учётом данных лекарственной устойчивости возбудителя, индивидуальной непереносимости противотуберкулезных препаратов и наличия сопутствующих заболеваний. Среди курящих пациентов, которые выразили желание отказаться от табака в комплексном лечении основного заболевания, назначалась никотинзаместительная

терапия (НЗТ) с учётом степени никотиновой зависимости.

Всего в группу исследования вошли 56 пациентов, которые были разделены на три группы в зависимости от статуса курения. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в группу 1 вошло 23 пациента, которые отказались от табакокурения и наряду с противотуберкулезной химиотерапией получали лечение никотиновой зависимости. В группу 2 – 20 пациентов, которые продолжали курить табак и получали только противотуберкулезную химиотерапию. В группу 3 – 13 пациентов, которые никогда не курили и получали только противотуберкулезную химиотерапию.

Для качественного описания данных рассчитывалось относительное доленое выражение числа пациентов с определенными характеристиками от общего числа пациентов. Для количественных показателей в каждой группе исследования рассчитывались их медианы. Динамика изменения показателей в группах в процессе лечения оценивалась с помощью построения линейных трендов с вычислением коэффициента наклона тренда и уровня аппроксимации R2. Статистическая значимость различия показателей между группами в процессе лечения оценивалась в динамике через 1, 2, 3 и 4 месяца с помощью критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок, а внутри групп – с помощью непараметрического критерия знаков. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 13. Статистическая значимость принималась при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Всего в группу исследования вошли 56 пациентов, из которых 43 являлись курильщиками и 13 – никогда некурящими. В половой структуре среди курящих наблюдалось преобладание мужчин – 30 человек (69,7%), женщины составили 13 человек (31,3%). Средний возраст мужчин составил – 39,8 лет, средний возраст женщин – 34,7 лет. Распространенные формы туберкулезного процесса наблюдались у 37 человек (86%), ограниченные формы – 6 человек (14%). В структуре клинических форм туберкулеза легких наблюдалось преобладание фиброзно – кавернозного туберкулеза – 16 человек (37,3%) и инфильтративного туберкулеза легких – 15 человек (34,9%). Туберкуле-

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от отношения к табакокурению

Table 1

Distribution of patients into groups depending on the relation to smoking

	Курильщики, бросившие курить Группа 1	Продолжающие курить Группа 2	Некурящие Группа 3
n=56	23 человека	20 человек	13 человек

мы легких установлены у 7 человек (16,3%), диссеминированный туберкулез легких – 3 человека (6,9%), очаговый и цирротический туберкулез легких – по 1 человеку соответственно (2,3%).

В группе некурящих отмечалось преобладание женщин – 11 человек (84,6%), мужчины – 2 человека (15,4%). Средний возраст женщин составил 42,3 года, средний возраст мужчин – 31,5 лет. Распространенные формы туберкулезного процесса наблюдались у 10 человек (76,9%), ограниченные формы – 3 человека (23,1%). В структуре клинических форм туберкулеза легких отмечалось преобладание инфильтративного туберкулеза легких – 7 человек (53,8%), туберкулемы легких встречались у 4 человек (30,7%). Также был установлен фиброзно – кавернозный туберкулез и цирротический туберкулез легких по 1 человеку соответственно (7,7%).

Оценка статуса курения и лечение никотиновой зависимости

Среднее значение индекса курящего человека составило 15,2, что свидетельствует о высоком потреблении табака в данной группе. При оценке степени никотиновой зависимости очень слабая степень установлена у 6 человек, слабая – 9 человек, средняя – 12 человек, высокая – 16 человек. Наличие симптомов отмены (раздражительность, возбудимость, нервозность) установлено у 25 человек. С учётом наличия мотивации у пациентов к отказу от табакокурения, лечение никотиновой зависимости проводилось у 23 человек, 20 пациентов продолжали употреблять табак.

Мотивированным пациентам для лечения никотиновой зависимости проводилось назначение никотинсодержащих препаратов в дозе, зависящей от степени никотиновой зависимости при полном отказе от табакокурения с первого дня лечения. Продолжительность лечения составляла 12 недель с постепенным снижением дозы лекарственного препарата по двум схемам: с помощью никотинсодер-

жащего трансдермального пластыря (10 мг/16 ч, 15 мг/16 ч, 25 мг/16 ч) и жевательных резинок (2 мг).

Схема 1 включала 3 этапа: 1 этап – пластырь 25 мг – 4 недели, жевательная резинка 2 мг – 5-6 раз в сутки 4 недели; 2 этап – пластырь 15 мг – 4 недели, жевательная резинка 2 мг по необходимости; 3 этап – пластырь 10 мг – 4 недели, жевательная резинка 2 мг по необходимости. Схема 2 включала 2 этапа: 1 этап – пластырь 15 мг – 4-8 недели, жевательная резинка 3-5 раз в сутки; 2 этап – пластырь 10 мг – 4-8 недели, жевательная резинка 2 мг по необходимости.

Оценка наличия гиперреактивности бронхов с помощью пикфлоуметрии

Во всех группах исследования в течение 3 месяцев проводилось ежедневное мониторинговое утренняя и вечерняя значения ПСВ, которые пациент самостоятельно измерял с помощью пикфлоуметра с последующим расчетом коэффициента К.

Результаты оценки пикфлоуметрии в течение 4 месяцев лечения во всех группах представлены на рис. 1, 2 и 3.

Как видно из рис. 1, в группе 1 при поступлении медианное значение коэффициента К составляло 13, что наряду с резкими падениями значения К (утренние провалы) является признаком наличия гиперреактивности бронхов. В процессе лечения туберкулеза с отказом от курения табака наблюдалось последовательное снижение медианного значения коэффициента К, которое к 4 месяцу терапии снизилось до 8,5. Полученные данные свидетельствуют, что активный туберкулезный процесс и курение табака приводит к развитию гиперреактивности бронхов, которая купируется в процессе лечения.

Как видно из рис. 2, в группе 2 медианное значение коэффициента К составляло 12,5, что является признаком гиперреактивности бронхов незначительной степени. В процессе лечения туберкулезного процесса на фоне продолжения курения табака

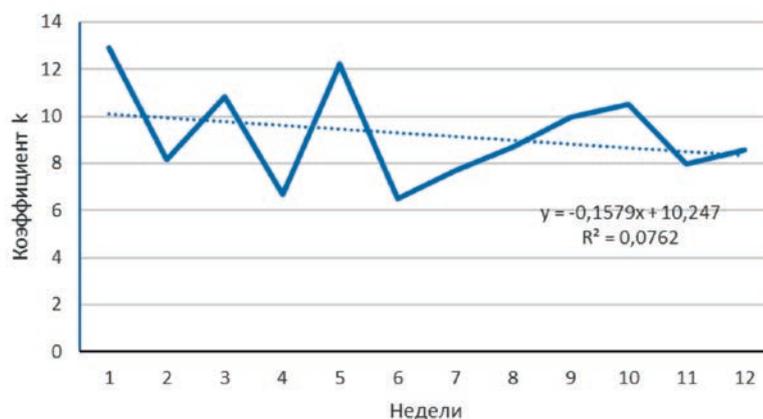


Рисунок 1. Динамика коэффициента К в группе 1.
Figure 1. Dynamics of the K-ratio in Group 1.

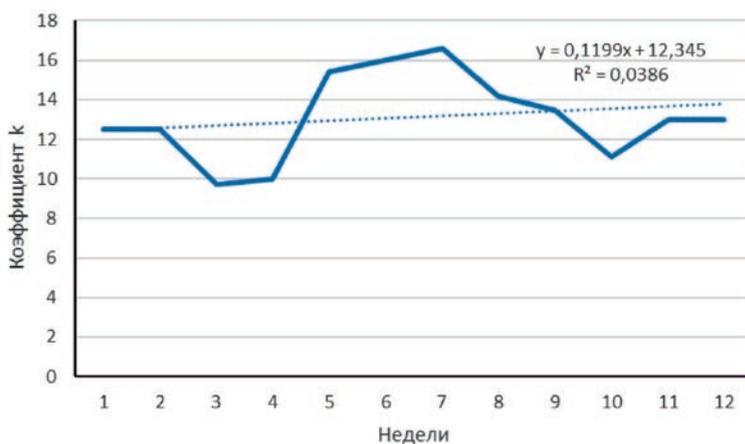


Рисунок 2. Динамика коэффициента К в группе 2.
Figure 2. Dynamics of the K-ratio in Group 2.

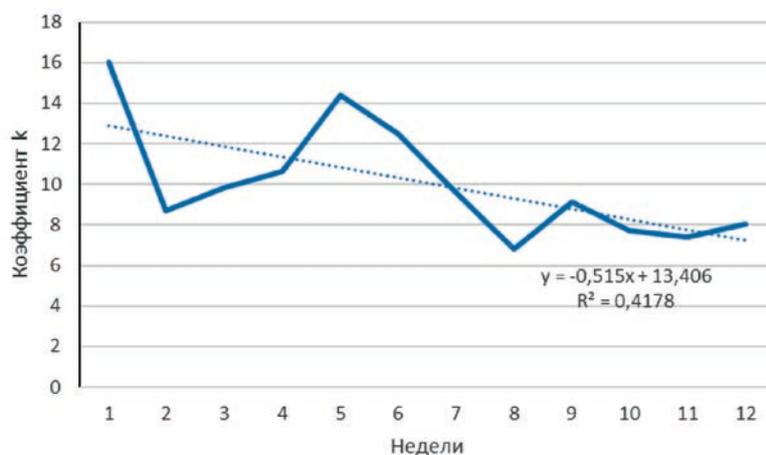


Рисунок 3. Динамика коэффициента К в группе 3.
Figure 3. Dynamics of the K-ratio in Group 3.

медианное значение К сохранялось на высоком уровне. Полученные данные свидетельствуют о сильном влиянии курение табака на развитие и течение гиперреактивности бронхов, несмотря на проводимую специфическую терапию туберкулезной инфекции.

Как видно из рис. 3, среди никогда некурящих пациентов при поступлении медианное значение коэффициента К составляло 16 и наблюдались «утренние провалы» (выраженные колебания коэффициента К) его значений, что свидетельствует о наличии гиперреактивности бронхов. В процессе лечения туберкулезного процесса наблюдалось последовательное снижение коэффициента К, которое к 4 месяцам лечения составило 8.

Динамика коэффициента К по всем группам при поступлении (1 неделя) и при завершении лечения (12 неделя) представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, во всех группах при поступлении была выявлена гиперреактивность бронхов. Через 12 недель проводимого лечения туберкулез-

ной инфекции и отказа от табакокурения в группе 1 и группе 3 значение коэффициента К нормализовалось. В группе 2 среди пациентов, продолжающих употреблять табак, значение коэффициента К сохранялось без изменения.

Сравнительный анализ различий между группами с помощью метода Манна-Уитни подтвердил статистическую значимость выявленных различий: в группе 1 и в группе 2 при проведении мониторинга пикфлоуметрии в течение 1 недели от начала лечения статистической значимости не было получено, $p=0,47$. Через 12 недель мониторинга пикфлоуметрии положительный тренд по снижению гиперреактивности бронхов наблюдался в 1 и 3 группах, а в группе 2 гиперреактивность бронхов сохранялась на прежнем уровне. Состояние гиперреактивности бронхов, по данным пикфлоуметрии, у пациентов 1 и 3 групп к концу лечения достигло одинакового состояния и статистически значимо не различалось ($p=0,390$).

Динамика коэффициента К во всех группах

Table 2

Dynamics of the K-ratio in all groups

	1 неделя Медиана (25%, 75%)	12 неделя Медиана (25%, 75%)	Статистическая значимость
Группа 1	13 (9,8, 18,9)	8,5 (4,1, 13,4)	p=0,044171
Группа 2	12,5 (11,1, 25,0)	13 (10,7, 19,7)	p=0,627626
Группа 3	16 (9,6, 20,5)	8 (7,4, 9,4)	p=0,026500

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сильном влиянии как табакокурения, так и туберкулезной инфекции на возникновение гиперреактивности бронхов. Это подтверждается также тем, что на фоне проводимого специфического лечения и отказа от табакокурения бронхиальная гиперреактивность снижается в динамике и к 4 месяцу лечения полностью нивелируется.

Оценка бронхообструктивных нарушений в динамике с помощью проведения ежемесячной спирометрии

Для оценки функционального состояния легких (ФВД) всем пациентам исследовательской группы ежемесячно проводилась спирометрия (метод форсированного выдоха) с расчетом показателей ОФВ1, ФЖЕЛ и модифицированный Индекс Тиффно (МИТ). В анализ были включены процентные соотношения этих показателей к их должным значениям (ОФВ1%, ФЖЕЛ%).

Объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1%)

Во всех группах исследования проводилось исследование ОФВ1% по данным спирометрии при поступлении и в динамике через 1, 2 и 4 месяца. Полученные результаты ОФВ1% во всех группах представлены на рис. 5, 6, 7.

Как видно на рис. 4, в группе 1 при поступлении медианное значение ОФВ1% составило 89,4%. На фоне проводимого лечения туберкулезного процесса

и отказа от табакокурения наблюдалось увеличение показателя ОФВ1%. К 4 месяцам терапии медианное значение составило 97%. В группе 2 медианное значение ОФВ1% составила 82,4%. К 4 месяцам лечения показатель ОФВ1% сохранялся на прежнем уровне, медианное значение – 82,5%. В группе 3 среди некурящих пациентов при поступлении медианное значение ОФВ1% составило 107,6%. На фоне лечения туберкулезного процесса отмечался прирост показателя ОФВ1% к 4 месяцам, медианное значение – 112,5%.

За период наблюдения в течение 4 месяцев во всех трех группах выявлены положительные линейные тренды показателя ОФВ1%. Относительный прирост составили для группы бросивших курить – 9% уровень аппроксимации тренда $R^2=0,8879$, в группе продолжающих курить – 1% уровень аппроксимации тренда $R^2=0,0154$, в группе некурящих – 5% уровень аппроксимации тренда $R^2=0,1817$.

Сравнительный анализ различий между группами с помощью метода Манна – Уитни показал, что в группе 1 и группе 2 различия средних величин ОФВ1% при поступлении не отмечалось, $p=0,100$. Различия медиан ОФВ1% через 4 месяца лечения статистически значимо различалось, $p=0,025$.

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии отказа от табакокурения среди курящих пациентов. Уровень ОФВ1% среди пациентов, которые бросили курить, значительно

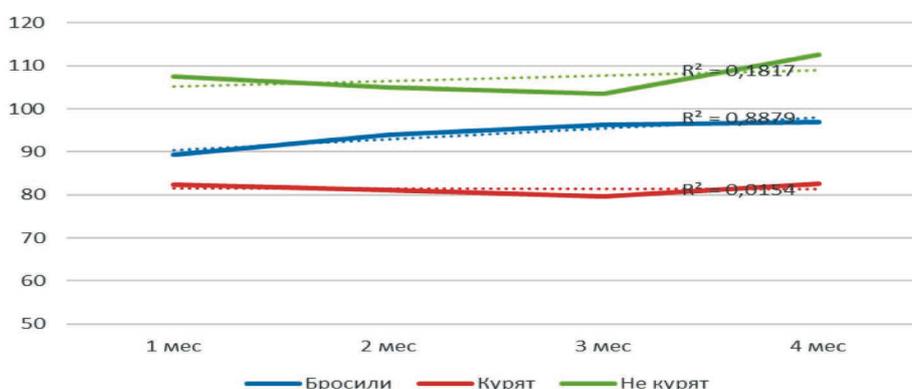


Рисунок 4. Динамика ОФВ1% во всех группах.

Figure 4. Dynamics of FEV1% in all groups.

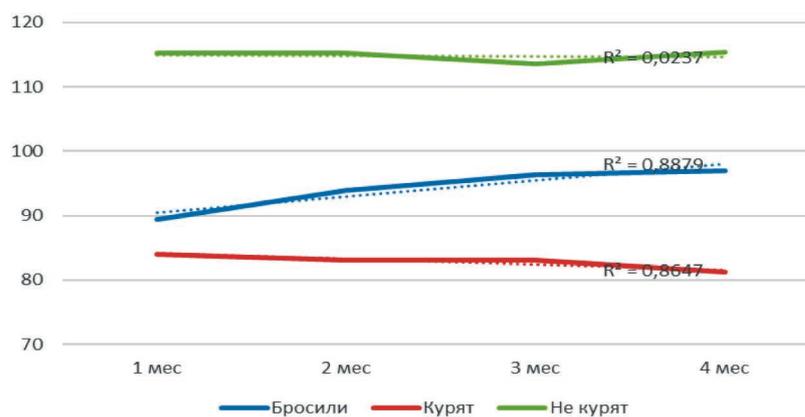


Рисунок 5. Динамика ФЖЕЛ% во всех группах.
Figure 5. Dynamics of the FVC% in all groups.

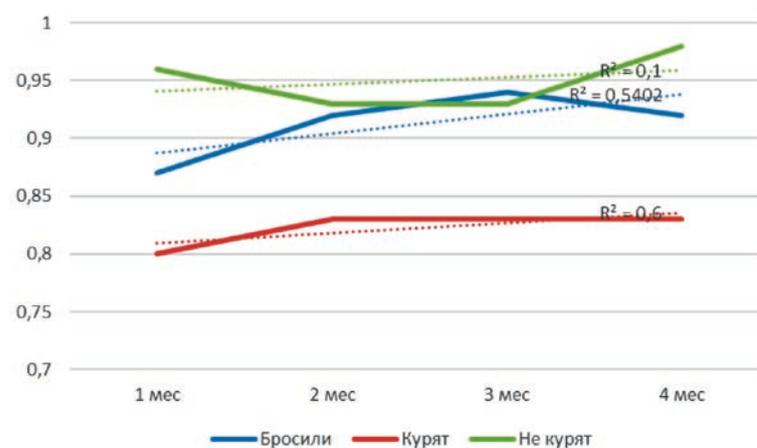


Рисунок 6. Динамика ИТ во всех группах.
Figure 6. Tiffeneau index dynamics in all groups.

отличается от группы продолжающих употреблять табак. Также стоит обратить внимание, что среди некурящих пациентов был выявлен прирост уровня ОФВ1% на фоне лечения туберкулезного процесса.

Жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ%)

Как видно на рис. 5, в группе 1 при поступлении медианное значение ФЖЕЛ% составило 89,4%. На фоне проводимого комплексного лечения туберкулеза легких и отказа от табакокурения выявлено увеличение показателя ФЖЕЛ%. К 4 месяцам терапии медианное значение составило 97%. В группе 2 среди пациентов, продолжающих курить при поступлении, медианное значение ФЖЕЛ% составило 84%. К 4 месяцам лечения выявлено постепенное снижение показателя ФЖЕЛ%. В данной группе медианное значение составило 81,2%. В группе 3 среди некурящих пациентов при поступлении медиана ФЖЕЛ составила 115,2%. В динамике отмечался также незначительный рост показателя ФЖЕЛ. К 4 месяцам проводимого лечения медиана составила 115,4%.

Сравнительный анализ различий между группами с помощью метода Манна – Уитни показал, что в груп-

пе 1 и группе 2 различия средних величин ФЖЕЛ% при поступлении не отмечалось, $p=0,100$. Различия средних величин ФЖЕЛ% через 4 месяца лечения статистически значимо различалось, $p=0,031$.

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии отказа от табакокурения среди курящих пациентов на прирост показателя ФЖЕЛ%. Уровень ФЖЕЛ% среди пациентов, которые бросили курить, отличается от группы продолжающих употреблять табак. Также стоит обратить внимание, что среди некурящих пациентов был выявлен прирост уровня ФЖЕЛ% на фоне лечения туберкулезного процесса.

Модифицированный Индекс Тиффно (МИТ)

Как видно из рис. 6, в группе 1 при поступлении медианное значение МИТ составило 0,87. На фоне проводимого комплексного лечения туберкулеза легких и отказа от табакокурения выявлено увеличение показателя МИТ к 4 месяцам терапии, медианное значение – 0,92. В группе 2 среди пациентов, продолжающих курить табак, при поступлении ме-

дианное значение МИТ составило 0,8. Установлено, что показатель МИТ к 4 месяцам терапии сохранялся на прежнем уровне, медианное значение составило 0,8. В группе 3 среди некурящих пациентов при поступлении медианное значение МИТ составило 0,96. Выявлен незначительный рост показателя МИТ к 4 месяцу проводимого лечения туберкулезной инфекции, медианное значение составило 0,98.

Сравнительный анализ различий между группами с помощью метода Манна – Уитни показал, что в группе 1 и группе 2 различия средних величин МИТ при поступлении не отмечалось, $p=0,400$. Различия средних величин МИТ через 4 месяца лечения также не отмечалось, $p=0,210$.

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии отказа от табакокурения среди курящих пациентов на прирост показателя МИТ. Уровень МИТ среди пациентов, которые бросили курить, отличается от группы продолжающих употреблять табак. Также стоит обратить внимание, что среди некурящих пациентов был выявлен прирост уровня МИТ на фоне лечения туберкулезного процесса.

Динамика ОФВ1%, ФЖЕЛ%, МИТ по всем группам в 1 и 4 месяц мониторинга представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у пациентов группы 2, несмотря на лечение туберкулеза, не наблюдается положительной динамики показателей ФВД, которая выявлена у пациентов группы 1 и 3. Данные свидетельствуют о том, что и табакокурение, и туберкулезный процесс могут приводить к снижению бронхиальной проходимости, однако табакокурение является более сильным фактором риска.

Проведенное исследование демонстрирует высокую распространенность тяжелых форм туберкулезного процесса среди пациентов, употребляющих табак. Во всех группах исследования при поступлении отмечалось наличие гиперреактивности бронхов. Наиболее выраженная гиперреактивность бронхов была установлена среди некурящих пациентов, что подтверждалось мониторингом еженедельной

пикфлоуметрии. На фоне проводимого комплексного лечения туберкулеза легких среди курильщиков и отказа от табакокурения, наблюдалось купирование гиперреактивности бронхов к 4 месяцу терапии. Также среди некурящих отмечалась высокая степень гиперреактивности бронхов, однако к 4 месяцу проводимого лечения гиперреактивности бронхов не отмечалось. Полученные результаты свидетельствуют о сильном влиянии табакокурения и туберкулезной инфекции на развитие гиперреактивности бронхов. При этом отказ от табакокурения и правильный подход в комплексном лечении туберкулеза помогает достигать нивелирования бронхиальной гиперреактивности. Важно отметить, что употребление табака на фоне лечения туберкулезной инфекции поддерживает бронхиальную гиперреактивность на повышенном уровне. Также в группе курильщиков, которые получали курс никотинзаместительной терапии, и в группе некурящих отмечается прирост основных показателей ФВД (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, МИТ) к 4 месяцу лечения. В группе курильщиков, продолжающих курить табак, прироста данных показателей не было отмечено.

Таким образом, наше исследование подтверждает необходимость ранней диагностики бронхиальной гиперреактивности среди пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких и назначению своевременного лечения данного синдрома. Наше исследование показало, что эффективными методами диагностики могут служить мониторинг еженедельной пикфлоуметрии и проведение ежемесячной спирометрии.

Выводы

Проведенное исследование демонстрирует статистически значимое влияние табакокурения и туберкулезной инфекции на развитие гиперреактивности бронхов и в дальнейшем формированию бронхиальной обструкции, что может приводить к более тяжелому течению туберкулеза и снижению эффективности его лечения. Раннее выявление и лечение гиперреактивности бронхов, в том числе отказ от табакокурения для курящих пациентов, позволит

Таблица 3

Динамика показателей ФВД во всех группах

Table 3

Dynamics of respiratory function parameters in all groups

	ОФВ1% 1 месяц Медиана (25%, 75%)	ОФВ1% 4 месяц Медиана (25%, 75%)	ФЖЕЛ% 1 месяц Медиана (25%, 75%)	ФЖЕЛ% 4 месяц Медиана (25%, 75%)	МИТ 1 месяц Медиана (25%, 75%)	МИТ 4 месяц Медиана (25%, 75%)
Группа 1	89,4 (71,9, 101,7)	97* (85,4, 111,0)	96,2 (94,4, 112,2)	104,5 (93,2, 111,7)	0,87 (0,75, 1,0)	0,92 (0,76, 1,0)
Группа 2	82,4 (57,7, 92,0)	82,5 (55,7-88,3)	84 (79,6, 94,0)	81,2 (80,0, 105,0)	0,8 (0,71, 0,92)	0,8 (0,69, 0,95)
Группа 3	107,6 (95,3, 119,9)	112,5** (104,4, 120,8)	115,2 (106,1, 121,9)	115,4 (111,7, 125,2)	0,96 (0,88, 1,0)	0,98 (0,88, 1,0)
*Уровень статистической значимости различий показателей 1 и 4 месяца $p=0,009226$						
** Уровень статистической значимости различий показателей 1 и 4 месяца $p=0,0386271$						

улучшить состояние бронхолегочной системы пациентов с туберкулезом и предотвратит в дальнейшем формирование бронхиальной обструкции.

