

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 18
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2023

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 18
№ 4

ASTRAKHAN – 2023

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2023 **Том 18** **№ 4**

Редакционная коллегия

Председатель

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители председателя

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Главный редактор

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

В.В. ВАСИЛЬКОВА – кандидат медицинских наук, доцент (Астрахань)

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

А.П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

И.А. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.А. ДЕМИДОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКЕРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Донецк)

Ю.Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.В. ЗАВОДОВСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

С.Н. ЗАНЬКО – доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)

Л.А. УДОЧКИНА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-60575 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,

информационных технологий и массовых коммуникаций 20.01.2015

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2023. Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид

либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2023 **Volume 18** **№ 4**

Editorial Board

Chairman

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Editor-in-Chief

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Members of Editorial Board

- V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)
S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)
V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)
V.V. VASILKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)
L.P. VORONINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E.A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)
I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)
N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
A.A. DEMIDOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
A.A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Donetsk)
YU.N. ERMOLAEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B.V. ZAVODOVSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
S.N. ZAN'KO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Belarus)
S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)
N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)
C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)
V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)
E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)
O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)
I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)
L.A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Media registration certificate PI № FS77-60575 dated 20.01.2015

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Subscription index in the catalogue "Pressa Rossii" 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2023. Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Д.С. Похабов, А.Ю. Фомина, Е.А. Шестаков, Е.Б. Жибурт</i> Антиген эритроцитов KEL1 в новой форме истории болезни.....	6
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>М.А. Алыменко, Р.Ш. Валиев, Н.Р. Валиев, В.М. Коломиец, С.Н. Волкова, А.В. Полоников, Г.С. Маль, И.Н. Трагира, В.А. Рагулина, Е.В. Попова, Е.П. Павленко, Н.П. Балобанова, А.В. Батищев</i> Нейросетевые технологии в прогнозировании эффективности лечения больных туберкулезом легких.....	11
<i>К.Н. Гаджиев, Р.Д. Мустафин, С.В. Антонян, Ю.Р. Молчанова, И.А. Малафеев, А.С. Антонян</i> Резекция желудка в условиях экстренной хирургии.....	19
<i>А.А. Галицкий, С.Д. Митрохин, А.С. Шкода, О.Е. Орлова, С.С. Бочкарева, И.А. Киселева, М.Н. Анурова, А.В. Алешкин</i> Проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций в пост-пандемическом периоде COVID-19 и пути их решения.....	25
<i>А.В. Доронцев, Л.Н. Порубайко, Н.А. Зинчук, Ю.А.Лямина</i> Исследование применения элементов спортивных игр в процессе занятий лечебной физической культурой.....	35
<i>Б.Т. Куртусунов, И.А. Усманов, М.Н. Тризно</i> Анализ морфометрических показателей почек детей по данным ультразвуковых исследований.....	43
<i>О.В. Лебедева, Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская, Т.А. Бережнова, Э.З. Полянина, Т.А. Гасанова</i> Особенности цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных.....	50
<i>В.Н. Морозов, В.И. Лузин</i> Влияние 60-ти дневного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение и морфометрические параметры щитовидной железы крыс.....	58
<i>С.В. Нагуманов, А.Т. Абдрашитова, Е.А. Попов</i> Оценка эффективности применения антицитоклиновых препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.....	67
<i>О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, С.А. Шагин</i> Диагностика острого инфаркта миокарда перед хирургическим вмешательством: высокочувствительный тропонин Т или аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В?	76
<i>Т.В. Раченкова, Ю.А. Дударева</i> Предикторы поздних самопроизвольных выкидышей в зависимости от фенотипа прерывания.....	88
<i>В.А. Романов, И.В. Духанина, А.В. Афанасьев, М.Ю. Гульнева, Н.В. Семечкин</i> Особенности микробиоты носовой полости у лиц, переболевших Covid-19.....	97
<i>А.Л. Ясенявская</i> Влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии.....	103