Литература / References

1. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(5):571-577 DOI:10.1172/JCI15217
2. Klaus F, Rabe MD, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2017; 389(10082):1931-1940. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31222-9
3. Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerin L, Di Pede F, Grado L, Baldacci S, Pedreschi M, Vellutini M. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine*. 1995;151(6):1770-1777. DOI:1164/ajrccm.151.6.7767519
4. Шихнебиев ДА, Гиперреактивность бронхов: сущность феномена и роль вирусной инфекции в ее развитии. *Вестник ДГМА*. 2017;(23):78-84. [Shikhnebiev DA. Hyperreactivity of the bronchi: the essence of the phenomenon and the role of the virus infection in its development. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2017;(23):78-84. (In Russian)].
5. Zhao J, Li M, Chen J, Wu X, Ning Q, Zhao J, Xu Y, Xie J, Yu J. Smoking status and gene susceptibility play important roles in the development of chronic obstructive pulmonary disease and lung function decline: A population-based prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):72- DOI:10.1097/MD.00000000000007283
6. WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use. Geneva, WHO, 2019. Accessed 28, November 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516204>
7. Антонов НС, Сахарова ГМ. Табакокурение — фактор риска бронхолегочных заболеваний. В кн.: Респираторная медицина. Москва; 2017:640с. [Antonov NS, Sakharova GM. Tobacco is a risk factor for bronchopulmonary diseases. In the book: Respiratory medicine. Moscow; 2017:640p. (In Russian)].
8. Bai X, Stitzel JA, Bai A, Zambrano CA, Phillips M, Marrack P, Chan ED. Nicotine Impairs Macrophage Control of Mycobacterium tuberculosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2017;57(3):324-333. DOI:1165/rcmb.2016-02700C
9. Мордык АВ, Багишева НВ, Вершинина МВ. Курение, хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: составляющие проблемы. Монография. Омск; 2018.126с. [Mordyk AV, Bagisheva NV, Vershinina MV. Smoking, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis: the components of the problem. Monograph. Omsk; 126p. (In Russian)].
10. Burusie A, Enquesilassie F, Addissie A, Dessalegn B, Lamaro T. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One*, 2020;15(9): DOI:10.1371/journal.pone.0239333
11. Wang EY, Arrazola RA, Mathema B, Ahluwalia IB, Mase SR. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(2):170-175. DOI:5588/ijtld.19.0002
12. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, Sandford AJ, He JQ. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*. 2018;(11):873-887. DOI:10.2147/IDR.S164596

13. Чумоватов НВ, Антонов НС, Сахарова ГМ, Романов ВВ, Эргешов АЭ. Количественная оценка связи табакокурения и туберкулеза легких. *Профилактическая медицина*. 2022;25(1):48-53. [Chumovатов NV, Antonov NS, Saharova GM, Romanov VV, Ergeshov AE. Quantitative assessment of the influence of tobacco smoking on the development and course of tuberculosis. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(1):48-53 (In Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222501148
14. Васильева ИА, Андронов СА, Баласанянц ГС. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации – Москва: Российское общество фтизиатров; 2022: 151с. [Vasil'eva IA, Andronov SA, Balasanjanc GS. Tuberkulez u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii – Moskva: Rossijskoe obshhestvo ftiziatrov; 2022: 151p. (In Russian)]
15. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-68. DOI:1183/09031936.05.00035205

Сведения об авторах

Чумоватов Никита Владимирович, аспирант отдела фтизиатрии, врач - фтизиатр; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: 89036243482; e-mail: Necro5412@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Сахарова Галина Михайловна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; адрес: Российская Федерация, 127254, г. Москва, ул. Добролюбова д. 11; тел.: 89037236293; e-mail: pulm@mail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7230-2647>

Антонов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; адрес: Российская Федерация, 127254, г. Москва, ул. Добролюбова д. 11; тел.: 89854820247; e-mail: pulm@mail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0279-1080>

Черных Наталья Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: 89031684874; e-mail: natadok@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Эргешов Атаджан Эргешович, Член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор института, д.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: 89096284530; e-mail: mail@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2494-927>

Author information

Nikita V. Chumovатов, graduate student, Central TB Research Institute; address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: 89036243482; e-mail: Necro5412@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Galina M. Sakharova, Dr.Med.Sci., Professor, leading researcher; Central TB Research Institute; address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Russian Research Institute of Health; address: 11, Str. Dobrolubova, Moscow, Russian Federation 127254; Phone: 89037236293; e-mail: pulm@mail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7230-2647>

Nikolay S. Antonov, Dr.Med.Sci., Professor, leading researcher; Central TB Research Institute; address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Russian Research Institute of Health; address: 11, Str. Dobrolubova, Moscow, Russian Federation 127254; Phone: 89854820247; e-mail: pulm@mail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0279-1080>

Natalia A. Chernykh, Cand.Med.Sci., Senior Researcher; Central TB Research Institute; address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: 89031684874; e-mail: natadok@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Atadjan E. Ergeshov, Corresponding member Russian Academy of Sciences, Dr.Med.Sci., Professor, Director of the Institute; Central TB Research Institute; address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: 89096284530; e-mail: mail@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2494-927>

Дата поступления: 11.09.2022
Дата рецензирования: 27.06.2023
Принято к публикации: 16.01.2024

Received 11 September 2022
Revision Received 27 June 2023
Accepted 16 January 2024

© ПАНЬКОВА А. И., ХОВАЕВА Я. Б., СОСНИН Д. Ю., МОИСЕЕНКО Н. П., ВОРОНОВА Е. И.

УДК 616.24-02:616.233-002.2-007.271]-056.5-07:[616-018.26+616.153.96

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-81-86

Уровень адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных разной массы тела с хронической обструктивной болезнью лёгких

А. И. Панькова, Я. Б. Хомаева, Д. Ю. Соснин, Н. П. Моисеенко, Е. И. Воронова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь 614990, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить сывороточную концентрацию провоспалительных цитокинов, адипокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) с разной массой тела.

Материал и методы. Выполнено поперечное обсервационное исследование «случай-контроль». Обследованы 122 человека; разделены на 2 группы: основную (n=102) и группу сравнения (n=20). Основная группа – 102 больных с ранее установленным диагнозом ХОБЛ. Группа сравнения – практически здоровые лица. Все обследования проводили согласно GOLD (2017г.). Исследовали концентрацию адипонектина (нг/мл), лептина (нг/мл), интерлейкинов 1 β (ИЛ - 1 β); 6 (ИЛ - 6) и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО – альфа) (пг/мл) в сыворотке крови.

Результаты. Сывороточный уровень адипонектина у больных ХОБЛ с нормальной массой тела и избыточным весом достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с ожирением ($p_{1,3}=0,025$, $p_{2,3}=0,034$) и здоровых (рсравн-1=0,0001, рсравн-2=0,001). Уровень лептина у больных ХОБЛ с избыточным весом и с ожирением в 2 раза выше, чем у больных ХОБЛ с нормальной массой тела ($p_{1,2}=0,0001$, $p_{1,3}<0,0001$). Концентрация ИЛ – 1 β , 6, ФНО-альфа у всех обследованных в пределах референсных значений. ИЛ – 1 β ниже у здоровых лиц, чем у больных ХОБЛ ($p<0,0001$). Уровень ИЛ – 6 выше у здоровых и у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, чем у больных с ХОБЛ, имеющих избыточный вес и ожирение ($p_{1,2}=0,024$, рсравн-2=0,0003, рсравн-3=0,002).

Заключение. Сывороточный уровень адипонектина у больных ХОБЛ с нормальной массой тела и избыточным весом достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с ожирением и здоровых. Концентрация адипонектина связана с показателями тяжести ХОБЛ. С увеличением массы тела больных ХОБЛ возрастают значения лептина. Концентрация 1 β , 6, ФНО – альфа у больных ХОБЛ, получающих лечение в пределах референсных значений. При этом величина ИЛ-1 β у больных ХОБЛ выше, чем у здоровых.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), интерлейкины, адипонектин, лептин, ожирение.

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

Для цитирования: Панькова АИ, Хомаева ЯБ, Соснин ДЮ, Моисеенко НП, Воронова ЕИ. Уровень адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных разной массы тела с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):81-86. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-81-86

The level of adipokines and pro-inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease patients with different body weights

A. I. Pankova, Ya. B. Khovaeva, D. Yu. Sosnin, N. P. Moiseenko, E. I. Voronova

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm 614990, Russian Federation

The aim of the research. To study the serum concentration of proinflammatory cytokines and adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with different body weights.

Material and methods. A cross-sectional observational case-control study was performed. A total of 122 subjects were examined and divided into 2 groups: the main (n=102) and the comparison group (n=20). The main group included 102 patients with a previously established diagnosis of COPD. The comparison group consisted of apparently healthy individuals. All examinations were carried out according to GOLD (2017). The concentrations of adiponectin (ng/ml), leptin (ng/ml), interleukins 1 β (IL-1 β) 6 (IL-6) and tumour necrosis factor - alpha (TNF - alpha) (pg/ml) in blood serum were studied.

Results. The serum level of adiponectin in COPD patients with normal body weight and overweight is significantly higher than in COPD patients with obesity ($p_{1,3}=0.025$, $p_{2,3}=0.034$) and healthy people (pcomp-1=0.0001, pcomp-2=0.001). The leptin level in overweight and obese COPD patients is 2 times higher than in COPD patients with normal body weight ($p_{1,2}=0.0001$, $p_{1,3}<0.0001$). The concentration of IL-1 β , 6 and TNF-alpha in all examined patients was within the reference values. IL-1 β was lower in healthy individuals than in patients with COPD ($p<0.0001$). The level of IL-6 is higher in healthy people and in patients with COPD with normal body weight than in patients with COPD who are overweight and obese ($p_{1,2}=0.024$, pcomp-2=0.0003, pcomp-3=0.002).

Conclusion. The serum level of adiponectin in COPD patients with normal body weight and overweight is significantly higher than in COPD patients with obesity and healthy controls. Adiponectin concentrations are associated with indicators of COPD severity. As the body weight of COPD patients increases, leptin values increase. The concentration of 1 β , 6, TNF-alpha in patients with COPD receiving treatment is within the reference values. Moreover, the value of IL-1 β in patients with COPD is higher than in healthy people.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), interleukins, adiponectin, leptin, obesity.

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

Citation: Pankova AI, Khovaeva YaB, Sosnin DYU, Moiseenko NP, Voronova EI. The level of adipokines and pro-inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease patients with different body weights. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):81-86. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-81-86

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), несомненно, одно из ведущих заболеваний органов дыхания среди взрослого населения [1, 2]. Это обусловлено не только повсеместной проблемой загрязнения окружающей среды, а также тесно связано с неукротимым распространением табачной продукции, последствиями повторяющихся острых респираторных заболеваний, вызванных, в частности, вирусами гриппа, SARS-CoV-2, пневмококком [3, 4, 5].

Помимо проблемы ХОБЛ, актуальна и так называемая «тихая» эпидемия – ожирение [6]. Известно, что жировая ткань – не только депо жира и энергии, но и активный источник различных биологически активных соединений, в частности адипокинов [12, 15]. Результаты метаанализа 2023 года подтвердили более высокие уровни адипонектина у больных ХОБЛ по отношению к здоровым [7]. Имеющиеся немногочисленные исследования говорят о том, что уровень адипонектина у больных ХОБЛ без ожирения выше, чем у больных ХОБЛ с ожирением [7, 8]. Уровень же лептина, наоборот, значительно выше в группе больных с ожирением [9]. В то же время среди больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени трофологическая недостаточность, сопровождающаяся дефицитом массы тела, приводит к снижению уровня лептина [6, 7] и росту адипонектина [7].

Одними из основных цитокинов, вовлечённых в патогенез ХОБЛ, являются интерлейкин – 6 (ИЛ - 6), интерлейкин – 1 (ИЛ - 1 β) и фактор некроза опухоли – альфа (ФНО – альфа). По данным многих исследований, уровни данных маркеров в крови пациентов с ХОБЛ значительно повышаются по сравнению со здоровыми [10, 11]. Также можно проследить их роль в развитии ожирения [12]. С другой стороны, концентрации ИЛ - 1 β , ФНО – альфа были низкими у больных ХОБЛ в период обострения [13].

Ограниченность данных по изучению роли провоспалительных цитокинов и адипокинов в развитии системного воспаления при сочетании ХОБЛ и ожирения вызывает интерес к дальнейшему изучению данного вопроса.

Цель исследования – изучить сывороточную концентрацию провоспалительных цитокинов, адипокинов у пациентов с ХОБЛ с разной массой тела.

Материал и методы

Проведено поперечное обсервационное исследование типа «случай-контроль» на базе Городской клинической больницы №2 им. Ф.Х. Граля в «доковидный» период с 2017 по 2018 годы. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России (протокол № 13 от 21.12.2016 г.). В исследование вошли 122 человека. Из них основную группу составили больные с ранее установленным диагнозом ХОБЛ (n=102) средний возраст 63,9 \pm 9,5 лет, из них 82 мужчины. Группу сравнения составили практически здоровые, проходившие периодический медосмотр (n=20), средний возраст 56,8 \pm 9,7, из них 15 мужчин. Обе группы

сопоставимы по полу (p=0,486), различались по возрасту (p=0,015). Стратификация подгрупп произведена согласно индексу массы тела (ИМТ, кг/м²). Первая подгруппа – пациенты с нормальным ИМТ (18,5 – 24,9 кг/м²), вторая – пациенты с избыточным весом (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м²) и третья – с ожирением I-II степени (ИМТ 30,0-39,9 кг/м²).

Критерии включения в исследование: пациенты с ХОБЛ в стадии ремиссии по GOLD (2017) [11] в возрасте от 40 до 85 лет, наличие информированного добровольного согласия на исследование. Критерии исключения: другие заболевания бронхолёгочной системы, ИМТ более 40 кг/м², снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA), другие тяжелые хронические заболевания или их обострение.

Согласно международным клиническим рекомендациям GOLD (2017) [11], у больных выясняли жалобы, историю развития заболевания, рассчитывали индекс курильщика («пачка/лет»), оценивали одышку по шкале mMRC (Medical Research Council Scale), качество жизни с помощью опросника CAT. Уровень сатурации кислорода крови измеряли пульсоксиметром (Finger Pulse Oximeter, Китай). Проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по стандартной формуле. Абсолютное содержание жировой ткани оценивали по формуле, предложенной И. Матейко (1921). Относительное количество жировой массы рассчитывали, как процент от общего веса обследованного. Проведены измерения окружности талии, бёдер, рассчитано соотношение данных показателей. Нормой данного показателя для женщин считали менее 0,85, для мужчин менее 0,9 [7].

Забор крови для исследования осуществляли в вакуумные пробирки с активатором свертывания. Образцы крови центрифугировали на центрифуге Элекон ЦЛМН-Р-10-02 (Россия) в течение 15 мин при 3000 об/мин, затем алиquotировали в пробирки типа Эппендорф (по 0,7 мл).

Концентрацию лептина (нг/мл) и адипонектина (нг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора ELISA (США). Чувствительность теста 0,054 нг/мл, диапазон определений 0,156-10 нг/мл – для лептина, чувствительность теста 0,069 нг/мл и диапазон определений 5,3-22,5 нг/мл – для адипонектина. Метод твердофазного ИФА также применяли для определения концентраций интерлейкинов 1 β ; 6 и ФНО – альфа (пг/мл). Использовали набор реагентов ИФА – БЕСТ» Вектор-Бест» Россия. Диапазон значений для ИЛ-1 β (пг/мл) составил 0-250 пг/мл, для ИЛ-6: 0-300 пг/мл, для ФНО –альфа: 0-250 пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0 («Stat. Soft Inc.», США). Для оценки распределения результатов внутри выборки применяли критерий Шапиро - Уилка. Все оцениваемые параметры не соответствовали нормальному распределению, поэтому для сравнения

групп применяли критерий Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий по данному критерию далее проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров несвязанных между собой групп использовали хи-квадрат Пирсона. Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Все различия считались значимыми при $p < 0,05$. В представленных результатах указывали медиану и интерквартильный диапазон (Ме; 25% квартиль – 75% квартиль), а также минимальные и максимальные результаты.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Больные ХОБЛ в подгруппах с нормальной массой тела, избыточным весом и ожирением не различались по возрасту, полу, уровню артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), частоте дыхания (ЧД), уровню сатурации кислорода крови, результатам ТШХ. ИКЧ был статистически значим ($p_{1-2}=0,046$; $p_{1-3}=0,032$).

Обращает внимание, что у больных ХОБЛ тяжесть заболевания, согласно основным спирометрическим показателям, была статистически значима ($p_{1-3}=0,046$; $p_{2-3}=0,020$). Частота обострений ХОБЛ встречалась одинаково часто во всех группах больных ($p=0,550$). Результат оценочного теста ХОБЛ (САТ) не выявил существенных различий в группах и показал умеренное влияние данного заболевания на жизнь больных. Вы-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ХОБЛ с разной массой тела, Ме (Q 25% – Q 75%) / Min - Max

Table 1

Clinical characteristics of the examined COPD patients with different body weights, Me (Q 25% – Q 75%) / Min - Max

Показатель	1 подгруппа (n=48)	2 подгруппа (n=24)	3 подгруппа (n=30)	p
возраст, лет	62,0 (57,0-70,0) 42,0-80,0	66,0 (61,0-72,5) 45,0-80,0	63,0 (60,0-69,0) 40,0-81,0	$p=0,442$
пол, м/ж, количество человек	40/8	19/5	23/7	$p=0,762$
ИКЧ (пачка/лет)	28,0 (15,0-50,0) 5,0-112,0	16,5 (10,0-35,0) 2,5-100,0	20,0 (12,0-31,0) 9,5-50,0	$p_{1-2}=0,046^*$ $p_{1-3}=0,032^*$ $p_{2-3}=0,584$
сатурация кислорода крови, %	96,0 (95,0-97,5) 85,0-99,0	97,0 (94,0-97,5) 84,0-98,0	96,0 (94,0-97,0) 84,0-98,0	$p=0,833$
ЧД, дв. в мин.	16,5 (15,0-18,0) 13,0-23,0	17,0 (17,5-18,0) 15,0-25,0	17,0 (15,5-18,0) 13,0-21,0	$p=0,252$
САД, мм рт. ст.	124,0 (120,0-135,0) 100,0-162,0	130,0 (121,5-141,5) 110,0-180,0	132,5 (12,0-148,0) 105,0-160,0	$p=0,208$
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (70,0-84,0) 60,0-103,0	82,0 (80,0-85,0) 70,0-100,0	81,5 (75,0-91,0) 60,0-104,0	$p=0,293$
ЧСС, уд. в мин.	77,0 (64,0-84,5) 57,0-96,0	76,0 (72,0-88,0) 48,0-105,0	74,0 (64,0-80,0) 58,0-96,0	$p=0,445$
ТШХ, м	390,0 (300,0-520,0) 75,0-700,0	340,0 (210,0-490,0) 20,0-700,0	360,0 (220,0-480,0) 25,0-700,0	$p=0,552$
тяжесть ХОБЛ по спирометрической классификации	2,0 (2,0-3,0) 1,0-4,0	2,0 (2,0-3,0) 1,0-4,0	2,0 (2,0-2,0) 1,0-3,0	$p_{1-2}=0,612$ $p_{1-3}=0,046^*$ $p_{2-3}=0,020^*$
частота обострений в год	2,0 (1,0-3,0) 1,0-7,0	2,0 (2,0-3,0) 1,0-5,0	2,0 (1,0-3,0) 1,0-6,0	$p=0,550$
тест САТ, баллы	20,5 (10,5-27,0) 3,0-40,0	20,0 (14,5-23,5) 6,0-30,0	20,0 (10,0-28,0) 6,0-37,0	$p=0,991$
шкала mMRC, степень	2,0 (1,0-3,0) 0,0-4,0	2,0 (1,0-3,0) 0,0-4,0	2,0 (1,0-3,0) 0,0-4,0	$p=0,914$

Примечание: * – различие между группами по критерию Манна-Уитни.

ДАД – диастолическое артериальное давление, ИКЧ – индекс курящего человека, САД – систолическое артериальное давление, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ЧД – частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: * – difference between groups according to the Mann-Whitney test.

ДАД – diastolic blood pressure; ИКЧ – smoking index; САД – systolic blood pressure; ТШХ – 6-minute walk test; ЧД – respiratory rate; ЧСС – heart rate.

раженность одышки, оцениваемая по шкале mMRC, не различалась в подгруппах больных ХОБЛ ($p=0,914$) и в среднем соответствовала средней степени тяжести.

Лечение, которое получали больные ХОБЛ, представлено в табл. 2.

Лечение в группах больных с ХОБЛ в целом не различалось, однако М-холинолитики длительного

действия у больных с избыточным весом и ожирением применялись чаще, нежели у больных с нормальной массой тела ($p_{1,2}=0,002$; $p_{1,3}=0,006$).

Уровень адипокинов и цитокинов у обследованных представлен в табл. 3.

В группе сравнения уровень адипонектина практически не превышал предел верхних значений нор-

Таблица 2

Лечение больных ХОБЛ с разной массой тела

Table 2

Treatment of COPD patients with different body weights

Препараты	1 подгруппа (n=48)	2 подгруппа (n=24)	3 подгруппа (n=30)	p
МХЛ короткого действия, человек/%	44/91,7	22/91,7	29/96,7	$p=0,249$
МХЛ длительного действия, человек/%	21/43,8	16/66,7	18/60,0	$p_{1,2}=0,002^*$ $p_{1,3}=0,006^*$
β 2-агонисты короткого действия, человек/%	44/91,7	21/87,5	29/96,7	$p=0,247$
β 2-агонисты длительного действия, человек/%	31/64,6	14/58,3	19/63,3	$p=0,186$
ИГС, человек/%	35/72,9	16/66,7	24/80,0	$p=0,194$

Примечание: количество человек/процент обследуемых, * – различие между группами по χ^2 ; ИГ – ингаляционные глюкокортикоиды, МХЛ – М – холинолитики.

Note: number of people/percentage of subjects surveyed, * – difference between groups by χ^2 ;

ИГ – inhaled glucocorticoids, МХЛ – M-anticholinergics.

Таблица 3

Концентрация адипокинов и цитокинов в сыворотке крови больных ХОБЛ и здоровых лиц, Me (Q 25% – Q 75%) / Min - Max

Table 3

Concentration of adipokines and cytokines in the blood serum of patients with COPD and healthy individuals, Me (Q 25% – Q 75%) / Min - Max

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n=20)
	подгруппа 1 (n=48)	подгруппа 2 (n=24)	подгруппа 3 (n=30)	
Адипонектин, нг/мл	48,0 (27,8-66,2) 9,2-112,0	51,9 (23,7-80,1) 6,5-121,6	31,3 (24,4-41,1) 0,5-134,1	22,8 (16,4-29,8) 5,5-42,1
H - критерий Краскела-Уоллиса	H (3, N=122) 21,2, $p<0,001^*$ $p_{1,2}=0,729$, $p_{1,3}=0,025$, $p_{2,3}=0,034$, $r_{сравн-1}<0,001$, $r_{сравн-2}=0,001$, $r_{сравн-3}=0,141$			
Лептин, нг/мл	5,7 (2,7-9,6) 0,1-33,4	14,2 (9,4-25,4) 1,8-77,1	31,5 (17,5-60,9) 3,2-125,5	9,5 (5,7-14,9) 0,2-34,2
H - критерий Краскела-Уоллиса	H (3, N=122) 48,9, $p<0,001^*$ $p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}=0,082$, $r_{сравн-1}=0,118$, $r_{сравн-2}=0,083$, $r_{сравн-3}<0,001$			
Интерлейкин 1b, пг/мл	1,9 (1,6-2,3) 1,0-44,5	2,0 (1,8-2,4) 1,2-3,1	1,9 (1,5-2,3) 1,1-7,8	0,8 (0,7-1,0) 0,5-1,2
H - критерий Краскела-Уоллиса	H (3, N=122) 47,9, $p<0,001^*$ $p_{1,2}=0,286$, $p_{1,3}=0,324$, $p_{2,3}=0,334$, $r_{сравн-1}<0,001$, $r_{сравн-2}<0,001$, $r_{сравн-3}<0,001$			
Интерлейкин 6, пг/мл	6,0 (3,2-13,8) 1,4-62,9	3,1 (2,4-5,4) 1,3-19,3	4,1 (2,8-5,0) 1,0-26,4	8,1 (6,6-9,4) 3,9-12,8
H - критерий Краскела-Уоллиса	H (3, N=122) 18,1, $p=0,010^*$ $p_{1,2}=0,024$, $p_{1,3}=0,095$, $p_{2,3}=0,315$, $r_{сравн-1}=0,086$, $r_{сравн-2}<0,001$, $r_{сравн-3}=0,002$			
ФНО - альфа, пг/мл	2,8 (2,3-4,6) 0,5-19,7	3,0 (2,3-5,8) 0,9-23,7	2,6 (2,3-4,7) 0,8-19,8	3,5 (2,7-4,0) 1,7-4,8
H - критерий Краскела-Уоллиса	H (3, N=122) 1,2, $p=0,758$ $p_{1,2}=0,814$, $p_{1,3}=0,923$, $p_{2,3}=0,942$, $r_{сравн-осн}=0,375$, $r_{сравн-1}=0,204$, $r_{сравн-2}=0,137$, $r_{сравн-3}=0,334$			

Примечание: * – различие между группами по H-критерию Краскела-Уоллиса.

Note: * – difference between groups according to the Kruskal-Wallis H test.

мы. У больных ХОБЛ с нормальной массой тела и избыточным весом его концентрация достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с ожирением и здоровых.

Концентрация лептина сыворотки больных ХОБЛ с нормальной массой тела сопоставима со здоровыми и достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$).

Концентрация цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО-альфа) как в основной, так и в группе сравнения в пределах нормальных значений. Уровень ИЛ-1 β ниже у здоровых лиц, нежели у больных ХОБЛ (рсравн-1 < 0,001, рсравн-2 < 0,001, рсравн-3 < 0,001). Уровень ИЛ-6 у пациентов с нормальной массой тела и здоровых выше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением (рсравн-2 < 0,001, рсравн-3 = 0,002). Уровень ФНО-альфа в основной и группе сравнения не различался ($p = 0,758$).

По данным корреляционного анализа, у больных ХОБЛ имеется достоверная взаимосвязь между уровнем лептина и антропометрическими показателями: массой тела ($r = 0,531$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,607$; $p < 0,001$), средней толщиной кожно-жировой складки ($r = 0,581$; $p < 0,001$), абсолютным ($r = 0,605$; $p < 0,001$) и относительным количеством жира ($r = 0,576$; $p < 0,001$), окружностью талии ($r = 0,548$; $p < 0,001$) и бёдер ($r = 0,576$; $p < 0,001$). Достоверной была связь между уровнем лептина и частотой обострений в году ($r = 0,237$; $p = 0,020$). Обратная связь обнаружена между уровнем лептина и ИЛ-6 ($r = -0,239$; $p = 0,019$).

Слабые корреляции обнаружены между уровнем адипонектина и тяжестью ХОБЛ по спирометрической классификации ($r = 0,253$; $p = 0,013$), частотой обострений заболевания ($r = 0,231$; $p = 0,024$), степенью одышки по шкале mMRC ($r = 0,254$; $p = 0,013$). Корреляции средней силы выявлены между уровнем адипонектина и возрастом больных ($r = 0,339$; $p < 0,001$).

Корреляции средней силы выявлены между уровнем ИЛ-1 β и ФНО-альфа ($r = 0,323$; $p = 0,001$), слабой – между уровнем ИЛ-6 и частотой обострений ХОБЛ в году ($r = 0,292$; $p = 0,004$).

Несомненно, что жировая ткань как эндокринный орган может влиять на тяжесть заболеваний, в том числе хронической обструктивной болезни легких. До настоящего момента дискутируется вопрос о роли адипокинов при ХОБЛ. В нашем исследовании показано, что концентрация адипонектина у больных ХОБЛ с нормальной и избыточной массой тела достоверно выше, чем у здоровых и при сочетании ХОБЛ и ожирения, а также обратно связана с массой тела. Это согласуется с данными, приведёнными в двух метаанализах, где также показаны большие уровни адипонектина при ХОБЛ в сравнении с контролем [7, 14]. В настоящее время остается неясной причина такого повышения, учитывая, что это адипокин с кардиопротекторным и противовоспалительным действием. Снижение его концентрации у больных ХОБЛ с ожирением возможно объяснить

патологическим ремоделированием жировой ткани, при котором гипертрофированные адипоциты способствуют возникновению выраженной гипоксии, развитию ишемического некроза, апоптоза, усиленной выработке провоспалительных цитокинов и гибели адипоцитов. В дальнейшем активируется фиброгенез жировой ткани, нормальные клетки которой теряют возможность накапливать липиды, что приводит к дислокации жира в «тощие» ткани [15]. Противовоспалительное действие адипонектина при этом резко снижается. Возможно увеличение его сывороточной концентрации при ХОБЛ отражает нарушение регуляции и/или передачи сигналов адипонектина [16] и нуждается в дальнейшем изучении.

В качестве ключевого адипокина лептин был ранее широко исследован на предмет его потенциальной роли в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Однако согласованных выводов достичь не удалось. Основываясь на наших данных и результатах генетического анализа A. Zhang и S. Tian [17], следует заключить, что повышение уровня лептина плазмы ассоциировано с увеличением массы тела, а не с наличием ХОБЛ.

По данным метаанализа исследований концентрации ИЛ-6 у больных ХОБЛ, уровень этого провоспалительного цитокина при ХОБЛ выше, чем у здоровых. Однако не получено доказательств, показывающих связь между концентрациями ИЛ-6 и тяжестью нарушения легочной функции [18]. В нашем исследовании мы неожиданно получили обратные результаты: более низкий уровень ИЛ-6 при ХОБЛ на фоне избыточной массы тела и ожирения. Возможным объяснением данного факта может быть более низкая способность клеток, участвующих в воспалении, к продукции цитокинов, а также активное лечение больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

Заключение

У больных ХОБЛ с нормальной массой тела и избыточным весом сывороточный уровень адипонектина достоверно выше, чем у больных ХОБЛ с ожирением и здоровых. Концентрация адипонектина связана с показателями тяжести ХОБЛ. Значения лептина сыворотки у больных ХОБЛ возрастают с увеличением массы тела больных.

Уровни провоспалительных интерлейкинов 1 β , 6, ФНО – альфа у больных ХОБЛ, получающих лечение, находятся в пределах референсных значений, при этом величина ИЛ-1 β у больных ХОБЛ выше, чем у здоровых.

Литература / References

- Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2022;399(10342):2227-2242 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6
- Hanlon P, Guo X, McGhee E, Lewsey J, McAllister D, Mair FS. Systematic review and meta-analysis of prevalence, trajectories, and clinical outcomes for frailty in COPD. *Primary Care Respiratory Medicine*. 2023;33(1):1 DOI: 10.1038/s41533-022-00324-5

3. Антонов НС, Сахарова ГМ, Русакова ЛИ, Салагай ОО. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010-2022 гг. Медицина. 2023;11(3):1-17. [Antonov NS, Sakharova GM, Rusakova LI, Salagay OO. Dynamics of the incidence of respiratory diseases among the population of the Russian Federation in 2010-2022. *Medicine*. 2023;11(3):1-17. (In Russian)] DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17
4. Трухан ДИ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания/патологические состояния органов дыхания. *Медицинский совет*. 2022;16(18):154-161. [Trukhan DI. Novel coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases/conditions. *Medical Council*. 2022;16(18):154-161. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161
5. Kruckow KL, Zhao K, Bowdish DME, Orihuela CJ. Acute organ injury and long-term sequelae of severe pneumococcal infections. *Pneumonia (Nathan)*. 2023;15(1):5 DOI: 10.1186/s41479-023-00110-y.
6. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ, Комшилова КА, Андреева ЕН, Анциферов МБ, Бирюкова ЕВ, Бордан НС, Вагапова ГР, Волкова АР, Волкова НИ, Волынкина АП, Дзгоева ФХ, Киселева ТП, Неймарк АЕ, Романцова ТИ, Рuyatkina ЛА, Суплотова ЛА, Халимов ЮШ, Яшков ЮИ. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Andreyeva EN, Antsiferov MB, Biryukova EV, Bordan NS, Vagapova GR, Volkova AR, Volkova NI, Volynkina AP, Dzgoyeva FkH, Kiseleva TP, Neymark AE, Romantsova TI, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Khalimov YuSh, Yashkov YuI. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. (In Russian)] DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832
7. He Jie; Li, Xuemei BA. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and adiponectin concentrations: An updated meta-analysis and single-cell RNA sequencing. *Medicine*. 2023;102(33):e34825 DOI: 10.1097/MD.00000000000034825
8. Паначева ЛА, Шпагина ЛА, Сухатерина НА, Зюбина ЛЮ. Состояние нутритивного статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и коррекция их питания. *Вестник терапевта*. 2019;(4):40-41. [Panacheva LA, Shpragina LA, Sukhaterina NA, Zyubina LYU. The state of the nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and correction of their nutrition. *Bulletin of Therapist*. 2019;(4):40-41. (In Russian)]
9. Bade G, Khan MA, Srivastava AK, Khare P, Solaiappan KK, Guleria R, Palaniyar N, Talwar A. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;(9):759-773. DOI:10.2147/COPD.S61347
10. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh RK, Dixit RK. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunology Letters*. 2018;(196):1-10 DOI: 10.2016/j.imlet.2018.01.004
11. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(5):557-582 DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP
12. Терещенко ИВ, Каменских ЯА, Суслина АА. Адипонектин в норме и патологии. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):126-132. [Tereshchenko IV, Kamenskikh YaA, Suslina AA. Adiponectin

- in health and disease. *Therapeutic Archive*. 2016;88(12):126-132. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20168812126-132>
13. Obling N, Backer V, Hurst JR, Bodtger U. Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*. 2022;(195):106774. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106774
14. Lin YH, Jiang TX, Hu SX, Shi YH. Association between serum adiponectin concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2020;40(3):1-10. DOI: 10.1042/BSR20192234
15. Романцова ТИ. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):282-301. [Romancova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(3):282-301. (In Russian)] DOI:10/14341/omet12748
16. Luo L, Liu M. Adiponectin: friend or foe in obesity and inflammation. *Medical Review (Berlin)*. 2022;2(4):349-362. DOI: 10.1515/mr-2022-0002
17. Zhang A, Tian S. Integrative Analyses of Mendelian Randomization and Transcriptomic Data Reveal No Association between Leptin and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2023;20(1):321-326. DOI: 10.1080/15412555.2023.2260890
18. Wei J, Xiong XF, Lin YH, Zheng BX, Cheng DY. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Peer Journal*. 2015;(3):e1199. DOI: 10.7717/peerj.1199

Сведения об авторах

Панькова Анна Ильинична, аспирант, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; тел.: +7 (951) 9203308; e-mail: podyanova00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5410-2764>

Ховаева Ярослава Борисовна, д.м.н., профессор, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; тел.: +7 (342) 2368621; e-mail: yaroslavakh@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

Соснин Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; тел.: +7 (902) 8003323; e-mail: sosnin_dm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

Моисеенко Наталья Петровна, к.м.н., доцент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; тел.: +7 (912) 4925083; e-mail: nataliamoiseenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9836-9548>

Воронова Елизавета Игоревна, к.м.н., доцент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; тел.: +7 (908) 2681770; e-mail: lizikvoronova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4156-9610>

Author information

Ann I. Pankova, postgraduate student, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; Address: 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (951) 9203308; e-mail: podyanova00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5410-2764>

Yaroslava B. Khovaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; Address: 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (342) 2368621, e-mail: yaroslavakh@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

Dmitriy Yu. Sosnin, Dr. Med. Sci., Professor, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; Address: 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (902) 8003323, e-mail: sosnin_dm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

Natalia P. Moiseenko, Cand. Med. Sci., Assistant Professor, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; Address: 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (912) 4925083, e-mail: nataliamoiseenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9836-9548>

Elizabeth I. Voronova, Cand. Med. Sci., Assistant Professor, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; Address: 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (908) 2681770, e-mail: lizikvoronova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4156-9610>

Дата поступления: 15.11.2023
Дата рецензирования: 29.12.2023
Принято к публикации: 16.01.2024

Received 15 November 2023
Revision Received 29 December 2023
Accepted 16 January 2024

© ТАРАСОВА И. В., ТРУБНИКОВА О. А., КУХАРЕВА И. Н., СОСНИНА А. С., КУПРИЯНОВА Д. С., ТЕМНИКОВА Т. Б., БАРБАРАШ О. Л.

УДК:616.12-089.168.1-06:616.89-008.46/47

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-87-93

Применение программы «RECOVERY» для восстановления когнитивных функций после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения

И. В. Тарасова, О. А. Трубникова, И. Н. Кухарева, А. С. Соснина, Д. С. Куприянова, Т. Б. Темникова, О. Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

Цель исследования. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) является частым осложнением кардиохирургических вмешательств, и важной задачей послеоперационного восстановления является минимизирование когнитивных нарушений. Перспективным представляется применение для когнитивной профилактики и реабилитации мультимодальных когнитивных тренингов, что будет способствовать активации различных функциональных систем мозга. Цель исследования. Апробация компьютеризированной программы «RECOVERY» для одномоментной мультимодальной стимуляции когнитивных доменов с целью восстановления когнитивных функций пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 27 пациентов, перенесших плановое КШ, медиана возраста 63 года [40; 77] и 30 практически здоровых лиц, медиана возраста 20 лет [18; 21]. Одномоментную стимуляцию когнитивных доменов с использованием программы «RECOVERY» включающую два задания: зрительно-моторную реакцию выбора и вербальную задачу открытого типа, пациентам проводили однократно, начиная с 2-3-их суток после КШ. Группа сравнения также проходила однократный тренинг. Всем участникам исследования проводилась оценка показателей психомоторных и исполнительных функций, кратковременной памяти и внимания.

Результаты. Пациенты после КШ при проведении тренинга программой «RECOVERY» демонстрировали сопоставимые результаты по времени реакции на правильные и неправильные ответы, а также по количеству ответов на задание открытого типа в сравнении с группой практически здоровых лиц.

Заключение. Исследование показало, что мультимодальный когнитивный тренинг с использованием программы «RECOVERY» является возможным методом восстановления когнитивных функций пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде КШ. Однако для включения данного вида когнитивной реабилитации в программу послеоперационного восстановления кардиохирургических пациентов необходимы дальнейшие исследования для обоснования интенсивности и продолжительности курса тренинга.

Ключевые слова: когнитивный тренинг, мультимодальная стимуляция, послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование.

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

Для цитирования: Тарасова ИВ, Трубникова ОА, Кухарева ИН, Соснина АС, Куприянова ДС, Темникова ТБ, Барбараш ОЛ. Применение программы «RECOVERY» для восстановления когнитивных функций после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):87-93. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-87-93

Application of the «RECOVERY» program for restoration of cognitive functions after on-pump coronary artery bypass grafting

I. V. Tarasova, O. A. Trubnikova, I. N. Kukhareva, A. S. Sosnina, D. S. Kupriyanova, T. B. Temnikova, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

The aim of the research. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common complication of cardiac surgery and it is important for the postoperative recovery is to minimise POCD. It appears promising to use multimodal cognitive training for cognitive prevention and rehabilitation, which will help activate different functional systems of the brain. Aim of the study. The approbation of the «RECOVERY» computer program for simultaneous multimodal stimulation of cognitive domains to restore cognitive functions in patients with coronary artery disease (CAD) in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The study enrolled 27 patients after elective CABG, median age 63 years [40; 77] and 30 apparently healthy subjects at the median age of 20 years [18; 21]. A simultaneous stimulation of cognitive domains using the «RECOVERY» program (two tasks: a visual-motor reaction of choice and an open type task in verbal modality) was performed in the patients once, starting from 2-3 days after CABG. The comparison group also received one-time training. All participants in the study were assessed indicators of psychomotor and executive functions, short-term memory and attention.

Results. Patients after CABG demonstrated comparable results while using the «RECOVERY» training program for cognitive stimulation in terms of reaction time for correct and incorrect answers, as well as in the number of answers in the open task in comparison to the healthy subjects.

Conclusion. The study has shown that multimodal cognitive training using the «RECOVERY» program is a possible method for restoration of cognitive functions in CAD patients in the early postoperative CABG period. However, to be able to include this type of cognitive rehabilitation in the postoperative rehabilitation program in the cardiac patients, further studies are needed to substantiate the intensity and duration of the training course.

Key words: cognitive training, multimodal stimulation, postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass grafting.

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

Citation: Tarasova IV, Trubnikova OA, Kukhareva IN, Sosnina AS, Kupriyanova DS, Temnikova TB, Barbarash OL. Application of the «RECOVERY» program for restoration of cognitive functions after on-pump coronary artery bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):87-93. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-87-93

Введение

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) является частым осложнением хирургических вмешательств, особенно с применением общей анестезии и искусственного кровообращения (ИК) [1, 2]. Когнитивные расстройства раннего послеоперационного периода могут быть предиктором долгосрочных когнитивных нарушений и приводить к снижению качества жизни и повышению смертности пациентов [3, 4]. Коронарное шунтирование (КШ) относится к основным хирургическим методам лечения пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и позволяет улучшить качество и продолжительность их жизни [2]. Важной задачей послеоперационного восстановления является минимизирование послеоперационных когнитивных нарушений у данной категории пациентов. Вместе с тем недостаточно доказательств эффективности применения фармакологической стратегии восстановления когнитивных функций после операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения [5].

В настоящее время компьютеризированные методы стали широко внедряться для корректировки и поддержания когнитивных функций как у здоровых пожилых людей, так и у имеющих различную степень когнитивного дефицита [6, 7, 8]. Существуют немногочисленные данные относительно методов восстановления когнитивных функций у пациентов после выполнения кардиохирургических вмешательств [9, 10, 11]. Так, например, в работе [9] тренировки внимания и памяти проводились между 6-й и 10-й неделей после КШ, они сопровождались помощью квалифицированного инструктора и, как показали авторы, приводили к значительному улучшению показателей того когнитивного домена, который подвергался тренировке. Однако в данном исследовании осуществлялось однонаправленное воздействие только на один когнитивный домен (внимание или память) что противоречит данным литературы, которые свидетельствуют о рассеянном характере поражения когнитивных функций после КШ [12]. Помимо этого, авторы предлагают применять данный способ компьютеризированных когнитивных тренировок достаточно поздно (через 1,5 месяца от проведения оперативного вмешательства). При такой организации когнитивного тренинга пропускается важный с позиции реабилитации временной период, когда послеоперационные когнитивные нарушения могут достаточно быстро регрессировать, что увеличивает шансы для снижения риска отдаленных когнитивных расстройств.

В другой работе описана компьютеризированная программа Maghzineh®, которую применяли для улучшения когнитивных функций пациентов, перенесших КШ. Пациентам проводились тренировки на устойчивость, распределение и избирательность внимания, а

также рабочую память продолжительностью 20 минут три раза в неделю в течение 8 недель в послеоперационном периоде КШ [11]. Недостатком данного вида когнитивного тренинга было отсутствие стимуляции исполнительных функций, которые особенно страдают при послеоперационных когнитивных расстройствах.

В связи с вышесказанным перспективной представляется разработка профилактических и восстановительных программ и тренингов для одномоментной расширенной стимуляции разных когнитивных доменов. Учитывая рассеянный характер поражения когнитивных функций после КШ [12], применение для когнитивной профилактики и реабилитации мультимодальных когнитивных тренингов наиболее оправдано, так как будет способствовать активации различных функциональных систем мозга. Известно, что наша повседневная деятельность подразумевает одновременное выполнение двух или более действий, но лица старшего возраста и с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями справляются с такими задачами хуже. Предполагается, что мультимодальный когнитивный тренинг может оказать значительный восстановительный эффект на мозговые ресурсы пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. В основе такого подхода лежит метод двойных задач, где комбинируются программы моторных и когнитивных тренировок, стимулирующие работу областей головного мозга, ответственных за исполнительный контроль, кратковременную память, внимание и моторные функции.

Таким образом, целью настоящей работы явилась апробация компьютеризированной программы «RECOVERY» для одномоментной мультимодальной стимуляции когнитивных доменов с целью восстановления когнитивных функций пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде КШ. Основная гипотеза исследования состояла в том, что назначение компьютеризированной одномоментной когнитивной стимуляции когнитивных доменов в раннем послеоперационном периоде может быть полезным у пациентов при проведении КШ с позиции оптимизации состояния когнитивных функций на госпитальном этапе.

Материал и методы

Пациенты

Все пациенты (n=27) были отобраны из когорты поступивших в отделения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) на плановое КШ в условиях ИК. Всем пациентам перед включением в исследование был проведен когнитивный скрининг по Монреальской шкале когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). При включении в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Дизайн исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Критериями включения пациентов в исследование были: стабильная ИБС, возраст 45-75 лет. Критерии невключения: наличие в анамнезе ОНМК, эпилепсии, а также наличие по данным предоперационного когнитивного скрининга <18 баллов по шкале MoCA и >8 по шкале депрессии Бека. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Группа сравнения

В группу сравнения вошли 30 относительно здоровых лиц, средний возраст которых составил 20,0 лет [19,0; 21,0]. Выбор различных по возрасту и, предположительно когнитивным показателям двух групп был основан на демонстрации широких возможностей применения программы «RECOVERY» как у молодых и когнитивно интактных субъектов, так и у группы с тяжелой соматической патологией, пациентов с тяжёлым течением ишемической болезни сердца, подвергшихся КШ в условиях ИК на госпитальном этапе раннего послеоперационного периода.

Нейропсихологическое тестирование

Расширенная оценка когнитивных показателей участников исследования проводилась однократно в первой половине дня в условиях хорошо освещенного и звукоизолированного помещения. Использовался психофизиологический комплекс «Статус ПФ». Оценивали функции кратковременной памяти (тесты запоминания 10 чисел, 10 слов и 10 схематичных фигур), психомоторные и исполнительные функции (тесты «Зрительно-моторная реакция выбора», «Уровень функциональной подвижности нервных процессов» в режиме обратной связи с экспозицией стимулов) и

внимание (корректирующая проба Бурдона, объем внимания) [12]. Для пациентов, перенесших КШ, психометрическое исследование проводили на 7-8-е сутки раннего послеоперационного периода.

Методика проведения когнитивного тренинга с использованием программы «RECOVERY»

Одномоментную стимуляцию когнитивных доменов, включающую два задания: зрительно-моторной реакции выбора и вербальной задачи открытого типа, пациентам проводили однократно, начиная с 2-3-их суток после КШ в условиях искусственного кровообращения на фоне медикаментозной терапии согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов. Когнитивный тренинг проводился в первой половине дня в хорошо освещенном и вентилируемом помещении на территории кардиохирургического отделения клиники. Занятие состояло из подготовительного и основного этапов. На подготовительном этапе в течение 2 минут осуществлялась беседа с тренирующим специалистом, разъяснение и дача инструкций к выполнению тренинга.