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>А.А. Воробьев, А.С. Баринов, Е.А. Баринова, Ф.А. Андрющенко</i> Экзоскелетная реабилитация в условиях измененной анатомии после огнестрельного ранения лопаточной области.....	111
--	-----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	117
--	-----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- D.S. Pokhabov, A.Yu. Fomina, E.A. Shestakov, E.B. Zhiburt*
Erythrocyte antigen KEL1 in a new form of disease history.....6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- M.A. Alymenko, R.Sh. Valiev, N.R. Valiev, V.M. Kolomiets, S.N. Volkova, A.V. Polonikov, G.S. Mal', I.N. Tragira, V.A. Ragulina, E.V. Popova, E.P. Pavlenko, N.P. Balobanova, A.V. Batishchev*
Neural network technologies in prediction the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis.....11
- K.N. Gadzhiev, R.D. Mustafin, S.V. Antonyan, Yu.R. Molchanova, I.A. Malafeev, A.S. Antonyan*
Gastric resection in emergency surgery.....19
- A.A. Galitsky, S.D. Mitrokhin, A.S. Shkoda, O.E. Orlova, S.S. Bochkareva, I.A. Kiseleva, M.N. Anurova, A.V. Aleshkin*
Problems of antibacterial therapy of hospital infections in the post-pandemic period of COVID-19 and ways to solve them.....25
- A.V. Dorontsev, L.N. Porubayko, N.A. Zinchuk, Yu.A. Lyamina*
Research of the application of elements of sports games in the process of therapeutic physical education activities.....35
- B.T. Kurtusunov, I.A. Usmanov, M.N. Trizno*
Analysis of morphometric parameters of children's kidneys according to ultrasound data.....43
- O.V. Lebedeva, N.R. Pimenova, E.I. Kashirskaya, T.A. Berezhnova, E.Z. Polyanina, T.A. Gasanova*
Features of cytomegalovirus infection in severely premature newborns.....50
- V.N. Morozov, V.I. Luzin*
Influence of 60-day administration of tartrazine and infliction of a defect in the tibia on the histological structure and morphometric parameters of the rat's thyroid gland.....58
- S.V. Nagumanov, A.T. Abdrashitova, E.A. Popov*
The use of prognostic scales to assess the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs in patients with moderate and severe course of a new coronavirus infection.....67
- O.V. Petrova, D.K. Tverdokhlebova, S.A. Shashin*
Diagnosis of acute myocardial infarction before surgery: high-sensitivity troponin T or amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B?76
- T.V. Rachenkova, Yu.A. Dudareva*
Predictors of late spontaneous miscarriages depending on the phenotype of abortion.....88
- V.A. Romanov, I.V. Dukhanina, A.V. Afanas'ev, M.Yu. Gul'neva, N.V. Semechkin*
Nasal cavity microbiota features among people who have had COVID-19.....97
- A. L. Yasenyavskaya*
Effect of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of stress-induced depression.....103

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

- A.A. Vorob'ev, A.S. Barinov, E.A. Barinova, F.A. Andryushchenko*
On the issue of exoskeletal rehabilitation of shoulder peri-arthritis after a gunshot wound of the scapular area.....111

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....117

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 612.118.22

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-6-10

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.28. Гематология и переливание крови
(медицинские науки)

АНТИГЕН ЭРИТРОЦИТОВ KEL1 В НОВОЙ ФОРМЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

***Дмитрий Сергеевич Похабов¹, Алена Юрьевна Фомина²,
Евгений Андреевич Шестаков¹, Евгений Борисович Жибурт¹**

¹Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Астраханская областная станция переливания крови, Астрахань, Россия

Аннотация. Изучены накопленные научные данные о клинической значимости фенотипирования антигенов системы группы крови Kell. В библиотеках Elibrary и Pubmed произведен поиск статей по ключевым словам «Kell» и «переливание», оценена обоснованность требования к определению антигена системы группы крови Kell действующими нормативно-правовыми актами.

Цель определения антигена К (KEL1) для практических целей не очень понятна. Теоретически у К-положительного пациента нужно выяснить зиготность, определив антиген к (KEL2). При фенотипе КК есть риск аллоиммунизации антигеном к. Однако подобрать КК-положительного донора, совместимого по фенотипам АВО и RhD, чрезвычайно сложно. Фактически риск аллоиммунизации антигеном KEL2 КК-положительного реципиента считается допустимым, и индивидуальный выбор донора может проводиться для реципиентов множественных трансфузий или аллоиммунизированных лиц.

В библиотеке Elibrary по слову «Келл» найдено 62 публикации. Ни в одной из них не описан пациент с фенотипом КК, не говоря уже об аллоиммунизации антигеном к.