На основном этапе пациент выполнял задание на зрительно-моторную реакцию выбора как можно быстрее нажимая правой рукой клавишу ВВОД в случае предъявления красного прямоугольника и левой рукой клавишу ПРОБЕЛ при предъявлении зеленого прямоугольника. На прямоугольник желтого цвета реагировать было не нужно. Одновременно с выполнением первого задания пациенту необходимо было придумывать как можно больше способов нестандартного использования предмета, указанного в заголовке

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 1

Clinical and anamnetic characteristics of patients with coronary artery disease

Показатель	Пациенты, n=27
Возраст, лет, Me [25; 75]	63,0 [40,0; 77,0]
Пол (мужчины/женщины), n	22/5
Образование, лет, Me [25; 75]	14,0 [12,0; 15,0]
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [25; 75]	64,0 [52,0; 67,0]
Функциональный класс стенокардии, n (%): I-II III	20 (74) 7 (26)
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (93)
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%): I-II III	22 (81) 5 (19)
MoCA, баллы / scores, M±σ	25,0 [24,0; 27,0]
Стенозы сонных артерий, n (%): нет ≤50% >50%	20 (74) 6 (22) 1 (4)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	5 (19)
Длительность ИК, мин, Me [25; 75]	67,0 [55,0; 105,0]

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; NYHA – New York Heart Association.

Note: ИК – assisted circulation; ХСН – chronic heart failure; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; NYHA – New York Heart Association.

экрана (задача открытого типа). Время выполнения заданий варьировалось от 10 до 12 минут в зависимости от индивидуальной скорости моторной реакции и количества называемых способов нестандартного использования предмета в задаче открытого типа. Тренировочная сессия содержала три идущих друг за другом этапа в зависимости от количества сигналов, предъявляемых в зрительно-моторной реакции выбора (30, 120 и 300 сигналов). Тренинг мог быть остановлен на одном из этапов по требованию пациента.

Участники группы сравнения также проходили однократно расширенную оценку когнитивных показателей и однократный тренинг с использованием программы «RECOVERY» в сходных условиях.

Статистические методы анализа

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США), (SN: BXXR210F562022FA-A). Для описания качественных показателей применяли абсолютные и относительные показатели (%). Количественные показатели представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [25; 75]). Проверка нормальности распределения данных проводилась по методу Шапиро-Уилка, большинство данных было распределено ненормально, в связи с чем для межгрупповых сравнений использова-

ли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении межгруппового анализа показатели когнитивного статуса установлено, что показатели молодых здоровых лиц и кардиохирургических пациентов значимо отличались по ряду параметров, демонстрируя возрастные и специфические для сердечно-сосудистого заболевания особенности когнитивных функций. Так, пациенты имели большее время реакции при выполнении тестов психомоторных и исполнительных функций: зрительно-моторной реакции выбора ($p < 0,0001$), уровня функциональной подвижности головного мозга ($< 0,0001$); совершали больше ошибок в одноименных тестах ($p < 0,0001$ и $p = 0,04$ соответственно) по сравнению со здоровыми лицами. Различия также наблюдались и по тестам внимания и памяти. Кардиохирургические пациенты имели меньший объем внимания и памяти ($p < 0,0001$ и $p = 0,04$ соответственно); меньший коэффициент внимания ($p = 0,01$), меньшее количество перерабатываемых сигналов на 1-й и 4-й минутах корректурной пробы Бурдона ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно), а также меньше запомнили слов ($p = 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2).

Таблица 2

Показатели когнитивных функций у здоровых лиц и пациентов после кардиохирургического вмешательства
Table 2

Cognitive function parameters in healthy subjects and cardiac surgery patients

Показатель, Me [25; 75]	Пациенты, n=27	Здоровые лица, n=30	p
СЗМР-СЭ	616,5 [599,0; 643,5]	498,0 [453,5; 513,5]	<0,0001
СЗМР-КО	1,0 [1,0; 1,5]	0 [0; 0]	0,000002
ПНП-СЭ	488,5 [463,0; 504,0]	386,0 [364,5; 398,5]	<0,0001
ПНП-КО	27 [24,5; 30,0]	25,0 [21,0; 26,5]	0,04
ПНП-ППС	12,0 [9,0; 17,0]	11,5 [9,0; 16,5]	0,85
ОВ	5,0 [4,0; 6,0]	9,0 [7,5; 10,5]	<0,0001
КП-1м	57,5 [38,5; 97,5]	128,0 [98,5; 144,5]	<0,0001
КП-4м	95,0 [72,5; 112,0]	139,0 [128,5; 154,5]	<0,0001
КП-ВПЗ	286,0 [224,5; 408,5]	524,5 [463,5; 627,0]	<0,0001
КП-ВСО	5,5 [3,0; 11,0]	7,0 [5,5; 12,0]	0,08
КП-КВ	40,8 [27,3; 50,8]	53,1 [41,7; 70,3]	0,01
ЗП-Ч	4,5 [3,0; 6,0]	5,5 [5,0; 7,0]	0,02
ЗП-СЛ	5,0 [4,0; 5,0]	6,5 [5,0; 7,0]	0,0004
ОбрП	9,0 [7,5; 9,5]	10,0 [9,0; 10,0]	0,04

Примечание: ЗП-СЛ – зрительная память (слова); ЗП-Ч – зрительная память (числа); КП-1м – корректурная проба (1 минута); КП-4м – корректурная проба (4 минута); КП-ВПЗ – корректурная проба (всего переработано знаков); КП-ВСО – корректурная проба (всего совершено ошибок); КП-КВ – корректурная проба (коэффициент внимания); ОбрП – образная память; ОВ – объем внимания; ПНП-КО – подвижность нервных процессов (количество ошибок); ПНП-ППС – подвижность нервных процессов (пропущено положительных сигналов); ПНП-СЭ – подвижность нервных процессов (средняя экспозиция); СЗМР-КО – зрительно-моторная реакция выбора (количество ошибок); СЗМР-СЭ – зрительно-моторная реакция выбора (средняя экспозиция).

Note: ЗП-СЛ – visual memory (words); ЗП-Ч – visual memory (numbers); КП-1м – correction test (1st minute); КП-4м – correction test (4th minute); КП-ВПЗ – correction test (total characters processed); КП-ВСО – correction test (total errors); КП-КВ – correction test (attention coefficient); ОбрП – image memory; ОВ – attention volume; ПНП-КО – mobility of the nervous processes (number of errors); ПНП-ППС – mobility of the nervous processes (positive signals missed); ПНП-СЭ – mobility of the nervous processes (mean exposure); СЗМР-КО – visual-motor reaction of choice (number of errors); СЗМР-СЭ – visual-motor reaction of choice (mean exposure).

При проведении тренинга программой когнитивной стимуляции «RECOVERY» было установлено, что здоровые лица, согласно возрастным особенностям, имели большее количество правильных реакций и меньше неправильных реакций на появляющиеся на экране цветные фигуры по сравнению с пациентами, тем не менее среднее время реакции на правильные и на неправильные ответы не имело межгрупповых различий. Более того, не получены значимые межгрупповые различия по количеству ответов на задание открытого типа. При увеличении количества предъявляемых стимулов (120 и 300) сохранялись межгруп-

повые различия по количеству правильных ответов и скорости реакций между молодыми лицами и пациентами, перенесшими кардиохирургическое вмешательство, однако по количеству ответов по-прежнему не были получены значимые межгрупповые различия (табл. 3).

Таким образом, применение программы компьютеризированной когнитивной стимуляции «RECOVERY» сопоставимо у кардиохирургических пациентов со здоровыми лицами, что дает основание для использования ее в раннем послеоперационном периоде КШ с целью оптимизации когнитивных функций.

Таблица 3

Показатели компьютеризированной программы когнитивной стимуляции «RECOVERY» у здоровых лиц и пациентов после кардиохирургического вмешательства

Table 3

The parameters of the «RECOVERY» cognitive stimulation computer program in healthy subjects and cardiac surgery patients

Показатель, Me [25; 75]	Пациенты с ишемической болезнью сердца, n=27	Здоровые, n=30	p
Предъявлено сигналов	30	30	-
правильных	19,0 [15,0; 21,0]	25,0 [23,0; 28,0]	<0,0001
неправильных	11,0 [9,0; 15,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,0001
% правильных	63,3 [50,0; 70,0]	83,3 [76, 7; 90,9]	<0,0001
% неправильных	36,67 [30,0; 50,0]	16,7 [9,1; 23,3]	<0,0001
среднее время на правильный	850,0 [805,0; 879,0]	783,0 [762,0; 825,0]	0,009
среднее время на неправильный	889,0 [799,0; 951,0]	887,0 [827,0; 941,0]	0,84
Ср. время на правильный после неправильного	841,0 [783,0; 907,0]	851,0 [753,0; 920,0]	0,95
количество ответов	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,09
Предъявлено сигналов	120	120	-
правильных	86,0 [79,5; 99,5]	111,0 [101,0; 114,0]	<0,0001
неправильных	34,0 [20,5; 40,5]	9,0 [6,0; 19,0]	<0,0001
% правильных	71,7 [66,3; 82,9]	92,5 [84,2; 95,0]	<0,0001
% неправильных	28,3 [17,1; 33,8]	7,5 [5,1; 8,3]	<0,0001
среднее время на правильный	838,5 [798,5; 862,5]	768,0 [746,0; 801,0]	<0,0001
среднее время на неправильный	933,5 [905,5; 961,0]	869,0 [795,0; 946,0]	0,006
Ср. время на правильный после неправильного	763,0 [715,0; 819,0]	841,5 [818,0; 882,5]	<0,0001
количество ответов	13,5 [12,0; 17,0]	14,0 [12,0; 18,0]	0,54
Предъявлено сигналов	300	300	-
правильных	221,0 [191,0; 241,0]	279,0 [263,0; 285,0]	<0,0001
неправильных	72,0 [45,0; 92,0]	21,0 [15,0; 37,0]	<0,0001
% правильных	75,0 [64,0; 85,0]	93,0 [87,7; 95,0]	<0,0001
% неправильных	25,0 [15,0; 36,0]	7,0 [5,0; 12,3]	<0,0001
среднее время на правильный	833,0 [826,0; 862,0]	764,0 [737,0; 819,0]	<0,0001
среднее время на неправильный	943,0 [909,0; 953,0]	845,0 [765,0; 921,0]	0,003
Ср. время на правильный после неправильного	846,0 [829,0; 879,0]	779,0 [700,0; 823,0]	<0,0001
количество ответов	26,5 [16,0; 33,0]	26,5 [21,0; 33,0]	0,51

Важной методологической проблемой уже существующих парадигм когнитивного тренинга является то, что улучшение производительности когнитивных способностей принципиально ограничено теми, которые подвергаются тренировке, то есть перенос благоприятных эффектов тренинга к другим связанным способностям, в том числе аналогичным тренируемым, недостаточен (ограниченный эффект трансфера) [7; 13]. Перспективным подходом среди технологий когнитивной реабилитации в восстановлении не только тренируемых когнитивных функций, но и других связанных способностей является использование мультимодальных тренингов в виде двойных задач, подразумевающих одновременное выполнение разноплановой деятельности (моторной и когнитивной) [14, 15, 16]. Проведенный ранее анализ позволил установить, что выбор компонентов двойных задач для кардиохирургических пациентов должен основываться на особенностях и тяжести клинического статуса пациентов, а также форме церебральной патологии [12]. Известно, что характерной особенностью послеоперационного когнитивного дефицита у этой выборки пациентов является преимущественное нарушение функций фронтальных и парието-окципитальных отделов коры, обеспечивающих исполнительный контроль, функции рабочей памяти, внимания, а также моторные функции [12]. Предполагается, что применение реабилитационного подхода со стимуляцией указанных мозговых областей обеспечит больший успех когнитивной реабилитации кардиохирургических пациентов. Необходимо учитывать также, что программы стимуляции когнитивной сферы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями требуют соблюдения некоторых условий: помимо вовлечения нарушенных когнитивных функций, они должны иметь приемлемую субъективную трудность выполнения, учитывать уровень владения компьютером, а также быть увлекательными для пациента.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования подходов к послеоперационному когнитивному тренингу с использованием двойных задач с интенсификацией нагрузки и индивидуальным сопровождением пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

Заключение

Таким образом, применение компьютеризированной программы «RECOVERY» для одномоментной когнитивной стимуляции разных когнитивных доменов в раннем послеоперационном периоде КШ у пациентов с когнитивными нарушениями может быть оправдано. Результаты выполнения когнитивных заданий в ходе мультимодального тренинга

сопоставимы у кардиохирургических пациентов со здоровыми лицами, что дает основание для ее использования с целью оптимизации когнитивных функций. Однако для возможности включения данного вида когнитивной реабилитации в программу послеоперационного восстановления кардиохирургических пациентов необходимы дальнейшие исследования для обоснования интенсивности и продолжительности курса тренинга.

Финансирование. Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Литература / References

1. Kastaun S, Gerriets T, Schwarz NP, Yeniguen M, Schoenburg M, Tanislav C, Juenemann M. The relevance of postoperative cognitive decline in daily living: results of a 1-year follow-up. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016; 30(2):297-303. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.12.008
2. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, Davis D, Smith AE, Boord MS, Keage HAD. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *International Journal of Cardiology*. 2019; (289):43-49. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.04.065
3. Požgain Z, Dulić G, Kondža G, Bogović S, Šerić I, Hil D, Trogrlić B, Bednjanic A, Perković-Kovačević M, Šahinović I. Is postoperative cognitive decline after cardiac surgery associated with plasma beta amyloid 1-42 levels? *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2022;17(1):6. DOI: 10.1186/s13019-022-01755-4
4. Sun Y, Feng H, Zou T, Hou M, Jin Y, Gu C, Wang Y, Li J, Liu M, Zhang M, Gao Y. Assessment of risk factors for postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a single-center retrospective cohort study. *Bioscience Reports*. 2021;41(2):BSR20190719. DOI: 10.1042/BSR20190719
5. Bao Y, Rong W, Zhu A, Chen Y, Chen H, Hong Y, Le J, Wang Q, Naman CB, Xu Z, Liu L, Cui W, Wu X. Retinoic acid receptor is a novel therapeutic target for postoperative cognitive dysfunction. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2311. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092311
6. Tang Y, Zhu Z, Liu Q, Li F, Yang J, Li F, Xing Y, Jia J. The efficacy of Cognitive training in patients with Vascular Cognitive Impairment, No dEmentia (the Cog-VACCINE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):392. DOI:10.1186/s13063-016-1523-x

7. Ballesteros S, Mayas J, Prieto A, Ruiz-Marquez E, Toril P, Reales JM. Effects of video game training on measures of selective attention and working memory in older adults: results from a randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;(9):354. DOI:10.3389/fnagi.2017.00354
8. Liao YY, Chen IH, Lin YJ, Chen Y, Hsu WC. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;(11):162. DOI:10.3389/fnagi.2019.00162
9. de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Denault A, Cartier R, Bherer L. The benefits of cognitive training after a coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35(5):557-68. DOI: 10.1007/s10865-011-9384-y
10. Петрова ММ, Прокопенко СВ, Еремина ОВ, Можейко ЕЮ, Каскаева ДС. Коррекция послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургии с использованием компьютерных стимулирующих программ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):35-41. [Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, Mozheiko EU, Kaskaeva DS. Correction of postoperative cognitive dysfunction in cardiosurgery using computer-based stimulation programs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):35-41. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161169135-41
11. Ajtahed SS, Rezapour T, Etemadi S, Moradi H, Habibi Asgarabad M, Ekhtiari H. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving quality of life: an interventional trial. *Frontiers in Psychology*. 2019;(10):1759. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01759
12. Трубникова ОА, Тарасова ИВ, Барбараш ОЛ. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(2):101-111. [Trubnikova OA, Tarasova IV, Barbarash O.L. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2):101-111. (In Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111
13. Wilkinson AJ, Yang L. Inhibition plasticity in older adults: practice and transfer effects using a multiple task approach. *Neural plasticity*. 2016;(2016):9696402. DOI: 10.1155/2016/9696402
14. Heinzl S, Rimpel J, Stelzel C, Rapp MA. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017;(11):85. DOI:10.3389/fnhum.2017.00085
15. Commandeur D, Klimstra MD, MacDonald S, Inouye K, Cox M, Chan D, Hundza SR. Difference scores between single-task and dual-task gait measures are better than clinical measures for detection of fall-risk in community-dwelling older adults. *Gait and Posture*. 2018; (66):155-159. DOI:10.1016/j.gaitpost.2018.08.020
16. Petrigna L, Thomas E, Gentile A, Paoli A, Pajaujiene S, Palma A, Bianco A. The evaluation of dual-task conditions on static postural control in the older adults: a systematic review and meta-

analysis protocol. *Systematic reviews*. 2019;8(1):188. DOI:10.1186/s13643-019-1107-4

Сведения об авторах

Тарасова Ирина Валерьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79235265142; e-mail: iriz78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6391-0170>

Трубникова Ольга Александровна, д.м.н., заведующая лабораторией нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79069356543; e-mail: olgalet17@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9750-5536>

Кухарева Ирина Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79050796491; e-mail: ira-kukhareva77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6813-7017>

Соснина Анастасия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79131298449; e-mail: mamontova_1984@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8908-2070>;

Куприянова Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79131293535; e-mail: kuprds@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9750-5536>

Темникова Татьяна Борисовна, очный аспирант Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79235193300; e-mail: t.13.ermakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0381-5742>

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +79059696435; e-mail: olb61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Author information

Irina V. Tarasova, Dr.Med.Sci., Leading Researcher of the Laboratory of Neurovascular Pathology of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79235265142; e-mail: iriz78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6391-0170>

Olya A. Trubnikova, Dr.Med.Sci., Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79069356543; e-mail: olgalet17@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9750-5536>

Irina N. Kukhareva, Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of the Laboratory of Neurovascular Pathology of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79050796491; e-mail: ira-kukhareva77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6813-7017>

Anastasia S. Sosnina, Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Laboratory of Neurovascular Pathology, of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79131298449; e-mail: mamontova_1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8908-2070>;

Darya S. Kupriyaynova, Research Assistant of the Laboratory of Neurovascular Pathology of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79131293535; e-mail: kuprds@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9750-5536>

Tatyana B. Temnikova, full-time graduate student of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79235193300; e-mail: t.13.ermakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0381-5742>

Olya L. Barbarash, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Boulevard Sosnovy Str., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +79059696435; e-mail: olb61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Дата поступления: 22.09.2023

Дата рецензирования: 11.01.2024

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 22 September 2023

Revision Received 11 January 2024

Accepted 16 January 2024

Случаи из практики / Cases from practice



© ШКЛЯЕВ А. Е., ОБУХОВА Е. В., СЕМЁНОВЫХ Е. А., КОМИССАРОВА Н. В., ШАИХОВ Ф. И.

УДК 616-006.486

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-94-97

Ганглионеврома забрюшинного пространства как причина вторичной артериальной гипертензии: клиническое наблюдение

А. Е. Шкляев¹, Е. В. Обухова¹, Е. А. Семёновых², Н. В. Комиссарова¹, Ф. И. Шаихов³

¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск 426034, Российская Федерация

²Республиканское патологоанатомическое бюро, Ижевск 426039, Российская Федерация

³Первая Республиканская клиническая больница, неврологическое отделение, Ижевск 426039, Российская Федерация

Резюме. Ганглионеврома – это доброкачественная опухоль из элементов симпатических нервных узлов, обладающая секреторной активностью с синтезом катехоламинов, вызывающих у пациентов повышение артериального давления. Других симптомов больные не отмечают. В статье приведено клиническое наблюдение пациента с ганглионевромой забрюшинного пространства, ставшей причиной вторичной артериальной гипертензии, осложнившейся геморрагическим инсультом. В ходе прижизненного проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики опухоль не обнаружили. Терапия, направленная на стабилизацию артериального давления, была неэффективна. На фоне нарастающей полиорганной недостаточности пациент скончался.

Ключевые слова: ганглионеврома, диагностика, вторичная артериальная гипертензия, геморрагический инсульт.

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

Для цитирования: Шкляев АЕ, Обухова ЕВ, Семёновых ЕА, Комиссарова НВ, Шаихов ФИ. Ганглионеврома забрюшинного пространства как причина вторичной артериальной гипертензии: клиническое наблюдение. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):94-97. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-94-97

Retroperitoneal ganglioneuroma as a cause of secondary arterial hypertension: clinical observation

A. E. Shklyayev¹, E. V. Obukhova¹, E. A. Semenovych², N. V. Komissarova¹, F. I. Shaikhov³

¹Izhevsk state medical Academy, Izhevsk 426034, Russian Federation

²Republican pathoanatomical bureau, Izhevsk 426039, Russian Federation

³Republican clinical hospital, neurological Department, Izhevsk 426039, Russian Federation

Abstract. Ganglioneuroma is a benign tumour consisting of elements of sympathetic nerve nodes that has secretory activity with synthesis of catecholamines that cause an increase in patients' blood pressure. The patients do not note other symptoms. The article presents a clinical observation of a patient with retroperitoneal ganglioneuroma which caused secondary arterial hypertension complicated by haemorrhagic stroke. Intravital laboratory and instrumental diagnostic methods did not detect the tumour. Therapy aimed at stabilising blood pressure was ineffective. Against the background of increasing multiple organ failure, the patient died.

Key words: ganglioneuroma, diagnosis, secondary arterial hypertension, haemorrhagic stroke.

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

Citation: Shklyayev AE, Obukhova EV, Semenovych EA, Komissarova NV, Shaikhov FI. Retroperitoneal ganglioneuroma as a cause of secondary arterial hypertension: clinical observation. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):94-97. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-94-97

Введение

Одной из причин развития вторичной артериальной гипертензии (АГ) являются гормонально-активные опухоли [1], способные повышать артериальное давление за счет синтеза катехоламинов. К таким опухолям относят ганглионеврому (ГН) [2]. ГН представляет собой редкую доброкачественную опухоль из элементов симпатических нервных узлов. Характерный для нее медленный рост приводит к длительному бессимптомному течению ГН и трудностям ее диагностики [3]. Симптомы появляются только тогда, когда опухоль достигает значительных размеров, сдавливая

близлежащие органы, либо когда заболевание проявляет гормональную активность, секреторируя катехоламины и тестостерон [2]. В качестве примера приводим клиническое наблюдение ганглионевромы забрюшинного пространства, обнаруженной у взрослого человека. Этот случай примечателен не только возрастом больного, но и тем, что опухоль стала причиной повышения артериального давления до 300/100 мм рт. ст.

Клиническое наблюдение

Мужчина 35 лет был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение Регионального сосудистого центра (РСЦ) в 13:56

02.10.2022 г. с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и госпитализирован в отделение реанимации РСЦ. Со слов родственника, в 11:00 того же дня пациент внезапно покраснел и потерял сознание, отмечались судороги.

В анамнезе имеются данные о наличии у пациента гипертонической болезни. Однако гипотензивную терапию он не принимал.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое. АД 300/100 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные с частотой 105 в минуту. Объективное исследование дыхательной и пищеварительной систем без особенностей.

Неврологический статус: сознание кома 1. Менингеальных знаков нет. Зрачки равны, расширены, реакция на свет снижена. Взгляд не фиксирует, за предметом не следит. Лицо симметричное. Язык в полости рта. Речевой продукции нет. Тонус в конечностях справа снижен. Рефлексы с конечностей живые, без четкой разницы. Патологических стопных знаков нет. Правосторонняя гемиплегия. На боль некоординированная двигательная реакция. Координаторные пробы не выполняет.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Полный анализ крови от 02.10.2022 г.: лейкоциты $26,40 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,53 \times 10^{12}/\text{л}$, абсолютные нейтропения, лимфопения, моноцитопения, эозинофи-

лия и относительная лимфопения. Остальные показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови (02.10.2022 г.): креатинин – 108,9 мкмоль/л, калий – 3,8 ммоль/л, хлориды – 119,0 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы. Уровень тропонина в крови (03.10.2022 г.): 2,50 нг/мл (норма 0,00-1,00).

Анализ мочи от 02.10.2022 г.: белок 0,3 г/л, глюкоза 14 ммоль/л, эритроциты 10 в поле зрения.

Компьютерная томография головного мозга (02.10.2022 г.): Острейшая внутримозговая гематома левого полушария головного мозга объемом 92 см³. Внутривентрикулярное кровоизлияние (ВЖК) с тампонадой IV желудочка. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) по FISHER IV ст. Латеральное смещение срединных структур головного мозга. Диффузный отек вещества головного мозга. На следующий день отрицательная динамика. Присоединяется формирующееся нисходящее аксиальное смещение структур головного мозга. Полисинусит.

Трансторакальная эхокардиография от 02.10.2022 г.: гипертрофия стенок левого желудочка (ЛЖ), недостаточность митрального клапана I, недостаточность трикуспидального клапана II, аритмия. Систолическая функция ЛЖ сохранена.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальное дуплексное сканирование



Рисунок 1. Хронология течения заболевания.
Figure 1. Chronology of the course of the disease.

(02.10.2022 г.): признаки повышения цереброваскулярного сопротивления; локальная атеросклеротическая бляшка в устье правой внутренней сонной артерии со стенозом 20-25 % просвета.

ЭКГ от 03.10.2022 г.: гипертрофия левых отделов сердца, перегрузка ЛЖ, синдром удлинённого QT.

При поступлении ввиду грубого неврологического дефицита (внимание не концентрирует, не доступен речевому контакту, сознание сопор/кома 1, инструкции не выполняет, правосторонняя гемиплегия, положение в кровати пассивное, глотание нарушено) принято решение об интубации и переводе на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Также были установлены назогастральный зонд и уретральный катетер. Через 2 часа после поступления АД снижено до 155/89 мм рт. ст., ещё через 4 часа АД 115/78 мм рт.ст. Остальные показатели без изменений.

В связи с имевшимся при поступлении угнетением сознания до комы нейрохирургическое вмешательство было противопоказано. В течение дня проведено следующее лечение: гипотензивная терапия (сульфат магния 25% внутривенно инфузатом, эналаприл 20 мг 2 раза в сутки, амлодипин 10 мг 1 раз в сутки, бисопролол 5 мг 1 раз в сутки). Для коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия использовался гелофузин 500 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно. Помимо этого, использовались препараты для парентерального питания (фриостерин 500 мл внутривенно капельно), витамины группы В (инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота 20 мл), анальгетик (кеторолак 30 мг 3 раза в сутки внутривенно).

На следующий день в 4:00 динамика отрицательная, сознание кома 2. Гемодинамика стабильная, АД 157/84 мм рт. ст. К 20:00 вечера АД снизилось до 112/74 мм рт.ст. Остальные показатели на прежнем уровне. Лабораторно: лейкоцитоз снизился до $11,8 \times 10^9$ /л, электролитные расстройства были скорректированы. В биохимическом анализе крови отмечено увеличение мочевины до 7,4 ммоль/л, креатинина до 188,8 мкмоль/л, снижение общего белка до 57,4 г/л, D-димеры 10100,0 мкг/л.

В течение дня пациент получал гипотензивную терапию сульфатом магния 25% внутривенно инфузатом, препараты витаминов группы В, средства для парентерального питания.

В 4:00 04.10.2022 г. отмечается отрицательная динамика, сознание кома 2. Гемодинамика стабильная, АД 108/62 мм рт. ст. Через 3 часа состояние пациента становится крайне тяжёлым. Сознание кома 3 (атония, арефлексия, адинамия). SpO₂ –91%. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика не стабильная, со склонностью к артериальной гипотонии. АД 78/34 мм рт. ст. С целью коррекции гемодинамики,

предупреждения прогрессирования сосудистых проявлений церебрального шока налажена микроинфузия норадреналина 0,5 мкг/кг/мин. с положительным вазопрессорным эффектом. В 9:00 к церебральной недостаточности присоединяется полиорганная недостаточность – почечная (повышенный уровень мочевины, креатинина в крови), сердечная (нестабильность АД), печеночная (снижение общего белка в крови), дыхательная (ИВЛ-зависимость, SpO₂ 91%). Лабораторно: лейкоцитоз устранен, абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов пришло в норму. Наблюдается нарастание мочевины до 14,6 ммоль/л, креатинина до 398,0 мкмоль/л, калия до 6,26 ммоль/л. Назначена консервативная терапия гиперкалиемии (6,26 ммоль/л) – кальция хлорид 10%-10 мл внутривенно. К 11:00 зондовое питание останавливают. Эффект от инотропной поддержки норадреналином 0,9-0,7 мкг/кг/мин снижен. В 13:00 АД падает до 81/58 мм рт. ст. Продолжается инотропная поддержка норадреналином 0,9-1,1 мкг/кг/мин, вазопрессорный эффект по-прежнему снижен. В 15:00 отмечается отсутствие реакции на болевые раздражения, пациент не открывает глаза, зрачки расширены, на свет не реагируют. Прогрессирует полиорганная недостаточность, рефрактерная к инотропной поддержке. По причине остановки сердечной деятельности начат комплекс сердечно-лёгочной реанимации на фоне продолжающейся ИВЛ. Сердечная деятельность не восстановилась. Через 30 минут констатирована биологическая смерть.

Тело направлено на аутопсию в патологоанатомическое бюро с диагнозом: ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы левого полушария головного мозга. ВЖК. САК по FISHER IV ст. в виде грубой общемозговой симптоматики, грубых глазодвигательных нарушений, центральной тетраплегии.

На аутопсии слева от аорты, рядом с надпочечником был обнаружен продолговатой формы плотный узел размерами 3×1×1 см, белесый на разрезе. Гистологическое исследование показало, что парааортальный узел представлен ганглионевромой (рис. 2).

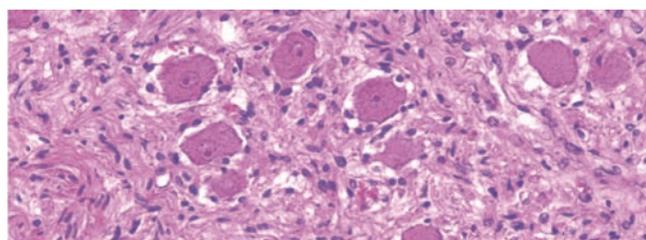


Рисунок 2. Микроскопическое строение ганглионевромы (гематоксилин – эозин, увеличение 500).

Figure 2. Microscopic structure of ganglioneuroma (haematoxylin-eosin staining, magnification 500).

Таким образом, не диагностированная при жизни ганглионеврома в приведенном случае стала причиной развития вторичной артериальной гипертензии, осложнившейся ОНМК с летальным исходом.

Обсуждение

В описанном случае причиной повышения артериального давления стала доброкачественная опухоль – ганглионеврома. ГН обычно поражают маленьких детей в возрасте 7 лет. Тем не менее, нашему пациенту на момент поступления было уже 35 лет, что в пять раз больше типичного среднего возраста. В нашем клиническом наблюдении повышение АД было единственным симптомом заболевания, что делало диагностику особенно сложной, так как клиницисты не рассматривали ГН как возможную причину АГ. Как следствие, опухоль продолжала оставаться незамеченной. Терапия, направленная на стабилизацию АД была неэффективна.

Вследствие редкой встречаемости малого спектра клинических проявлений и неспецифичности изменений скрининговых лабораторно-инструментальных данных диагностика ганглионевром представляет собой сложнейшую задачу в практике врача. В большинстве случаев они обнаруживаются случайно при прохождении планового диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания. Основными методами прижизненной диагностики ГН являются КТ, а также УЗИ и МРТ органов брюшной полости [4]. Окончательный диагноз ставится на основании патоморфологического исследования образца ткани взятого с помощью эксцизионной биопсии, толстоигельной биопсии или тонкоигольной аспирации [5].

Заключение

Ганглионеврома, вызывающая повышение артериального давления, может иметь характер жизнеугрожающего состояния. Поэтому следует подчеркнуть важность применения расширенной диагностики у пациентов с наличием повышенного артериального давления в молодом возрасте для своевременной постановки диагноза вторичной артериальной гипертензии и исключения потенциально обратимых причин ее развития.

Литература / References

1. Eisenhofer G, Peitzsch M, Bechmann N, Huebner A. Biochemical Diagnosis of Catecholamine-Producing Tumors of Childhood: Neuroblastoma, Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):901760.
2. Бабаханова СБ, Качанов ДЮ, Щербakov AP, Рощин ВЮ, Друй АЕ, Ликарь ЮН, Шаманская ТВ. Ганглионейрома как феномен созревания нейробластомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):133-142. [Babakhanova SB, Kachanov DYu, Shcherbakov AP, Roshchin

VYu, Druy AE, Likar YuN, Shamanskaya TV. Ganglioneuroma as the phenomenon of neuroblastoma maturation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):133-142. (In Russian)]

3. Галкина МГ, Кемаев АБ, Костерин АВ, Лукьянова КК, Окунев НА, Окунева АИ, Плешков СА, Солдатов ОМ. Клинический случай диагностики и хирургического лечения гангионевромы забрюшинного пространства у ребенка. *Огарев-Online*. 2021;13(166):10. [Galkina MG, Kemaev AB, Kosterin AV, Lukyanova KK, Okunev NA, Okuneva AI, Pleshkov SA, Soldatov OM. Clinical case of diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal ganglioneuroma in a child. *Ogarev-Online*. 2021;13(166):10. (In Russian)]

4. Варламова НН, Зиновьева ЕН. Клиническое наблюдение ганглионевромы у пациента с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Медицинская визуализация*. 2021;25(2):98-101. [Varlamova NN, Zinovieva EN. A case of ganglioneuroma in a patient with the pathology of the uppergastrointestinal tract. *Medical Visualization*. 2021;25(2):98-101. (In Russian)]

5. Lebbby E, Kwan D, Bui TL, O'Connell R, Seetharaman M, Houshyar R. Retroperitoneal ganglioneuroma with nodal involvement in an adult patient with human immunodeficiency virus: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2021;15(1):634.

Сведения об авторах

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; тел.: +7 (3412) 526201; e-mail: shklyaevalleksey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>

Обухова Елена Владимировна, студент, Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; тел.: +7 (3412) 526201; e-mail: obukhovaellen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8311-2558>

Семёновых Елизавета Александровна, врач-патологоанатом, Республиканское патологоанатомическое бюро; адрес: Российская Федерация, 426039, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 85; тел.: +7 (3412) 468653; e-mail: odin_kot@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5571-5853>

Комиссарова Наталья Валерьевна, к.м.н., Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; тел.: +7 (3412) 526201; e-mail: nvkomis@gmail.com

Шаихов Филипп Игоревич, врач-невролог, Первая Республиканская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426039, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57; тел.: +7 (3412) 693595; e-mail: fil_shai@mail.ru

Author information

Alexey E. Shklyayev, Dr. Med. Sci., Professor, Izhevsk State Medical Academy; Address: 281 Kommunarov str., Izhevsk, Russian Federation 426034; Phone: +7 (3412) 526201; e-mail: shklyaevalleksey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>

Elena V. Obukhova, student, Izhevsk State Medical Academy; Address: 281 Kommunarov str., Izhevsk, Russian Federation 426034; Phone: +7 (3412) 526201; e-mail: obukhovaellen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8311-2558>

Elizaveta A. Semenova, pathologist, Republican Pathology and Anatomical Bureau; address: 85 Votkinskoe shosse str., Izhevsk, Russian Federation 426039; Phone: +7 (3412) 468653; e-mail: odin_kot@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5571-5853>

Natalia V. Komissarova, Cand. Med. Sci., Izhevsk State Medical Academy; Address: 281 Kommunarov str., Izhevsk, Russian Federation 426034; Phone: +7 (3412) 526201; e-mail: nvkomis@gmail.com

Philip I. Shaikhov, Neurologist, First Republican Clinical Hospital; Address: 57 Votkinskoe shosse str., Izhevsk, Russian Federation 426039; Phone: +7 (3412) 693595; e-mail: fil_shai@mail.ru

Дата поступления: 08.07.2023

Дата рецензирования: 06.11.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 08 July 2023

Revision Received 06 November 2023

Accepted 16 January 2024

© ДАМБАЕВ Г. Ц., ПОЛОНЯНКИН А. С., ВУСИК А. Н., КУРТСЕИТОВ Н. Э., СОЛОВЬЕВ М. М., СКИДАНЕНКО В. В., ФАТЮШИНА О. А., АВДОШИНА Е. А.

УДК 616. 329-007.251-005.1-089

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-98-101

Апоплексия пищевода (синдром Бурхава)

Г. Ц. Дамбаев, А. С. Полонянкин, А. Н. Вусик, Н. Э. Куртсеитов, М. М. Соловьев, В. В. Скиданенко, О. А. Фатюшина, Е. А. Авдошина

Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен клинический случай сравнительно редкого патологического состояния - пищевода разрывно-геморрагического синдрома (синдром Н. Boerhaave). Описанию клинического случая предпослана литературная справка, отражающая основные вехи развития хирургии пищевода, а так же заслуги сотрудников кафедры и клиники госпитальной хирургии (Э.Г. Салищев, В.Д. Добромислов, А.Г. Савиных). Описание клинического случая синдрома Бурхава с локализацией разрыва в нижней трети пищевода иллюстрирует эффективность рутинных рентгенологических и эндоскопических исследований синдрома Бурхава с медиастинальными и плевральными осложнениями. Авторы полагают, что залогом благоприятного исхода явились ранняя диагностика и своевременно выполненная операция. Во время выполнения операции использована сагиттальная диафрагмокрутомия по А.Г. Савиных, позволившая эффективно и внеплеврально дренировать заднее средостение.

Ключевые слова: разрыв пищевода, синдром Бурхава, медиастенит, диафрагмокрутомия, дренирование средостения, апоплексия пищевода.

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

Для цитирования: Дамбаев ГЦ, Полонянкин АС, Вусик АН, Куртсеитов НЭ, Соловьев ММ, Скиданенко ВВ, Фатюшина ОА, Авдошина ЕА. Апоплексия пищевода (синдром Бурхава). *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):98-101. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-98-101

Oesophageal apoplexy (Boerhaave syndrome)

G. Ts. Dambaev, A. S. Polonyankin., A. N. Vusik, N. E. Kurtseitov., M. M. Soloviev, V. V. Skidanenko, O. A. Fatyushina, E. A. Avdoshina

Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

Abstract. The article presents a clinical case of a relatively rare pathological condition: oesophageal rupture-haemorrhagic syndrome (H. Boerhaave syndrome). The description of the clinical case is preceded by a literary reference reflecting the main milestones in oesophageal surgery development as well as the merits of the staff of the department and the clinic of hospital surgery (E.G. Salishchev, V.D. Dobromyslov, A.G. Savinykh). The description of a clinical case of Boerhaave syndrome with a rupture localised in the lower third of the oesophagus illustrates the efficacy of routine radiological and endoscopic studies of Boerhaave syndrome with mediastinal and pleural complications. We believe that early diagnosis and timely surgery were key to a favourable outcome. During the operation, sagittal diaphragm crurotomy by A.G. Savinykh was used, which allowed effective and extrapleural drainage of the posterior mediastinum.

Key words: rupture of the oesophagus, Boerhaave syndrome, mediastinitis, diaphragmatic crurotomy, mediastinal drainage, oesophageal apoplexy.

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

Citation: Dambaev GTs, Polonyankin AS, Vusik AN, Kurtseitov NE, Soloviev MM, Skidanenko VV, Fatyushina OA, Avdoshina EA. Oesophageal apoplexy (Boerhaave syndrome). *Siberian Medical Review*. 2024;(1):98-101. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-98-101

В настоящее время особый интерес хирургов, занимающихся лечением заболеваний пищевода, связан с редким патологическим процессом – разрывом всех слоев стенки пищевода, синдромом Boerhaave, который приводит к грозному осложнению – медиастиниту [1, 5, 6]. Сам автор, Герман Бурхава, впервые описавший в 1724 г. данный патологический процесс как самостоятельное заболевание, назвал его «фатальной болезнью пищевода». К такому выводу он пришел после проведенной в 1723 г. аутопсии тела гранд-адмирала голландского флота барона Jan Gerrit van Wassenaer, который скончался через 18 часов после обильного обеда, после которого он самостоятельно вызывал рвоту, после чего появились острые боли в левой половине грудной клетки и выраженная одышка, позже присоединилась подкожная эмфизема в области шеи [2, 3]. В 1858 г. спустя 135 лет, впервые спонтанный

разрыв пищевода при жизни был верифицирован доктором V. Myers. Выздоровление пациента с фатальной болезнью пищевода описано через 224 года с момента первого описания данной патологии американским хирургом N.W. Frink. Исцеление наступило в результате адекватного дренирования плевральной полости [3]. В 1947 г. в британском научно-медицинском журнале Н.Р. Барретт (N.R. Barrett) опубликовал результаты успешного хирургического лечения пациента со спонтанным разрывом пищевода [4].

Исключительный вклад в развитие пищеводной хирургии внесли сотрудники кафедры и клиники госпитальной хирургии СибГМУ. История кафедры госпитальной хирургии Томского Императорского университета ведет свое начало с 1892 г. Под руководством первого руководителя кафедры Эраста Гавриловича Салищева ординатор Добромислов Васи-

лий Дмитриевич разработал на экспериментальном материале трансплевральный доступ к пищеводу. 18 марта 1900 г. В.Д. Добромыслов выполнил первую операцию иссечения части пищевода (1,5 см.) у собаки. Первый клинический успех при операции по поводу рака пищевода по методу Добромysłова получил американский хирург Торек (F.J.A. Torek, 1861-1938 гг.) в 1913 г. Идеи и труды В.Д. Добромysłова продолжены профессором А.Г. Савиных, возглавившим в 1928 г. кафедру и клинику госпитальной хирургии Томского медицинского института. Андрей Григорьевич Савиных, продолжая славные традиции своих предшественников, на основании фундаментальных анатомических исследований в 1934 г. предложил широкую сагитальную дафрагмотомию с пересечением обеих ножек диафрагмы для обеспечения широкого доступа к нижнему отделу пищевода и кардиальному отделу желудка. В настоящее время благодарные хирурги предложенный в 1934 г. метод называют: «Широкая сагитальная диафрагмокруротомия по А.Г. Савиных» [7]. С связи с патогенетическими топографическими особенностями синдрома Бурхава, в 90 % случаев апоплексия пищевода возникает в ниже-грудном отделе его, при этом доступ по А.Г. Савиных значительно облегчает технологию ушивания дефекта и адекватное дренирование средостения.

В качестве подтверждения нашего суждения приводим клинический случай.

Пациент Д., 56 лет, доставлен в приемный покой машиной скорой помощи в тяжелом состоянии и госпитализирован в отделение реанимации. Пациент предъявлял жалобы на рвоту по типу «кофейной гущи», слабость, одышку. Из анамнеза выяснено, что пациент в течение 3-х дней алкоголизировался, 3 часа назад была обильная рвота, после чего появились боли за грудиной, боли в левой половине грудной клетки, одышка.

При поступлении артериальное давление составляло 70/50 мм рт. ст., пульс 116 ударов в минуту, частота дыхательных движений 24 в 1 минуту, сатурация составляла 92 % на атмосферном воздухе. По данным общего анализа крови, обращал на себя внимание уровень лейкоцитов $22,4 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов $4,77 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина 147 г/л. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня мочевины и креатинина: 10,9 ммоль/л и 124 ммоль/л соответственно.

При рентгенографии брюшной полости – подозрение на свободный газ в брюшной полости. При рентгенографии легких подозрение на пневмомедиастинум. Была выполнена эзофагогастроскопия, заключение: эрозивный эзофагит. Недостаточность кардии. Очаговый гастрит с эрозиями. Гастростаз. Рубцовая деформация ЛДПК. Дуоденит. Неполный

осмотр из-за содержимого. После гастроскопии ухудшение состояния в виде усугубления одышки. Выполнена повторная рентгенография ОГК, на которой определялся субтотальный пневмоторакс слева.

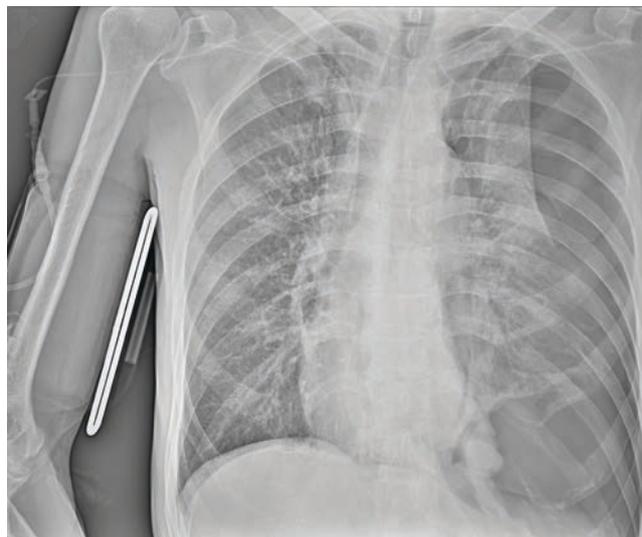


Рисунок.1. Пневмомедиастинум, субтотальный пневмоторакс слева после ЭГДС.

Figure 1. Pneumomediastinum, subtotal pneumothorax on the left after EGDS.

Выполнено дренирование левой плевральной полости во 2 межреберье по среднеключичной линии. После стабилизации состояния, сделана повторная ЭГДС: в н/3 пищевода, 40-42 см по эндоскопу, примерно в зоне пищеводно-желудочного перехода, по левой стенке, определяется сформированное устье свищевых ходов, около 0,5 см, стенки плотные, не спадаются. Зубчатая линия четко не дифференцируется из-за налета и воспаления. В дистальном отделе на уровне пищевоного сужения поверхностные сливные эрозии под фибрином. Проведена рентгеноскопия пищевода с водорастворимым йодсодержащим контрастом: акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим. На уровне наддиафрагмального сегмента определяется свищевой ход, контраст затекает в заднее средостение и в плевральную полость слева. Заключение: перфорация пищевода (на уровне наддиафрагмального сегмента) с формированием пищеводно-медиастинально-плеврального свища.

Спустя 2 часа после поступления, предоперационной подготовки, пациенту проведена операция в объеме лапаротомия, сагитальная диафрагмокруротомия по А.Г. Савиных, ушивание разрыва нижнегрудного отдела пищевода с фундопликацией по Dor, дренирование левой плевральной полости, дренирование заднего средостения, дренирование левого поддиафрагмального пространства. Ход операции: под эндо-



Рисунок 2. Затекание контраста в заднее средостение и плевральную полость слева.

Figure 2. Contrast leakage into the posterior mediastinum and pleural cavity on the left.

трахеальным наркозом выполнена верхнесреднесрединная лапаротомия. Выпота в брюшной полости нет. Печень не увеличена, патологических образований не выявлено, желчный пузырь при пальпации спадается, желудок при осмотре без дефектов, на осмотренных органах брюшной полости патологии не выявлено. Рассечена диафрагмально-печеночная связка, мобилизована левая доля печени. Мобилизован малый сальник. Выделены ножки диафрагмы. Нижняя диафрагмальная вена между 2-мя лигатурами прошита и пересечена. Выполнена сагиттальная диафрагмотомия. Пересечены правая и левая ножки диафрагмы. Осуществлен широкий доступ в средостение. Мобилизован абдоминальный, ниже-грудной отделы пищевода со всех сторон, пищевод взят на держалку. Пальпаторно стенка инфильтрирована, отечная. По левой боковой поверхности в ниже-грудном отделе пищевода определяется линейный дефект до 2,5 см, стенки в данной области не утолщены (свежий разрыв), ткани вокруг имеют грязный коричневый цвет. Слева определяется дефект медиастинальной плевры до 4 см, в плевральной полости коричневого цвета выпот в количестве 150 мл, аспирирован. Выполнено ушивание линейного разрыва пищевода двухрядным швом, шов укрыт дном желудка по Dor. Левая плевральная полость дополнительно дренирована в 8 межреберье слева по средней подмышечной линии, дренаж фиксирован кисетным швом, и отдельно фиксирован швом к коже, установлен дренаж по Бюлау.

Выполнено дренирование средостения, дренаж выведен через отдельный прокол в мезогастрии справа, выполнено дренирование поддиафрагмального пространства слева, дренаж выведен через отдельный прокол в мезогастрии слева. На вторые сутки после операции было разрешено пить. На третьи сутки был удален дренаж из плевральной полости и из левого поддиафрагмального пространства. На четвертые сутки пациенту было разрешено принимать жидкую, протертую пищу. На пятые сутки был удален дренаж из средостения. Послеоперационный период протекал гладко. На девятые сутки пациент был выписан из отделения на амбулаторный этап лечения.