Анти-к встречаются редко, даже в крупных лабораториях в течение нескольких лет наблюдения выявляют один случай. Последняя трансфузионная гемолитическая реакция, обусловленная иммунизацией к KEL2, описана в 1969 г.

Заключение. В соответствии с российскими нормативными актами требуется переливать эритроцитсодержащие компоненты крови, совместимые по антигену KEL1, однако определение такой «совместимости» отсутствует. Мировой и отечественный опыт свидетельствует о возможности переливания К-положительным реципиентам и К-положительных, и К-отрицательных эритроцитов. При условии отсутствия в стационаре К-положительных донорских эритроцитов можно исключить обязательное определение антигена KEL1 у потенциальных реципиентов донорской крови.

Ключевые слова: кровь, переливание крови, история болезни, система группы крови, антиген, Келл

Для цитирования: Похабов Д. С., Фомина А. Ю., Шестаков Е. А., Жибурт Е. Б. Антиген эритроцитов KEL1 в новой форме истории болезни // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 6–10. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-6-10.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

ERYTHROCYTE ANTIGEN KEL1 IN A NEW FORM OF DISEASE HISTORY

Dmitry S. Pokhabov¹, Alena Yu. Fomina², Evgeny A. Shestakov¹, Evgeny B. Zhiburt¹

¹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Astrakhan Regional Blood Transfusion Station, Astrakhan, Russia

* © Похабов Д.С., Фомина А.Ю., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б., 2023

Abstract. The accumulated scientific data on the clinical significance of phenotyping antigens of the Kell blood group system were studied. The Elibrary and Pubmed libraries were searched for articles using the keywords “Kell” and “transfusion”, and the validity of the requirement to determine the antigen of the Kell blood group system by current regulations was assessed.

The purpose of the determination of the K antigen (KEL1) is practically not very clear. Theoretically, in a K-positive patient, zygosity should be determined by determining the k antigen (KEL2). With the KK phenotype, there is a risk of alloimmunization with the k antigen. However, it is extremely difficult to find a KK-positive donor compatible with ABO and RhD phenotypes. In fact, the risk of alloimmunization with the KEL2 antigen of a KK-positive recipient is considered acceptable and individual donor selection can be made for recipients of multiple transfusions or alloimmunized individuals.

In the Elibrary library, 62 publications were found for the term “Kell”. None of them described a patient with the KK phenotype, let alone alloimmunization with the k antigen.

Anti-k is rare, even in large laboratories 1 case is detected within several years of observation. The last transfusion hemolytic reaction caused by immunization to KEL2 was described in 1969.

Conclusion. Russian regulations require the transfusion of RBCs that are compatible for the KEL1 antigen, but there is no definition of such “compatibility”. World and domestic historical experience testify to the possibility of transfusion to K-positive recipients, both K-positive and K-negative erythrocytes. If there are no K-positive donor erythrocytes in the hospital, the mandatory determination of the KEL1 antigen in potential recipients of donor blood can be excluded.

Key words: blood, blood transfusion, medical history, blood group system, antigen, Kell

For citation: Pokhabov D. S., Fomina A. Yu., Shestakov E. A., Zhiburt E. B. Erythrocyte antigen kell in a new form of disease history. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 6–10. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-6-10. (In Russ.).

Введение. Неотъемлемой частью специализированной медицинской помощи является переливание крови, в основе которого лежит иммуногематологическая совместимость донора и реципиента [1].

В соответствии со ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская помощь в России оказывается на основе клинических рекомендаций, с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

С 1 марта 2023 г. документация по переливанию крови обновилась. В истории болезни (Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара, учетная форма N 003/у) появилось 6 документов (1) титульный лист, 2) предоперационный осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом, 3) протокол оперативного вмешательства (операции), 4) протокол анестезиологического пособия, 5) карта проведения анестезиологического пособия, 6) карта проведения реанимации и интенсивной терапии), содержащих сведения о фенотипе эритроцитов пациента в формате:

«Группа крови ____ резус-принадлежность ____ антиген K1 системы Kell ____ иные сведения групповой принадлежности крови (при наличии) __» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2022 г. № 530н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара и порядков их ведения»).