Ретроспективно анализируя результаты проведенного лечения, необходимо сделать вывод, что сагиттальная диафрагмокруротомия по А.Г. Савиных создает адекватный оперативный доступ для ушивания пищевода и дренирования заднего средостения. Данная технология улучшает исход операции и течение послеоперационного периода.

Заключение

Описанный выше клинический случай редкого, но угрожающего жизни состояния, обозначенного в литературе как синдром Boerhaave (пищеводный разрывно-геморрагический синдром) наглядно иллюстрирует, на наш взгляд, следующие положения:

- Обязательным условием благополучного исхода является ранняя диагностика, сохраняющая возможность не только раннего дренирования заднего средостения, но и относительно надежной герметизации стенки пищевода;
- Диагностика синдрома Boerhaave как с использованием современных лучевых методов (томографии и ультразвукового исследования), так и с использованием традиционного рентгеновского метода с водорастворимым контрастом. Эндоскопическое исследование обязательно во всех случаях;
- Использование в качестве доступа к заднему средостению сагиттальной диафрагмокруротомии по А.Г.Савиных не только создает достаточные условия для ревизии пищевода при локализации разрыва в нижней трети его, но и предусматривает оптимальный вариант постурального дренирования заднего средостения.

Литература / References

1. Aiolfi A, Micheletto G, Guerrazzi G, Bonitta G, Campanelli G, Bona D. Minimally invasive surgical management of Boerhaave's syndrome: a narrative literature review. *Journal Thoracic Diseases*. 2020;12(8):4411-4417. DOI:10.21037/jtd-20-1020
2. Fatt Yang Chew MD, Su-Tso Yang. Boerhaave syndrome. *CMAJ*. 2021;27(193):E1499. DOI: 10.1503/cmaj.202893
3. Izbán J, Salvador-Ibarr, Alejandro Pizaña-Davila. Síndrome de Boerhaave: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Cirugía y Cirujanos*. 2021;89(S2). [Izbán J. Salvador-

Ibarr, Alejandro Pizaña-Davila. Boerhaave syndrome: case report and review of the literature. *Surgery And Surgeons*. 2021;89(S2). (In Spanish)] DOI: 10.24875/CIRU.21000010

4. Аснер ТВ, Калягин АН, Киселёва ЕР, Синькова ГМ, Синьков АВ. Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхава). *Гастроэнтерология*. 2022;21(6):41-44. [Asner TV, Kalyagin AN, Kiseleva ER, Sinkova GM, Sinkov AV. Difficulties in diagnosing diseases of the esophagus: spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome). *Gastroenterology*. 2022;21(6):41-44. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-41-44

5. Ганков ВА, Шестаков ДЮ, Маншетов ВВ, Цеймах ЕА, Ковалев ЕВ, Бубенчиков СП. Выбор хирургической тактики при синдроме Бурхава в сочетании с двусторонней эмпиемой плевры (клиническое наблюдение). *Хирургическая практика*. 2021;1(44):39-46. [Gankov VA, Shestakov DYU, Manshetov VV, Tseymakh EA, Kovalev EV, Bubenchikov SP. The choice of surgical tactics for Boerhaave syndrome in combination with bilateral pleural empyema (clinical observation). *Surgical Practice*. 2021;1(44):39-46. (In Russian)] DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-46

6. Кубачев КГ, Апэрече БС, Бабаев ШМ. Инновационные методы диагностики лечения больных с синдромом Бурхава и его осложнений. *Скорая медицинская помощь*. 2020;(4):48-53. [Kubachev KG, Apareche BS, Babaev ShM. Innovative diagnostic methods for the treatment of patients with Boerhaave's syndrome and its complications. *Emergency*. 2020;(4):48-53. (In Russian)] DOI: 10.24884/2072-6716-2020-21-4-48-53

7. Куртсеитов НЭ, Соловьев ММ, Скиданенко ВВ, Фатюшина ОА, Авдошина ЕА, Антипина ЛС, Полонянкин АС. Реконструктивно-восстановительные технологии в лечении пациентов с болезнью оперированного желудка. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2022;2(25):95-101. [Kurtseitov NE, Soloviev MM, Skidanenko VV, Fatyushina OA, Avdoshina EA, Antipina LS, Polonyankin AS. Reconstructive technologies in the treatment of patients with disease of the operated stomach. *Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2022;2(25):95-101. (In Russian)] DOI: 10.52581/1814-1471/81/10

Сведения об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, член-корр. РАН, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(952)8983672; e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru, http://orcid.org/0000-0002-7741-4987

Полонянкин Александр Сергеевич, врач-хирург клиники госпитальной хирургии имени А.Г. Савиных, Сибирский государственный медицинский университет; адрес:

Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(913)8095281; e-mail: anaximandr1417@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-9414-6283

Вусик Александр Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(913)8575637; e-mail: alena.vusik75@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-6573-4940

Куртсеитов Нариман Энверович, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(903)9507909; e-mail: nariman.tomsk@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-1540-7949

Соловьев Михаил Михайлович, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(906)9493462; e-mail: sol.tomsk@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-9497-1013

Скиданенко Василий Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий клиникой госпитальной хирургии им. А.Г. Савиных, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: 577428; e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru, http://orcid.org/0000-0002-9503-3512

Фатюшина Оксана Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(903)9157591; e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-3675-7158

Авдошина Елена Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(913)8406965; e-mail: orcid.org/0000-0003-4452-9507, http://orcid.org/0000-0003-4452-9507

Author information

Georgy T. Dambaev, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(952)8983672; e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru, http://orcid.org/0000-0002-7741-4987

Alexander S. Polonyankin, surgeon of the Clinic of Hospital Surgery. A.G. Savinykh, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8095281; e-mail: anaximandr1417@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-9414-6283

Aleksandr N. Vusik, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8575637; e-mail: alena.vusik75@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-6573-4940

Nariman E. Kurtseitov, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(903)9507909; e-mail: nariman.tomsk@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-1540-7949

Mikhail M. Soloviev, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(906)9493462; e-mail: sol.tomsk@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-9497-1013

Vasily V. Skidanenko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Head of the Clinic of Hospital Surgery named after A.G. Savinykh, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 577428; e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru, http://orcid.org: 0000-0002-9503-3512

Oksana A. Fatyushina, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(903)9157591; e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-3675-7158

Elena A. Avdoshina, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky Trakt Str, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8406965; e-mail: mythelen0@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-4452-9507

Дата поступления: 05.06.2023

Дата рецензирования: 22.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 05 June 2023

Revision Received 12 December 2023

Accepted 16 January 2024

© ГАНКОВ В. А., РУЧЕЙКИН Н. Ю., МАСЛИКОВА С. А., АНДРЕАСЯН А. Р., ЧУМАКОВ Ю. В.

УДК 616.33-007.43-007.271-089.81

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-102-107

Видеолaparоскопическое лечение ложной френоперикардиальной фиксированной желудочно-сальниковой грыжи, осложненной высокой субкомпенсированной непроходимостью. Клиническое наблюдение

В. А. Ганков^{1,2}, Н. Ю. Ручейкин^{1,2}, С. А. Масликова^{1,2}, А. Р. Андреасян^{1,2}, Ю. В. Чумаков²

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

²Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, Барнаул, 656050, Российская Федерация

Резюме. Представлен редкий клинический случай френоперикардиальной фиксированной желудочно-сальниковой грыжи, осложненной высокой непроходимостью в стадии субкомпенсации у пожилой женщины. Клиническими симптомами были постоянная изжога, усиливающаяся в горизонтальном положении, признаки нарушения пассажа по желудочно-кишечному тракту – ежедневная рвота после приема пищи, а также пациентка отметила снижение массы тела на 5 кг. На дооперационном этапе пациентка обследована: фиброэзофагогастро-дуоденоскопия, рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), УЗИ брюшной полости. Во время оперативного вмешательства выявлен дефект в диафрагме 14×6 см, в который пролабирует тело, антральный отдел желудка и луковица ДПК, сальник. Произведена диафрагмохиатопластика с использованием сетчатого импланта. Послеоперационный период протекал без осложнений. Врожденные пороки развития диафрагмы встречаются крайне редко и их клинические проявления выявляются уже в раннем возрасте, чтобы правильно понимать причину возникновения данного вида патологии, необходимо знать эмбриогенез плода. Формирование диафрагмы у эмбриона начинается с 22-го дня, в котором участвуют 4 различные структуры – поперечная перегородка, плевроперитонеальные мембраны, мезенхима пищевода, части стенки туловища. В большинстве случаев, дети с врожденной диафрагмальной грыжей имеют сопутствующие пороки развития, несовместимые с жизнью. У пациентов возрастной группы данной патологии с выраженной клинической картиной в доступной нам литературе мы не встречали.

Ключевые слова: френоперикардиальная желудочно-сальниковая грыжа, врожденные пороки развития диафрагмы, редкий клинический случай, фиксированная желудочно-сальниковая грыжа, ложные грыжи.

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

Для цитирования: Ганков ВА, Ручейкин НЮ, Масликова СА, Андреасян АР, Чумаков ЮВ. Видеолaparоскопическое лечение ложной френоперикардиальной фиксированной желудочно-сальниковой грыжи, осложненной высокой субкомпенсированной непроходимостью. Клиническое наблюдение. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):102-107. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-102-107

Videolaparoscopic treatment of false phreno-pericardial fixed gastro-omental hernia complicated by high subcompensated obstruction. A clinical observation

V. A. Gankov^{1,2}, N. Yu. Rucheikin^{1,2}, S. A. Maslikova^{1,2}, A. R. Andreasyan^{1,2}, Yu. V. Chumakov²

¹Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital of Emergency Medical care № 2, Barnaul 656050, Russian Federation

Abstract. A rare clinical case of a phreno-pericardial fixed gastro-omental hernia complicated by high obstruction in the subcompensation stage in an elderly woman is presented. The clinical symptoms were constant heartburn increasing in the horizontal position, signs of impaired passage through the gastrointestinal tract: daily vomiting after eating, and the patient noted a decrease in body weight by 5kg. At the preoperative stage, the patient was examined: fibroesophagogastroduodenoscopy, X-ray of the oesophagus, stomach and duodenum, ultrasound of the abdominal cavity. During the surgical intervention, a defect in the diaphragm of 14 by 6 cm was revealed, into which the body, the antrum of the stomach and the bulb of the duodenum as well as the omentum prolapse. Diaphragmochioplasty was performed using a mesh implant. The postoperative period proceeded without complications. Congenital malformations of the diaphragm are extremely rare and their clinical manifestations are detected at an early age. In order to correctly understand the cause of this type of pathology, it is necessary to know the embryogenesis of the fetus. The formation of the embryo's diaphragm begins on the 22nd day, which involves 4 different structures: the transverse septum, pleuroperitoneal membranes, esophageal mesenchyme and parts of the trunk wall. In most cases, children with congenital diaphragmatic hernia have concomitant malformations incompatible with life. In patients of the age group of this pathology with a pronounced clinical picture, we have not met in the literature available to us.

Key words: phreno-pericardial gastro-omental hernia, congenital malformations of the diaphragm, rare clinical case, fixed gastro-omental hernia, false hernias.

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

Citation: Gankov VA, Rucheikin NYu, Maslikova SA, Andreasyan AR, Chumakov YuV. Videolaparoscopic treatment of false phreno-pericardial fixed gastro-omental hernia complicated by high subcompensated obstruction. A clinical observation. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):102-107. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-102-107

Операции на диафрагме в структуре хирургических болезней проводят относительно редко. Френоперикардиальная грыжа относится к врожденным ложным центральным грыжам с частичным дефектом диафрагмы. В 50% случаев диафрагмальной грыжи имеются сопутствующие пороки развития. 65% детей с врожденной диафрагмальной грыжей рождаются мертвыми или умирают вскоре после рождения. Частота заболеваемости всех врожденных диафрагмальных грыж у детей составляет от 1:2000 до 1:4000 живородящих детей, из них френоперикардиальные грыжи встречаются значительно редко [1, 2, 3, 4, 5]. У взрослых френоперикардиальная грыжа в доступной нам литературе встречалась лишь с посттравматической этиологией на основании мультицентрового исследования [6, 7]. Вопрос выбора оптимального доступа: торакотомный, лапаротомный, торакоскопический, видеолапароскопический, комбинированный остается открытым и продолжает обсуждаться [8, 9, 10, 11, 12].

Нами представлено редкое клиническое наблюдение и опыт оперативного лечения френоперикардиальной фиксированной желудочно-сальниковой диафрагмальной грыжи, осложненной высокой субкомпенсированной непроходимостью видеолапароскопическим доступом у пожилой женщины.

Цель. Продемонстрировать редкий клинический случай врожденной патологии у больной пожилого возраста.

Задача. Показать специалистам различного профиля возможности выявления врожденных дефектов у лиц возрастной группы.

Клиническое наблюдение

Пациентка 82 года, поступила в клинику с жалобами на постоянную выраженную изжогу после приема пищи, усиливающуюся в горизонтальном положении, сухость во рту, потерю веса до 5 кг, загрудинные боли после приема пищи, ежедневно рвоту после приема пищи. Больна в течение 3-х месяцев с постепенным ухудшением состояния. Самостоятельно принимала ингибиторы протонной помпы с незначительным кратковременным положительным эффектом. Факт травмы отрицает.

Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью II степени, риск 4, нарушение кровообращения 0 стадии; избыточная масса тела (ИМТ-29,17 кг/м²). В 2004 году перенесла подкожную флелектомию слева.

Объективно: форма живота правильно-округлая, симметричен, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации живот мягкий, слабоболезненный в эпигастрии. При пальпации напряжения мышц передней брюшной стенки нет.

Лабораторные показатели при поступлении в пределах допустимых значений (табл. 1 и табл. 2).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови при поступлении и на 2-е сутки после операции

Table 1

Parameters of complete blood count on admission and on the 2nd day after surgery

Показатели	Единица измерения	Норма	При поступлении	На 2-е сутки после операции
Лейкоциты	10 ⁹ /л	4 - 9	3,6	4,8
Нейтрофилы абс.	10 ⁹ /л	1.9 - 6.5	2,8	3,0
Нейтрофилы	%	47 - 72	54	57
Лимфоциты абс.	10 ⁹ /л	0.7 - 3.6	1,8	1,0
Моноциты абс.	10 ⁹ /л	0.08 - 0.9	0,2	0,5
Моноциты	%	2 - 10	4,0	3,0
Эозинофилы абс.	10 ⁹ /л	0.02 - 0.45	0,12	0,45
Эозинофилы	%	0.5 - 5	1,0	1,0
Базофилы абс.	10 ⁹ /л	(0.0 - 0.1)	0,1	0,1
Базофилы	%	(0.0 - 1.0)	0,9	0,9
Эритроциты	10 ¹² /л	3.5 - 5	3,91	4,03
Гемоглобин	г/л	120 - 145	115	117
Гематокрит	%	37 - 47	31	35,3
Тромбоциты	10 ⁹ /л	180 - 320	130	134
Тромбоцитокрит	%	0.1 - 0.33	0,132	0,137
СОЭ по Панченкову	мм/ч	2 - 15	9	4
Нейтрофилы палочкоядерные	%	(0.0 - 3.0)	1,9	2,0
Нейтрофилы сегментоядерные	%	47 - 72	52	75

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови при поступлении и на 2-е сутки после операции

Table 2

Parameters of biochemical blood test on admission and on the 2nd day after surgery

Показатель	Единица измерения	Норма	При поступлении	На 2-е сутки после операции
Креатинин	мкмоль/л	80 - 120	86,4	83
Глюкоза	ммоль/л	4 - 6.1	5,3	4,0
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	Ед/л	(0.0 - 31.0)	11	8
Билирубин общий	мкмоль/л	(0.0 - 20.5)	16	7,6
Натрий (Na)	ммоль/л	136 - 146	143,2	141,8
Общий белок	г/л	65 - 85	59	62,7
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ)	Ед/л	(0.0 - 31.0)	21	18
Мочевина	ммоль/л	1.7 - 8.3	6,9	8,64
Калий (K)	ммоль/л	3.5 - 5.1	4,5	4,6

При фиброзофагогастродуоденоскопии – слизистая пищевода в проксимальной трети гладкая, светло-розовая, блестящая, сосудистый рисунок сохранен; в средней и дистальной трети белесая, матовая, легко отечная, тусклая, сосудистый рисунок смазан и размыт; в дистальной трети в виде «цепочки» определяются удлиненной формы единичные поверхностные дефекты, максимальным размером до 0,4 см, ограниченные складкой, дно чистое с участками эпителизации. Зубчатая линия и пищеводно-желудочный переход определяются на 40 см от резцов. Диафрагмальное сужение расположено на 5,0 см дистальнее. Нижний пищеводный сфинктер смыкается, свободно проходим. Желудок имеет форму «крючка», при проведении аппарата в дистальные отделы гибкая часть ложится на большую кривизну, чрезмерно растягивая ее. Натощак содержит прозрачную слизь и слюну. Стенки желудка эластичные. Складки извитые, воздухом расправляются хорошо. Перистальтика сохранена. Слизистая во всех отделах светло-розовая, шероховатая, блестящая, легко отечная. При осмотре в инверсии антральный отдел расположен выше кардии желудка. Так же в антральном отделе по передней стенке определяется локальный участок выраженной передаточной пульсации, с визуально не отличающейся от окружающей слизистой. Заключение: признаки фиксированной тотальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Рефлюкс-эзофагит эрозивная форма, степень В. Хронический поверхностный гастрит.

При рентгенографии пищевода и желудка – акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, расширен в нижней трети. Функция кардии сохранена. В вертикальном положении свод желудка расположен в обычном положении. Средняя и нижняя треть желудка и луковица ДПК располагаются в грудной полости. Желудок натощак содержит небольшое количество слизи и жидкости. Складки слизистой умеренно утолщены, перистальтика волнами средней глубины. При

раздувании желудок хорошо расправляется воздухом. Эвакуация бариевой взвеси замедлена. Луковица ДПК и петля ДПК без патологии. Заключение: Рентген признаки гастрита. Грыжа диафрагмы (рис. 1).

По данным ультразвукового исследования: взвесь в желчном пузыре, диффузные изменения поджелудочной железы, диффузно-неоднородные изменения синусов почек, кисты почек, конкремент левой почки.

На основании полученных данных установлен диагноз: гемигастральная (средняя и нижняя треть желудка, двенадцатиперстная кишка) грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 2 тип, склонная к ущемлению.

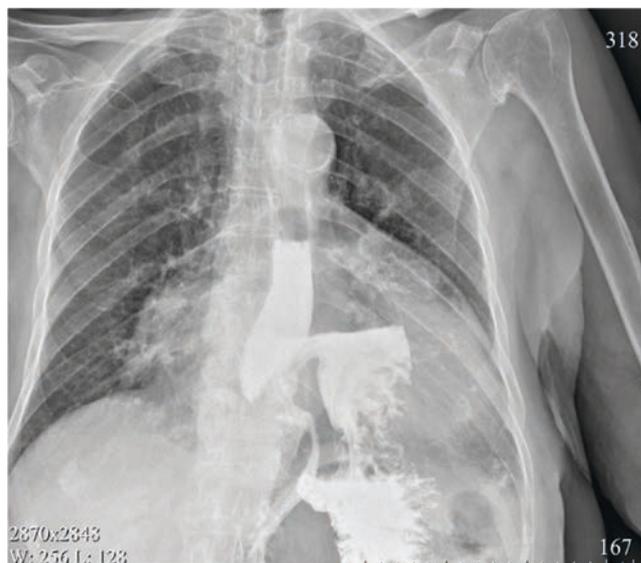


Рисунок.1. Рентгеноскопия пищевода, желудка и ДПК до операции. В вертикальном положении свод желудка расположен в обычном положении.

Figure 1. Radiological imaging of the stomach and duodenum before surgery. In the vertical position, the fundus is positioned normally.

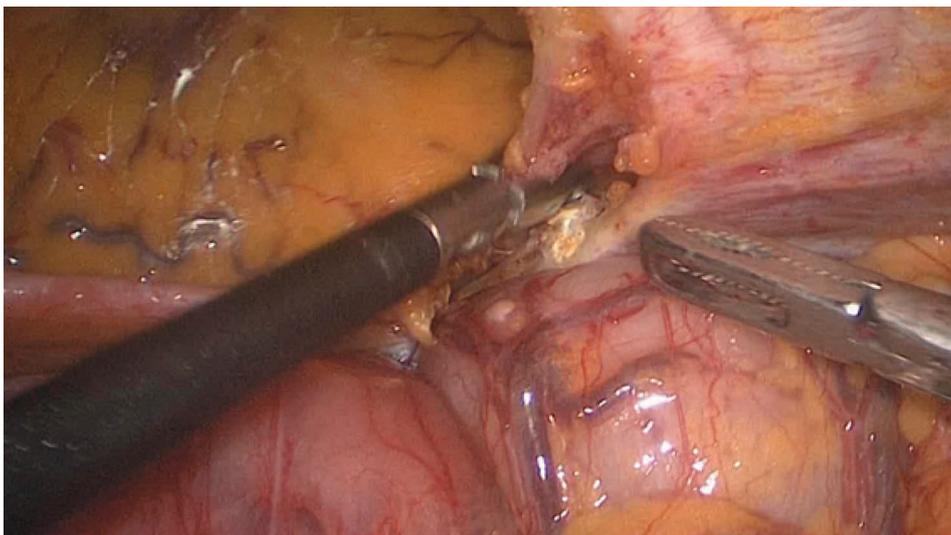


Рисунок. 2. Фрагмент операции. Дефект в диафрагме составил 14*6 см, через него видно бьющееся сердце без сердечной сумки, по латеральному краю отверстия в диафрагме обнаружен щелевидный дефект в плевральную полость.

Figure 2. A part of the surgery. The defect in the diaphragm equalled 14×6cm in size, with beating heart without the pericardial sac visible through it. A fissure-like defect leading into the pleural cavity was revealed along the lateral margin of the orifice in the diaphragm.

Под общим обезболиванием 7.06.2022 была выполнена операция – видеолaparоскопическая диафрагмопластика френоперикардиальной диафрагмальной грыжи с использованием сетчатого импланта. В брюшной полости незначительное количество выпота по правым куполом диафрагмы, париетальная и висцеральная брюшина гладкая, блестящая. В медиальной проекции левого купола диафрагмы и сухожильной части над левой долей печени определяется большой дефект в диафрагме, в которой пролабирует тело, антральный отдел желудка и луковица ДПК, сальник. По краям дефекта диафрагмы и выпавших органов массивные рубцовые сращения с указанными частями органов. Печень не увеличена, поверхность ее гладкая, край печени острый, кирпично-бледного цвета. Доступные осмотру петли тонкой и толстой кишки без органических изменений. Желудок плотно фиксирован в дефекте диафрагмы, при тракции не низводится в брюшную полость. С использованием ультразвуковой диссекции произведено отсечение фиксированного по краям дефекта желудка, сальника от плотных рубцов. Пролабировавшие органы возвращены в абдоминальную позицию. Дефект в диафрагме составил 14×6 см, через него видно бьющееся сердце без сердечной сумки, по латеральному краю отверстия в диафрагме обнаружен щелевидный дефект в плевральную полость (рис. 2). Сатурация снизилась. Дефект в плевральной полости ушит восьмиобразным швом Этибондом 2/0. Произведено ушивание дефекта в диафрагме отдельными восьмиобразными швами, начиная с краев отверстия. Поверх ушитого дефекта уложен полипро-

пиленовый протез 16×4 см, который фиксирован герниостеплером Гера-5 по периметру. Установлен дренаж в левую в плевральную полость во 2-м межреберье.

Установлен диагноз: френоперикардиальная ложная фиксированная желудочно-сальниковая диафрагмальная грыжа. Динамическая непроходимость выходного отдела желудка в стадии субкомпенсации.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. В первые сутки послеоперационного периода начат прием жидкостей. В течение первых двух суток восстановлено энтеральное питание. Симптомов пищевой и желудочной диспепсии не было. На 6-е сутки после операции проведена рентгеноскопия пищевода, желудка и ДПК – желудок, двенадцатиперстная кишка в абдоминальной обычной позиции, нарушений эвакуации из пищевода и желудка не обнаружено. Больная выписана из отделения на 8-е сутки после операции.

В послеоперационном периоде при выписке пациентке рекомендовано избегать напряжения брюшного пресса и повышения внутрибрюшного давления, спать с приподнятым головным концом кровати, дробный прием пищи через 3-4 часа небольшими порциями. Последний прием пищи – за 3-4 часа до сна или принятия горизонтального положения и перед работой, предполагающей наклон туловища, исключение слишком холодной или горячей пищи, отказ от приема газированных напитков.

При контрольном осмотре через 4 месяца после операции жалоб не предъявляет. По данным рентгеноскопии пищевода, желудка и ДПК от 4.10.2022 – акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, контур

его ровный, четкий. Заброса контрастного вещества в пищевод не определяется. Желудок образует изгиб кпереди. В газовом пузыре на фоне воздуха определяются тени скоб. Складки слизистой умеренно расширены. Перистальтика желудка волнами средней глубины, симметричная. Эвакуация из него своевременная. Луковица и петля ДПК обычной формы. Складки слизистой ДПК не расширены. Эвакуация по ДПК сохранена.

Заключение – состояние после эндоскопической пластики диафрагмы. Рентгенологические признаки хронического гастрита.

При контрольном осмотре через 9 месяцев пациентка жалоб не предъявляет, нарушений эвакуации пищи по желудочно-кишечному тракту нет. По МСКТ легких и средостения от 23.03.23 – данных за очаговые, инфильтративные изменения в легких нет.

Заключение

Таким образом, нами представлен успешный опыт лечения френоперикардиальной ложной желудочно-сальниковой грыжи, осложненной высокой субкомпенсированной непроходимостью, путем видеолaparоскопической диафрагмопластики и укреплении линии швов на диафрагме с полипропиленовым эндопротезом у пожилой женщины.

Литература / References

1. Топольницкий ЕБ. Диафрагмальные грыжи: учебное пособие / ЕБ Топольницкий, ЕС Дроздов, РА Михед. Томск: Издательство СибГМУ; 2021. 93 с. [EB Topolnitskij, ES Drozdov, RA Mikhed. Tomsk: Izdatelstvo SibGMU; 2021. 93 p. (In Russian)]
2. Разин МП, Минаев СВ, Аксельров МА, Тараканов ВА, Свицкий АА, Трушин ПВ, Галанина АВ, Барова НК, Грамзин АВ, Смоленцев ММ, Ракитина ЕН, Скляр КЕ, Махлин АМ, Емельянова ВА, Севковский ИА. Диагностика и лечение врожденных диафрагмальных грыж у детей: мультицентровое исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):302-308. [Razin MP, Minaev SV, Axerov MA, Tarakanov VA, Svirsky AA, Trushin PV, Galanina AV, Barova NK, Gramsin AV, Smolentsev MM, Rakitina EN, Sklyar KE, Makhin AM, Emelyanova VA, Sevkovsky IA. Diagnosis and treatment of the congenital diaphragmatic hernia in children: a multicenter research. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(2):302-308. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2019.14073
3. Чепурной МГ, Розин БГ, Чепурной ГИ, Кацупеев ВБ, Кивва АН. Торакоабдоминальный доступ в хирургическом лечении врожденных левосторонних диафрагмальных грыж. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.1):9-12. [Chepurnoy MG, Rozin BG, Chepurnoy GI, Katsupееv VB, Kivva AN. Toracoabdominal access in surgical treatment of congenital left-sided diaphragmatic hernas. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.1):9-12 (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2019.14036
4. Сабрекова КА, Стяжкина СН. Диафрагмальные грыжи: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (клинический случай). *Modern Science*. 2019;12(2):164-167. [Sabrekova KA, Styazhkina SN. Diafragmalnye gryzhi: gryzha pishchevodnogo otverstiya diafragmy (klinicheskij sluchaj. *Modern Science*. 2019;12(2):164-167. (In Russian)]

5. Акулинин ВВ, Суворова НЭ, Фролов СС. Редкий случай благоприятного исхода диагностики и лечения врожденной диафрагмальной грыжи (грыжа Бохдалека). *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2021;2(88):59-61. [Akulinin VV, Suvorova NE, Frolov SS. Redkii sluchai blagopriyatnogo iskhoda diagnostiki i lecheniya vrozhdennoj diafragmalnoj gryzhi (gryzha Bohdaleka). *Healthcare of the Far East*. 2021;2(88):59-61. (In Russian)] DOI: 10.33454/1728-1261-2021-2-59-61

6. Козлов ЮА, Новожилов ВА, Вебер ИН, Ковальков КА, Чубко ДМ, Распутин АА, Барадиева ПЖ, Тимофеев АД, Звонков ДА, Елисеев АВ, Полуконова ЕВ, Шароглазов М. Лечение врожденной диафрагмальной грыжи: результаты мультицентрового исследования. *Педиатрия*. 2018;97(6):36-44. [Kozlov YUA, Novozhilov VA, Veber IN, Kovalkov KA, Chubko DM, Rasputin AA, Baradieva PZH, Timofeev AD, Zvonkov DA, Eliseev AV, Polukonova EV, SHaroglavoz M. Treatment of congenital diaphragmatic hernia: results of a multicenter study. *Pediatriya*. 2018; 97(6):36-44. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403x-2018-97-6-36-44

7. Розенфельд ИИ, Чиликина ДЛ, Иванов СР, Цыплятов ВА, Ершова СВ. Обзор современных методов оперативного лечения диафрагмальных грыж. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(3):44-49. [Rozenfeld II, CHilikina DL, Ivanov SR, Sypnyatov VA, Ershova SV. Review of modern methods of surgical treatment of diaphragmatic hernias. *Siberian Medical Review*. 2021;(3):44-49. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2021-3-44-49

8. Паршин ВД, Хетагуров МА. Хирургия релаксации диафрагмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;3:4-14. [Parshin VD, Khetagurov VA. Diaphragm relaxation surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(3):4-14. (In Russian)] DOI: 10.17116/hirurgia201824-14

9. Передереев РА, Омурбеков ТО, Орозоев УД, Самсалиев АЖ. Диафрагмальные грыжи в детском возрасте. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2023;(2):39-43. [Peredereev RA, Omurbekov TO, Orozoev UD, Samsaliev AZH. Diafragmalnye gryzhi v detskom vozraste. *Healthcare of Kyrgyzstan*. 2023;(2):39-43. (In Russian)] DOI: 10.51350/zdravkg2023.2.6.6.39.43

10. Ханалиева НФ, Гараева СЗ. Рентгенологические признаки врожденных диафрагмальных грыж у доношенных новорожденных. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1):141-142. [Hanalievna NF, Garaeva SZ. Rentgenologicheskie priznaki vrozhdnyonnyh diafragmalnyh gryzh u donoshennyh novorozhdnyonnyh. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1):141-142. (In Russian) DOI: 10.17816/DD430373

11. Кривошеенко НВ, Грамзин АВ, Чикинев ЮВ, Койнов ЮЮ, Цыганюк ВН, Павлушин ПМ. Врожденные диафрагмальные грыжи: опыт хирургического лечения новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022;12(S):91. [Krivosheenko NV, Gramzin AV, CHicinev YUV, Kojnov YUYU, Cyganok VN, Pavlushin PM. Vrozhdennye diafragmalnye gryzhi: opyt hirurgicheskogo lecheniya novorozhdennyh. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;12(S):91 (In Russian)

12. Ashirbay KS, Khayirov KE, Aitbayeva EB, Kaukenbayeva GT, Kurbanbekov NA, Altynbaeva GV, Berdaly TO, Shilanbaev NR. Congenital diaphragmatic hernia in newborns. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2023;2(75):46-49. DOI: 10.35805/bsk2023i007

Сведения об авторах

Танков Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, тел.: +7 (3852) 566-822; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д.53; тел. +7-9039927979; e-mail: viktorgankov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>

Ручейкин Николай Юрьевич, ассистент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, тел.: +7 (3852) 566822; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д.53; тел. +79132728608; e-mail: leo920721@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1481>

Масликова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, тел.: +7 (3852) 566822; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д.53; тел. +79132307586; e-mail: maslikova18@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5542-9707>

Андреасян Армен Ромикович, к.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, тел.: +7 (3852) 566822; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д.53; тел. +79069602222; e-mail: andreasyanarm@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>

Чумаков Юрий Валерьевич, врач-анестезиолог, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, адрес: Российская Федерация, 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д.53; тел. 8 (3852) 560899; e-mail: fulsed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9484-2270>

Author information

Viktor A. Gankov, Dr. Med. Sci., Professor, Associate Professor, Altai State Medical University; Address: Lenin Avenue, 40, Altai Krai, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7 (3852) 566822; Regional Clinical Emergency Hospital № 2; Address: 53 Malakhova str, Barnaul, Russian Federation 656050; Phone: +7-903-992-79-79; e-mail: viktorgankov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>

Nikolay Yu. Rucheikin, Assistant, Altai State Medical University; Address: 40 Lenin Avenue, Barnaul, Altai Krai, Russian Federation 656038, Phone: +7 (3852) 566-822; Address: Lenin Avenue, 40, Altai Krai, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7-913-272-86-08; e-mail: leo920721@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1481>

Svetlana A. Maslikova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: Altai Krai, Barnaul, Lenin Avenue, 40 Russian Federation 656038, Phone: +7 (3852) 566-822; Address: 53 Malakhova str., Barnaul, Russian Federation 656050; Phone: +7-913-230-75-86; e-mail: maslikova18@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5542-9707>

Armen R. Andreasyan, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: Lenin Avenue, 40, Altai Krai, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7 (3852) 566822; Regional Clinical Emergency Hospital № 2; Address: 53 Malakhova str., Barnaul, Russian Federation 656050; Phone: +7-906-960-22-22; e-mail: andreasyanarm@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>

Yuri V. Chumakov, anesthesiologist, Address: Lenin Avenue, 40, Altai Krai, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: 8 (3852) 56-08-99; e-mail: fulsed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9484-2270>

Дата поступления: 10.04.2023

Дата рецензирования: 11.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 10 April 2023

Revision Received 11 December 2023

Accepted 16 January 2024

© ПОПОВ А. Е., ШАХМАЕВА О. А., СЛЕД Н. Ю., ВЛАДИМИРОВ И. В., ГУБАРЕВА Е. А., МОЛОДЦОВА А. В., ДЕГИДЬ А. В.

УДК 616.411-006.2-002.951-089.8

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-108-111

Хирургическое лечение гигантской эхинококковой кисты селезенки

А. Е. Попов¹, О. А. Шахмаева¹, Н. Ю. След², И. В. Владимиров¹, Е. А. Губарева¹, А. В. Молодцова¹, А. В. Дегидь¹

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

²Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона, Красноярск 660123, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен клинический случай хирургического лечения пациента с эхинококковой кистой селезенки на базе КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона» г. Красноярск. Изложен анамнез заболевания больного. Подробно представлены результаты его амбулаторного обследования (УЗИ и МРТ брюшной полости), а также дообследование в стационаре. На МСКТ – киста селезенки размеров (20 × 20 см), оттесняющая прилегающие к ней органы брюшной полости и забрюшинного пространства. На плановом оперативном вмешательстве выявлена гигантская киста селезенки. Произведена спленэктомия с кистой. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара. Для своевременного хирургического лечения кист органов брюшной полости необходима их ранняя диагностика в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: киста селезенки, гигантская эхинококковая киста селезенки, диагностика кист, хирургическое лечение.

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

Для цитирования: Попов АЕ, Шахмаева ОА, След НЮ, Владимиров ИВ, Губарева ЕА, Молодцова АВ, Дегидь АВ. Хирургическое лечение гигантской эхинококковой кисты селезенки. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):108-111. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-108-111

Surgical treatment of giant echinococcal cyst of the spleen

A.E. Popov¹, O.A. Shakhmaeva¹, N.Y. Sled², I.V. Vladimirov¹, E.A. Gubareva¹, A.V. Molodtsova¹, A.V. Degid¹

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

²I. S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk 660123, Russian Federation

Abstract. The article presents a clinical case of surgical treatment of a patient with an echinococcal cyst of the spleen on the basis of the Regional State Budgetary Healthcare institution «Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No.20 named after I.S. Berzon», Krasnoyarsk. The patient's case history is presented. The results of the outpatient examination (ultrasound and MRI of the abdominal cavity) as well as additional examination in the hospital are presented in detail. MSCT shows a splenic cyst measuring 20 × 20 cm, pushing aside the adjacent organs of the abdominal cavity and the retroperitoneal space. During a planned surgical intervention, a giant splenic cyst was identified. A splenectomy for the cyst was performed. The patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition. Timely surgical treatment of abdominal cysts requires their early diagnosis on an outpatient basis.

Key words: splenic cyst, giant hydatid cyst of the spleen, diagnosis of cysts, surgical treatment.

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

Citation: Popov AE, Shakhmaeva OA, Sled NY, Vladimirov IV, Gubareva EA, Molodtsova AV, Degid AV. Surgical treatment of giant echinococcal cyst of the spleen. *Siberian Medical Review*. 2024;(1): 108-111. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-108-111

В статье представлен клинический случай гигантской эхинококковой кисты селезенки с успешной верхнесрединной лапаротомией со спленэктомией, осложнившейся острой динамической тонкокишечной непроходимостью. Данный случай демонстрирует позднюю диагностику кисты селезенки, исходя из этого, врачи использовали мультидисциплинарный подход и преимущество в лечении данного пациента, что позволило провести успешное оперативное лечение.

Больной К. 40 лет обратился в КГБУЗ «Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона» в приемный покой взрослой хирургии 11.10.2021 г. с жалобами на боли в левом подреберье, чувство тяжести, асимметрию живота.

Из анамнеза: в 2006 и 2013 г. отмечает падение с высоты. В 2006 г. за медпомощью не обращался. В 2013 г. (производственная травма) упал с высоты 3 метров, ударился левой половиной грудной клетки и левой половиной живота. Обратился в травмпункт, где был выявлен перелом пястных костей левой кисти, произведена ее гипсовая иммобилизация. Другой патологии

не выявлено, далее не обследовался. Со слов пациента кисту впервые диагностировали в 2018 году. В то время от предложенной операции отказался. Постепенно усилилось чувство тяжести, тянущие боли и дискомфорт в левом подреберье. 04.10.2021 г. обратился в приемный покой хирургии. По данным УЗИ брюшной полости киста селезенки значительно увеличилась в размере. От стационарного лечения и операции больной отказался.

При поступлении в стационар 11.10.2021 года состояние пациента средней тяжести, в сознании, адекватен. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Грудная клетка симметричная. Дыхание везикулярное, проводится по всем полям. ЧДД – 18 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС – 80 в мин. А/Д – 125/75 мм рт. ст. Поясничная область не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание без особенностей. Живот асимметричен за счет значительно увеличенной в размере селезенки. В брюшной полости пальпируется болезненное, плотно – эластической консистенции образование, занимающее все левое подреберье. Остальные отделы живота

мягкие, безболезненные. Печень по краю реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется. Перистальтика кишечника выслушивается. Симптомов раздражения брюшины нет. Стул без особенностей.

Диагноз при поступлении: посттравматическая киста селезенки.

При поступлении больной предоставил УЗИ брюшной полости, сделанную в КГБУЗ КМКБ № 20 (04.10.2021). Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки – без особенностей. Селезенка экранирована кишечником. В проекции передней брюшной стенки слева определяется гипоэхогенное образование с четким двойным контуром, толщиной до 0,6 см. с однородной экоструктурой. Вероятно, жидкостное, прилегающее к левой доле печени и смещающее ее вправо и к левой почке, смещающее ее латерально книзу, размером 210 × 208 × 212 мм (объем образования = 4,8 литра). Органопринадлежность достоверно не определяется. Киста? При ЦДК кровотоков не лоцируется.

Амбулаторно больному была выполнена магнитно – резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением (07.10.2021). На сериях томограмм выявлено: структура селезенки неоднородная за счет визуализации кистовидного образования с четкими, ровными контурами, однородной структуры, размером 22,2 × 15,8 × 21,8 см с наличием капсулы

толщиной до 0,65 см. Селезеночная вена и брыжеечные сосуды без изменений. Размеры селезенки увеличены за счет образования в ней. Печень обычных размеров, структура однородная, левая доля деформирована образованием селезенки. Другой патологии в брюшной полости не выявлено. Правая почка расположена обычно, левая деформирована образованием селезенки, расположена горизонтально, смещена книзу.

Заключение: киста селезенки больших размеров с наличием капсулы (не исключается паразитарного генеза, дифференцировать с простой кистой). В развернутом анализе крови пациента (11.10.2021) без особых изменений. HGB – 163 г/л; RBC – $5,83 \times 10^{12}$; PLT – 148×10^9 ; NEU – 78%; LYMPH – 14%. В биохимических анализах – без изменений.

12.10.2021 произведена компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (рис. 1, 2). Со стороны костной системы травматических и деструктивных изменений не выявлено. В среднем и нижнем полюсе селезенки определяется жидкостное образование, при контрастировании не меняет своих плотностных характеристик, размерами 22,7 × 17 × 19 см с утолщенной до 0,5 см стенкой. Образование оттесняет и компримирует прилегающие петли кишечника, желудок, поджелудочную железу, чревный ствол, верхнюю и нижнюю брыжеечные артерии и вены и левую поч-



Рисунок 1. Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (фронтальная проекция) больного К. 40 лет.

Figure 1. Computed tomography of the abdominal cavity and the retroperitoneal space with bolus contrasting (frontal view), patient K aged 40 years.

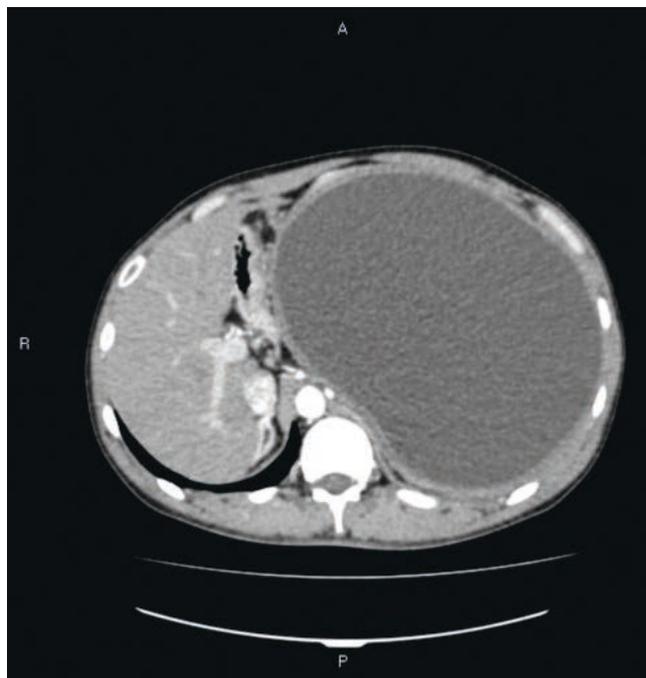


Рисунок 2. Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (профильная проекция) больного К. 40 лет.

Figure 2. Computed tomography of the abdominal cavity and the retroperitoneal space with bolus contrasting (lateral view), patient K aged 40 years.

ку с ее сосудистым пучком до уровня L4. Дефектов контрастирования крупных артерий и вен брюшной полости нет, посттравматическая киста селезенки контрастирование их удовлетворительное. Дефектов контрастирования и патологического накопления контраста в печени, поджелудочной железе и правой почке не определяется. В среднем сегменте левой почки определяется гиподесная зона 2 – 3 мм не меняющая своих плотностных характеристик при МСКТА – расценена как киста. Экскреторная функция почек не изменена.

Заключение: с учетом анамнеза больного КТ – картина наиболее характерна для посттравматической кисты селезенки.

Пациент был осмотрен терапевтом, анестезиологом – противопоказаний для проведения операции не выявлено.

13.10.2021 произведено плановое оперативное вмешательство под общим обезболиванием. Выполнена верхнесрединная лапаротомия. По вскрытию брюшной полости выявлено: в рану предлежит сильно увеличенная в размерах селезенка (за счет кисты), размером 20 × 20 см оттесняющая органы брюшной полости. Выполнена пункция кисты. Эвакуировано до 4 литров содержимого – прозрачной жидкости без запаха. Мобилизована селезенка с пересечением коротких желудочных сосудов. Диафрагмальная поверхность селезенки интимно спаяна с диафрагмой. Произведено отделение селезенки от купола диафрагмы, селезенка мобилизована, удалена. Выполнен гемостаз забрюшинного пространства слева. Сшита брюшина, ушит дефект брюшины в области свода диафрагмы. Произведена ревизия брюшной полости, другой патологии не выявлено. Брюшная полость дренирована в левом подреберье тремя трубчатыми дренажами: два установлено в поддиафрагмальное пространство, один – в малый таз. Препарат: селезенка, размером 20 × 20 см, в ее полости определяется кистозная полость, с внутренней поверхности выполнена белесоватой оболочкой.

Послеоперационный диагноз: посттравматическая киста селезенки.

Ранний послеоперационный период (с 13.10. по 17.10.2021) протекал без особенностей. Болевой синдром был невыраженным. ЧДД – 15 в мин., ЧСС – 88 в мин., АД – 115/75 мм рт. ст. Живот был мягкий, болезненный в области послеоперационной раны. Газы отходили, стул самостоятельный. Пациент был активен. На фоне начала приема пищи – тошноты и рвоты не было. Продолжалось послеоперационное лечение, динамическое наблюдение.

17.10. 2021 у больного появились боли в животе, тошнота, рвота застойным желудочным содержимым. Живот стал вздут, перистальтика кишечника ослаблена. 17.10.2021 в 19:00 была сделана обзорная Rg – скопия брюшной полости: свободного газа в брюшной полости не выявлено. Определяются тонкокишечные уровни и «арки» в среднем этаже брюшной полости, слева

видны тени дренажей. У пациента заподозрена клиника ранней тонкокишечной непроходимости. Начата инфузионная спазмолитическая терапия, стимуляция кишечника. По вновь установленному желудочному зонду получено до 2 литров застойного содержимого. Пероральное введение бариевой взвеси с динамическим наблюдением. Через 4 часа на контрольной Rg – графии – без изменений. Через 8 часов в брюшной полости выполняются контрастом часть петель тонкой кишки, в ней сохраняются единичные горизонтальные тонкокишечные уровни, поступления контрастного вещества в толстую кишку не определяется.

18.10.2021 состояние больного ухудшилось. Беспокоили боли по всему животу, тошнота. Живот вздут, болезненный при пальпации во всех отделах, симптомов раздражения брюшины нет. Пациенту выполнена контрольная Rg – графия брюшной полости: контрастное вещество выполнило расширенные петли тонкой кишки с горизонтальными уровнями в ней. Учитывая клиническую картину, данные Rg – логического исследования больному выставлены показания к оперативному вмешательству.

18.10.2021 пациенту произведена релапаротомия под общим обезболиванием. В брюшной полости – скудное количество серозного выпота. При дальнейшей ревизии: начальные отделы тонкой кишки на протяжении 1,5 метров от связки Трейца резко дилатированы до 4-5 см в диаметре, с жидким содержимым, без перистальтики. Определяется единичный диастатический поперечный разрыв тонкой кишки, ушит. Дистальные отделы тонкой кишки спавшиеся. Признаков обтурации и странгуляции кишки нет – расценено, как динамическая непроходимость. Выполнена назоинтестинальная интубация тонкой кишки. Брюшная полость дренирована в подвздошных областях, стоявшие дренажи оставлены.

Послеоперационный диагноз: посттравматическая киста селезенки, состояние после спленэктомии от 13.10.2021. Осложнение: острая динамическая тонкокишечная непроходимость.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Продолжалось послеоперационное лечение, динамическое наблюдение. Перистальтика кишечника выслушивалась удовлетворительно, газы отходили. Назоинтестинальный зонд удален 21.10.2021. Все дренажи из брюшной полости удалены 25.10.2021. НГВ – 127 г/л; WBC – $12,3 \times 10^9$ без сдвига лейкоцитарной формулы; СОЭ – 33 мм/ч; альбумин – 37,9 г/л; протеинемия увеличилась до 60 г/л; прокальцитонин – 0,22 нг/мл.