Необходимость определения фенотипов ABO и RhD сомнений не вызывает, чего нельзя сказать об определении антигена системы группы крови Kell. В основе этих сомнений лежит отсутствие в авторитетных руководствах, например, европейском [2], упоминания системы Kell при обязательных требованиях совместимости крови.

Целью исследования литературных источников стала оценка клинической значимости определения антигена системы группы крови Kell всем потенциальным реципиентам крови.

Были изучены накопленные научные данные о клинической значимости фенотипирования антигенов системы группы крови Kell, в библиотеках Elibrary и Pubmed проведен поиск статей по ключевым словам «Kell» и «переливание». Осуществлена оценка обоснованности требования к определению антигена системы группы крови Kell действующими нормативно-правовыми актами.

Основы иммуногематологии. Номенклатура групп крови каким-либо российским нормативным документом не определена. Весь мир пользуется номенклатурой, которую ведет Международное общество переливания крови (ISBT). Текущая версия этой номенклатуры действует с 1980 г., постоянно

пополняется и содержит сведения о 44 системах групп крови, в которые входят 348 антигенов (по состоянию на 12 марта 2023 г.).

Согласно официальной терминологии, в системе группы крови Kell вовсе нет антигена K1 (устаревшая, более 40 лет назад отмененная номенклатура). Корректно обозначать его K или 006001, или KEL1 [3].

Антигены K (KEL1) и k (KEL2) являются продуктом кодоминантных аллелей. Лица, не содержащие антиген K, всегда содержат k и, наоборот, лица, не имеющие k, содержат K. Оба антигена могут присутствовать на эритроцитах вместе – фенотип Kk.

Распространенность антигена K – 6 %, антигена k – 99,8 %. То есть из 1 000 пациентов или доноров имеют фенотипы:

- kk – 940 человек;
- Kk – 58 человек;
- KK – 2 человека.

С 1998 по 2021 г. действовало положение: «С тем, чтобы избежать посттрансфузионных осложнений по фактору K, необходимо выдавать в лечебные учреждения K-отрицательные эритроциты. В кабинетах, отделениях и станциях переливания крови следует производить определение K-фактора у всех доноров в обязательном порядке наряду с определением групповой- и резуспринадлежности крови, после чего отбирать K-положительные образцы, не допуская их выдачи для переливания K-отрицательным больным» (Приказ Минздрава России от 9 января 1998 г. № 2 «Об утверждении инструкций по иммуносерологии» (Отменен с 1 января 2021 г. на основании постановления Правительства Российской Федерации от 4 июля 2020 г. № 986)).

Неформально это правило работает и сейчас. K-положительным донорам предлагают стать донорами афереза тромбоцитов или плазмы, но не эритроцитов. Лечебные организации не заказывают на станциях переливания крови K-положительные эритроциты [4].

Цель определения антигена K (KEL1) для практических целей не очень понятна. Теоретически у K-положительного пациента нужно выяснить зиготность, определив антиген k (KEL2). При фенотипе KK есть риск аллоиммунизации антигеном k. Однако подобрать KK-положительного донора, совместимого по фенотипам ABO и RhD, чрезвычайно сложно. Фактически риск аллоиммунизации антигеном KEL2 KK-положительного реципиента считается допустимым, и индивидуальный выбор донора может проводиться для реципиентов множественных трансфузий или аллоиммунизированных лиц.

В библиотеке Elibrary по слову «Келл» найдено 62 публикации. Ни в одной из них не описан пациент с фенотипом KK, не говоря уже об аллоиммунизации антигеном k.

Серьезную проблему представляет собой гемолитическая болезнь плода и новорожденного при беременности K-отрицательной матери K-положительным плодом. В этой ситуации очевиден фенотип ребенка Kk и эффективны внутриутробные переливания K-отрицательных эритроцитов [5].

Таким образом, определение антигена K у всех пациентов стационара представляется напрасной тратой труда и материальных средств – при любом результате фенотипирования они получают K-отрицательную кровь.

В библиотеке PubMed по словам «Kell, transfusion» найдена 791 публикация.

В Нидерландах рекомендацию K-отрицательным женщинам в возрасте до 45 лет переливать K-отрицательные эритроциты внедрили в 2004 г. В 1999–2018 гг. обследовали 36 286 беременных и выявили анти-K в 1 550 случаях. Встречаемость анти-K, начиная с 2004 г., снизилась с 67,9 до 20,2 эпизодов на 100 000 беременностей. Количество беременностей с риском анти-K-опосредованной гемолитической болезни новорожденных сократилось с 9,7 до 4,2 на 100 000 беременностей [6].