26.10.2021 пришли данные исследования биопсийного материала (регистрационный № 0410432108 / гистологический № О 21 – 4985).

Макроскопическое описание: кистозное образование размером 30 × 30 см с неровной внутренней поверхностью студенистого тела, ткань селезенки до 2 – см в краях кисты.

Микроскопическое описание: в гистологических препаратах ткань селезенки с неравномерной атрофией паренхимы, обширными участками фиброза. Имеется толстая фиброзная стенка кистозного образования, изнутри эритроциты, хитиновая выстилка, имеются единичные структуры по типу паразитарного образования.

Заключение: стенка кистозного образования селезенки, паразитарного происхождения.

01.11.2021 больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с клиническим диагнозом: эхинококкоз селезенки. Осложнение: острая динамическая тонкокишечная непроходимость. На момент выписки пациент не температурит. Функция желудочно – кишечного тракта не нарушена. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Рекомендовано: соблюдение диеты, прием Ацекардола 100 мг 1 раз в день в течение месяца, на фоне этого противовозвращенная терапия: Омез 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день, плановая консультация инфекциониста с решением вопроса о назначении противопаразитарной терапии.

При своевременной диагностике и верно подобранному оперативному вмешательству прогноз больных с гигантской эхинококковой кисты селезенки - благоприятный. В большинстве случаев на фоне терапии больные ведут обычный образ жизни и доживают до пожилого возраста. Прогноз значительно ухудшается при поздней диагностике и развитии очагов хронической инфекции. В этом случае прогноз обусловлен объемом поражения органов, как в случае больного К.

В заключение следует ещё раз отметить необходимость ранней диагностики кист селезенки, когда ещё не сформировались необратимые изменения в различных органах и тканях, поражённых персистирующей инфекцией. Таким образом, перед врачами общей практики ставится важная задача своевременного направления пациентов для обследования в условиях поликлиники.

Литература / References

1. Гончаров СВ, Куколева ЕА, Чаптыкова СЮ, Чхиквадзе ВД. Диагностика и хирургическое лечения бессимптомной, непаразитарной кисты селезенки (клиническое наблюдение). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2022;2(22):57-59. [Goncharov SV, Kukoleva EA, Chaptikova SYu, Chkhikvadze VD. Diagnosis and surgical treatment of asymptomatic nonparasitic spleen cyst (clinical observation). *Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia*. 2022;2(22):57-59. (In Russian)]
2. Черноусов КФ, Карпова РВ, Русскова КС. Методы хирургического лечения пациентов с непаразитарными кистами селезенки. *Новости хирургии*. 2021;5(29):617 - 623. [Chernousov KF, Karpova RV, Russkova KS. Methods of surgical treatment of patients with non-parasitic cysts of the spleen. *News of Surgery*. 2021;5(29):617 - 623. (In Russian)]
3. Степанова ЮА, Алимурзаева МЗ, Ионкин ДА. Ультразвуковая дифференциальная диагностика кист и кистозных опухолей селезенки. *Медицинская визуализация*.

2020;24(3):63-75. [Stepanova YuA, Alimurzaeva MZ, Ionkin DA. Ultrasound differential diagnosis of cysts and cystic tumors of the spleen. *Medical visualization*. 2020;24(3):63-75. (In Russian)]

4. Барская МА, Завьялкин ВА, Варламов АВ, Мазнова АВ, Тимашев ИВ, Кузьмин АИ. Опыт лечения гигантской посттравматической кисты селезенки. *Детская хирургия*. 2020;1(24):25. [Barskaya MA, Zavyalkin VA, Varlamov AV, Maznova AV, Timashev IV, Kuzmin AI. Experience in the treatment of a giant post-traumatic spleen cyst. *Pediatric Surgery*. 2020;1(24):25. (In Russian)]

Сведения об авторах

Попов Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. А.М. Дыхно с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. +79135612322, e-mail: doc.popovae@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6183-8729>

Шахмаева Олеся Александровна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. +79835002770, e-mail: olesyashahmaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1497-5087>

След Николай Юрьевич, к.м.н., заведующий I хирургическим отделением, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берсона», адрес: Российская Федерация, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12, 660123, тел. 2960482, e-mail: nsled@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2321-4107>

Владимиров Иван Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии им. А.М. Дыхно с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. +79080247822, e-mail: combustiolog24@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-1232-0778>

Губарева Екатерина Алексеевна, клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии им. А.М. Дыхно с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. +79082050021, e-mail: ekaterina.gubareva2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1629-7674>

Молодцова Анна Владимировна, клинический ординатор кафедры терапии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +79233204777, e-mail: annmolodcova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9554-6475>

Дегидь Ангелина Владимировна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +79029616177, e-mail: daw20200@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9794-429X>

Author information

Alexander E. Popov, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Hospital Surgery. A.M. Dykhno with a PO course, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135612322, e-mail: doc.popovae@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6183-8729>

Olesya A. Shakhmaeva, student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79835002770, e-mail: olesyashahmaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1497-5087>

Nikolai Y. Sled, Cand. Med. Sci., Head of the 1st Surgical Department, I. S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russian Federation 660123, Phone: 2960482, e-mail: nsled@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2321-4107>

Ivan V. Vladimirov, Cand. Med. Sci., Assistant of the Department of Hospital Surgery named after A.M. Dykhno with a PO course, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79080247822, e-mail: combustiolog24@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-1232-0778>

Ekaterina A. Gubareva, clinical resident of the Department of Hospital Surgery. A.M. Dykhno with a PO course, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79082050021, e-mail: ekaterina.gubareva2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1629-7674>

Anna V. Molodtsova, clinical resident of the Department of Therapy, IPO, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79233204777, e-mail: annmolodcova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9554-6475>

Angelina V. Degid, student, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79029616177, e-mail: daw20200@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9794-429X>

Дата поступления: 21.04.2023

Дата рецензирования: 04.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 21 April 2023

Revision Received 04 December 2023

Accepted 16 January 2024

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА ЗА 2023 ГОД

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Абдуганиева Э. А. Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний №2, стр. 8-16
- Бобылева М. А., Плаутина Е. В., Амалицкий В. Ю. Некоторые аспекты влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на течение и исходы беременности №3, стр. 27-33
- Буйлова Е. В., Котовщикова Е. Ф., Мальцева И. В., Ломакина Н. А. Проблема дисциркуляций в вертебробазиллярном бассейне, ассоциированная с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани: обзор литературы №2, стр. 25-35
- Власов А. П., Салахов Е. К., Романов Д. А., Ситдиков И. И. Применение прогностических шкал в оценке степени тяжести перитонита №3, стр. 12-18
- Гарманова Т. Н., Агапов М. А., Маркаръян Д. Р., Варламова А. В. Клеточно-молекулярные механизмы рецидива колоректального рака при несостоятельности анастомоз №4, стр. 30-36
- Голикова А. С., Шалин В. В., Ваишуркина И. М., Дедкова Ю. К., Потапов А. В., Паркин П. Н., Богатырев Е. А., Малышева В. С. Современные этиопатогенетические представления об анкилозирующем спондилите №3, стр. 19-26
- Енисеева Е. С., Протасов К. В. Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению №5, стр. 12-22
- Енькова Е. В., Киселёва Е. В., Енькова В. В., Обернихин К. И., Маркин Д. А., Стрельцова В. В., Сенцова Е. Я. Микробиом влагалища на страже женского здоровья обзор литературы №4, стр. 15-22
- Зиганишин А. М., Мулюков А. Р., Разбежкина Ю. Ю., Нагимова Э. М. Факторы риска, влияющие на овариальный резерв №4, стр. 23-29
- Казаков С. Д., Павлушкина Д. А., Каменских Е. М., Плотников Д. М., Алифиров В. М. Предикторы ранней геморрагической трансформации ишемического инсульта после реперфузионной терапии №6, стр. 5-15
- Коваль М. В., Кудрявцева Е. В., Кондрашова Ю. К., Тагоев Ю. Ш. Генетика миомы матки №6, стр. 16-24
- Мочалова М. Н., Сидоркина А. Г., Ахметова Е. С., Мудров В. А. Современные представления о патогенетических механизмах развития послеродового кровотечения №1, стр. 11-21
- Намазова М. Р., Орлова Е. С., Артемова О. И. Патогенетические аспекты развития аденомиоза и эндометриоза обзор литературы №4, стр. 5-14
- Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Неклюдова Г. В., Кужель Д. А., Карпов Р. С. Особенности физиологии детского сердца: роль верхушки в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности №5, стр. 23-31
- Папельницкий С. В. Обеспечение хирургической безопасности на основе стандартизации процессов и процедур в медицинской организации №1, стр. 5-10
- Потапова Н. Л., Марковская А. И. Метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости: обзор литературы №2, стр. 17-24
- Холодов А. А., Пьянзова Т. В. Взаимосвязь состояния микробиоценоза кишечника и риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом №1, стр. 22-30
- Шабалина Д. О., Храмченко М. А., Зулкайдарова А. Р., Субочева С. А., Аброськина М. В., Прокопенко С. В. Дистанционная реабилитация пациентов с рассеянным склерозом обзор литературы №5, стр. 5-11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Шорохова В. А. Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19 №2, стр. 36-43
- Балканов А. С., Розанов И. Д., Метелин В. Б., Глазков А. А., Джинджихадзе Р. С., Михайлов И. В., Василенко И. А. Риск гиперкоагуляции в дооперационном периоде при опухолевой патологии головного мозга №3, стр. 71-77
- Божкова С.А., Гордина Е.М., Артюх В.А., Юдин В.Е. Комбинированное действие серебра и ванкомицина в составе костного цемента в отношении основных возбудителей перипротезной инфекции №1, стр. 37-45

- Божкова С. А., Конев В. А., Гордина Е. М., Нетылько Г. И., Анисимова Л. О., Ахмедов Б. Г., Легонькова О. А., Оганниян. А. С. Оригинальные полимерные гели как средство предупреждения имплантат - ассоциированного остеомиелита в эксперименте №3, стр. 34-42
- Борисова А. И., Галимова Е. С., Каримов Д. О., Кабирова Э. Ф., Нуртдинова Г. М. Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции Р-ТАС1 с тяжестью бронхиальной астмы №3, стр. 34-42
- Винокурова Д.А., Куликов Е.С., Федосенко С.В., Деев И.А., Яровой Н.Д., Старовойтова Е.А., Кириллова Н.А., Чернышева Е.А., Абашина Л.В. Клиническая характеристика и социально-демографические аспекты заболеваемости внебольничной пневмонией у госпитализированных пациентов..... №3, стр. 34-42
- Воевода М. И., Корнеева Е. В. Метаболический синдром у лиц молодого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра №6, стр. 61-68
- Горбунов Н. С., Кобер К. В., Каспаров Э. В., Ростовцев С. И., Протасюк Е. Н. Внутривольная анатомия пучков грудоспинного нерва №2, стр. 58-62
- Григорьян А.Ю., Бежин А. И., Панкрушева Т. А., Жияева Л. В., Мишина Е. С., Чекмарева М. С. Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия №3, стр. 93-99
- Гришкевич Н. Ю., Эверт Л. С., Бахшиева С. А., Костюченко Ю. Р. Коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии №3, стр. 51-59
- Дунаевская С. С., Косик А. А., Наркевич А. Н., Репина Е. В. Динамика показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью №2, стр. 63-67
- Дроздов Е. С., Короткевич А. Г., Ли Н. А., Клоков С. С., Грищенко М. Ю. Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе №2, стр. 68-75
- Дроздов Е. С., Короткевич А. Г., Клоков С. С., Грищенко М. Ю., Комкова Т. Б., След Н. Ю. Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе №4, стр. 58-67
- Дуплякова П. Д., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Стратегия ведения и исходы инфаркта миокарда у пациентов 90 лет и старше №6, стр. 89-94
- 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. Получение высокоселективных аптамеров к онколитическому вирусу VV-GMCSF-Lact. Теоретические и экспериментальные подходы №5, стр. 95-101
- Жариков А. Н., Алиев А. Р., Орлова О. В., Дворникова Л. Г., Мазко О. Н., Макарова О. Г., Семенихина Н. М. Морфологические свойства и безопасность кожного применения бактериальной целлюлозы №4, стр. 68-75
- Злобина О. В., Бугаева И.О., Глухова И.В., Глухова А.В., Пичхидзе С.Я. Экспериментальная модификация и исследование антибактериального хирургического шовного материала №1, стр. 51-56
- Злобина О. В., Бугаева И. О., Глухова И. В., Пахомий С. С., Глухова А. В., Пичхидзе С. Я. Оценка морфологических изменений в коже при имплантации модифицированного шовного материала в эксперименте №4, стр. 42-48
- Иванова Е. Г., Фомин И. В. Клинико-демографическая характеристика пришлых и коренных жителей Западной Сибири №4, стр. 91-97
- Киселева Н. Г., Таранушенко Т. Е., Лопатина О. Л., Проскурина М. В., Салмина А. Б., Салмин В. В. Оценка «метаболической памяти» как значимого предиктора глюкозотоксичности и риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей №2, стр. 44-52
- Киселева Е. А., Михеенко Г. А., Белокоровий Е. В. Качество жизни пациенток с краурозом вульвы, получающих комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию №5, стр. 68-73
- Китаева Ю. С., Праскурничий Е. А. Алгоритм оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии лимфомы Ходжкина №1, стр. 31-36
- Ковалева А. Я., Николаев К. Ю., Агамян Е. Р., Лифшиц Г. И. Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией №5, стр. 74-80
- Комиссарова О. Г., Тихонов А. М., Шорохова В. А., Абдуллаев Р. Ю., Романов В. В., Эргешов А. Э. Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к M. Tuberculosis №4, стр. 83-90
- Кондрашова Е. А., Невзорова В. А., Присеко Л. Г., Бородий А. О., Бондарева Ж. В. Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина №5, стр. 38-45

- Литвинова И. С., Коленчукова О. А., Терещенко С. Ю., Гвоздев И. И., Горбачева Н. Н. Функциональная активность фагоцитов крови у детей с хеликобактериозом №3, стр. 60-65
- Лузанова Е. И., Карпова М. И. Питание при рассеянном склерозе: собственные наблюдения и обзор литературы №2, стр. 76-82
- Малярчиков А. В., Емельянов А. С., Романюк С. В. Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 №6, стр. 50-55
- Мулерова Т. А., Газиев Т. Ф., Баздырев Е. Д., Индукаева Е. В., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В., Агиенко А. С., Артамонова Г. В. Современный взгляд на проблему дислипотеинемии. Фокус на параметры инфраструктуры Кемеровской области №6, стр. 75-83
- Новикова В. В., Кучевасова М. В. Эпидемиологические особенности микозов волосистой части головы в Пермском крае №5, стр. 46-51
- Нотов К. Г., Селятицкая В. Г., Севрюков Ф. А., Феофилов И. В., Еркович А. А., Новикова Е. Г., Нотов И. К., Митрофанов И. М. Влияние гинекологических заболеваний на течение хронического цистита №5, стр. 59-65
- Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Семяхина С. В., Агаркова А. Д., Лукинов В. Л. Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий №5, стр. 52-58
- Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Неклюдова Г. В., Кужель Д. А., Карпов Р. С. Особенности физиологии детского сердца: роль верхушки в формировании реверсивного типа скручивания левого желудочка при недоношенности №5, стр. 32-37
- Пахомова Р. А., Клименко К. В., Козлов В. В. Отдалённые результаты оригинального хирургического лечения пилоидальной кисты копчика №6, стр. 84-88
- Перегоедова В. Н., Богомолова И. К. Некоторые диагностические маркеры формы тяжести COVID-19 у детей дошкольного возраста №3, стр. 84-92
- 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 №5, стр. 81-87
- Песковец Р. Д., Штарик С. Ю. Социально-экономические аспекты тревоги в открытой популяции крупного промышленного центра восточной Сибири №4, стр. 49-57
- Петров М. В., Бурмистрова Л. Ф., Шеина А. Е., Кондратьева К. П., Бурмистров М. Е. Оценка качества жизни у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца №2, стр. 90-96
- Ральченко И. В., Шилали С., Толстогузов С. Н. Влияние метформина и инсулина на метаболические нарушения при аллоксановом диабете №3, стр. 78-83
- Резниченко Н. А., Румянцева З. С., Золото Е. В., Майлян Э. А., Лесниченко Д. А., Ефремова Н. В., Горбунов А. А. Сывороточные уровни регуляторов метаболизма костной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков №3, стр. 66-70
- Розанов И. Д., Михайлов И. В., Метелин В. Б., Василенко И. А., Сетдикова Г. Р., Балканов А. С. Особенности нарушения коагуляционного гемостаза после резекции злокачественной глиомы головного мозга №6, стр. 95-100
- Рубина С. С., Чичановская Л. В., Макарова И. И. Особенности состава тела у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией №1, стр. 73-79
- Сакович В. В., Ганкин М. И., Дробот Д. Б., Матюшин Г. В., Савченко Е. А., Сакович О. М. Применение методики «Speckle tracking» для анализа функционального состояния камер сердца у детей с дефектом межпредсердной перегородки №6, стр. 25-32
- Сафарова С. С. Влияние инсулинорезистентности на минеральную плотность кости и динамику маркеров костного ремоделирования у женщин с синдромом поликистозных яичников в постменопаузе №2, стр. 53-57
- Тетенева А. В., Беспалова И. Д., Сердюков Н. А., Бодрова Т. Н., Веснина Ж. В., Тонких О. С., Нестерович С. В., Полякова Д. В., Дубаков А. В., Кошавцева Ю. И., Тетенев К. Ф., Иопта Е. А., Чомаева З. С. Структурные и функциональные нарушения бронхолегочной системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания №6, стр. 33-40
- Черных Е. М., Хасанова Н. М., Карякин А. А., Щепочкина М. С. Социально-демографические особенности и структура коморбидной патологии у пациентов с инсультом в Архангельской области №6, стр. 41-49
- Филипенко Д. Е., Капустина Е. В., Васильева А. О., Ковалева Ж. В., Ямских А. А., Цих В. С., Винник Ю. Ю., Шестерня П. А. Скрининг псориазического артрита: результаты пилотного проекта в Красноярском крае №3, стр. 43-50

- Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Аверьянов А. Б. Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов SOCS 5 и EGFR у пациентов с аллергической бронхиальной астмой №6, стр. 56-60
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В., Чиркова Е.В. Легочная гипертензия при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ №1, стр. 80-88
- Щербак В. А., Лузина Е. В., Рожкова Н. Г. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в семьях врачей-гастроэнтерологов №2, стр. 83-89
- Kolotyeva N. A., Limareva L. V., Remizov V. V., Gilmiyarova F. N., Gusyakova O. A., Ryskina E. A. Metabolomics and viability of fibroblasts on the influence of the components of the malate dehydrogenase shuttle system in vitro №1, стр. 46-50
- Dunaevskaya S. S., Malinovskaya N. A., Khachatryan A. T. CD 38, CD 31 lymphocytes in critical ischaemia of the lower extremities №4, стр. 37-41
- Loginova I. O., Vishnyakova N. N., Kononenko I.O. Features of psychological well-being in social isolation conditions №1, стр. 57-64
- Petrova M. M., Reznichenko P. A., Alyabyeva P. V., Romanova I. V., Nasyrova R. F., Shnayder N. A. The RS7314935 117718837 g>a is biomarker of arterial hypertension and tension-type headache phenotype №5, стр. 88-94
- Taranushenko T. E., Tepper E. A., Manchuk V. T., Chen M. Yu. Correction of anxiety in primary school children №6, стр. 69-74

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Ананьев В. А., Лубянский В. Г. Результаты применения медикаментозно-хирургических методов коррекции нарушения гемодинамики почек у больных с деструктивным пиелонефритом №6, стр. 107-111
- Бабкин А. А., Щербак В. А., Леонтьева Е. В. Флюрона у ребенка: клинический случай №5, стр. 106-110
- Баракин А.О., Балакирев Е.А., Стальмахович В.Н., Марчук А.А., Толстикова Т.В. Клиническое наблюдение: мозаичный вариант мужского кариотипа с присутствием клона с моносомией хромосомы X. №5, стр. 111-116
- Барановская Е. И., Малафеев И. А. Беременность с приращением плаценты после вспомогательных репродуктивных технологий: два случая успешного лечения №3, 112-116
- Безбородова Т. Ю., Шевченко К. В., Шиманский В. Н., Тяняшин С. В. Арезорбтивная гидроцефалия, ассоциированная с невриномой тройничного нерва №1, стр. 89-93
- Волков А. Е., Рымашевский А. Н., Волошин В. В., Тодоров С. С., Канцурова М. Р. COVID-ассоциированный фунизит №2, стр. 107-110
- Григорьев Е. Г., Панасюк А. И., Иноземцев Е. О., Чепурных Е. Е. Этапное лечение акушерско-гинекологического сепсиса, осложненного перфорацией острых язв тонкой кишки и флегмоной передней брюшной стенки №1, стр. 100-104
- Жестовская С. И., Лебедева Е. В., Якимова В. Б., Литвинова С. П., Махотин Д. А., Тараденко Д. Н., Еремина Е. В. Трудности ультразвуковой диагностики прикрытой перфорации при дивертикулярной болезни №1, стр. 94-99
- Захарова Т. Г., Искра И. П., Тутынина О. В. Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарево сечение №2, 111-116
- Коржавина А. Ю., Фомина Н. В., Чеснокова Л. Д., Егорова М. В., Уткина Е. В. Трудности диагностики болезни Ормонда ретроперитонеального фиброза №2, стр. 101-106
- Лагутина С. Н., Зуйкова А. А., Чижков П. А., Попов В. Н., Сыромятников М. Ю., Скуратова О. С. Особенности био-разнообразия кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника: клинический случай №2, стр. 97-100
- Лубянский В. Г., Сероштанов В. В., Лубянская Т. Г. Тактика при кровотечениях в просвет панкреатокишечного анастомоза после резекции поджелудочной железы №3, стр. 107-111
- Мурадов А. Г., Андин А. В., Демидов Д. П., Дробот Д. Б., Сакович В. А., Гринштейн Ю. И. Хирургическое лечение гигантской аневризмы восходящего отдела аорты №4, стр. 103-107
- Павлова Т. Б., Шинкарёва В. М. Синдром Макла-Уэллса у ребенка с аллергией. Сложный путь к диагнозу клиническое наблюдение №4, стр. 98-102
- Румянцева З. С., Ткач В. В., Сулима А. Н., Резниченко Н. А., Ткач А. В. Тактика ведения беременности и родов у пациентки со спинальной дизрафией и врожденным пороком развития позвоночника случай из практики №5, стр. 102-105
- Савинцева Е. В., Валетдинов Д. А., Федотова Н. Н., Сысоев П. Г. Клинический случай туберкулёза легких у пациентки с низкой приверженностью к лечению №4, стр. 112-116

Цхай В. Б., Костарева О. В., Куприянова Ю. Н., Моисеев Д. О. Успешные роды крупным плодом у пациентки с послеродовым выворотом матки в анамнезе №4, стр. 108-111

Шкляев А. Е., Семеновых Е. А., Денисова Н. Ю., Кирьянов Н. А., Давлятишин Р. И. Клинико-анатомическая характеристика системного амилоидоза с поражением сердца и почек: случай из практики №6, стр. 112-116

Шнякин П. Г., Руденко П. Г., Ботов А. В., Милехина И. Е., Усатова И. С., Путилин А. В. Опыт ведения пациентов с бактериальными церебральными аневризмами на фоне инфекционного эндокардита №3, стр. 100-106

ЛЕКЦИИ

Moamar Al-Jefout Polycystic ovary syndrome: clinic, diagnosis, treatment principles part II №1, стр. 105-111

МЕНЕДЖМЕНТ И ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Башкина О. А., Богданьянц М. В., Котельникова Е. В., Иванова В. Н., Ерачина С. А. Оптимизация оказания скорой медицинской помощи: проблемы, пути решения №6, стр. 101-106