Анти-k впервые выявлены в Нью-Йорке выходцем из Белоруссии Ф. Левиным у беременной женщины, родившей ребенка с умеренной степенью гемолитической болезни в 1949 г. С тех пор описаны еще 6 случаев гемолитической болезни плода, вызванных анти-k [7].

Анти-k встречаются редко, даже в крупных лабораториях в течение нескольких лет наблюдения выявляют один случай. Последняя трансфузионная гемолитическая реакция, обусловленная иммунизацией k KEL2, описана в 1969 г. [8].

Нормативы. Нормативы не содержат исчерпывающего определения «совместимость по KEL1».

Установлено, что

«80. После первичного определения группы крови по системе ABO и резус-принадлежности образец крови реципиента направляется в клиничко-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, на следующие подтверждающие исследования:

... б) определение антигена К. ...

83. В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются эритроцитсодержащие компоненты донорской крови, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. ...

98. При невозможности определения группы крови реципиента по системе АВ0 по жизненным показаниям допустима трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови 0 группы, резус-отрицательных и К-отрицательных» (Постановление Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»).

Остается неясным, что такое «совместимость по К»?

По-видимому, вышеизложенное следует трактовать так: с носителем KEL1 совместимы и К-положительные, и К-отрицательные эритроциты, то есть все возможные фенотипы.

Заключение. В соответствии с российскими нормативными актами требуется переливать эритроцитсодержащие компоненты крови, совместимые по антигену KEL1, однако определение такой «совместимости» отсутствует. Мировой и отечественный опыт свидетельствует о возможности переливания К-положительным реципиентам и К-положительных, и К-отрицательных эритроцитов. При условии отсутствия в стационаре К-положительных донорских эритроцитов можно исключить обязательное определение антигена KEL1 у потенциальных реципиентов донорской крови.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Кузнецов С. И., Шестаков Е. А., Гусаров В. Г., Фатеев С. А., Жибурт Е. Б. Переливание крови в госпитале COVID-19 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2021. Т. 16, № 4. С. 74–77.
2. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 20th edn. Council of Europe Publishing. Strasbourg, 2020. 436 p. URL: <http://transfusion.ru/2020/05-27-2.pdf>.
3. Table of blood group antigens within systems. URL: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupantigenwithinsystems.html>.
4. Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Старых В. А., Скоромный А. А., Жибурт Е. Б. Выдача компонентов донорской крови в Республике Крым // Трансфузиология. 2021. Т. 22, № 4. С. 313–321.
5. Устьянцева Н. Ю., Путилова Н. В., Косовцова Н. В. Опыт ведения беременности при Келл-конфликте у резус-положительной женщины // Лечение и профилактика. 2019. Т. 9, № 2. С. 35–38.
6. Luken J. S., Folman C. C., Lukens M. V., Meekers J. H., Ligthart P. C., Schonewille H., Zwaginga J. J., Janssen M. P., van der Schoot C. E., van der Bom J. G., de Haas M. Reduction of anti-K-mediated hemolytic disease of newborns after the introduction of a matched transfusion policy: A nation-wide policy change evaluation study in the Netherlands // Transfusion. 2021. Vol. 61, no. 3. P. 713–721.
7. Win N., Amess P., Needs M., Hewitt P. E. Use of red cells preserved in extended storage media for exchange transfusion in anti-k haemolytic disease of the newborn // Transfus. Med. 2005. Vol. 15, no. 2. P. 157–160.
8. Kluge A., Krah E., Franz H. E. Cellano-Sensibilisierung mit hämolytisch-hämorrhagischem Transfusionszwischenfall [Cellano sensibilization with an hemolytic hemorrhagic transfusion accident] // Blut. 1969. Vol. 18, no. 5. P. 267–275.

References

1. Kuznetsov S. I., Shestakov E. A., Gusarov V. G., Fateev S. A., Zhiburt E. B. Blood transfusion in the COVID-19 hospital. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov. 2021; 16 (4): 74–77. (In Russ.). doi: 10.25881/20728255_2021_16_4_74.
2. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 20th edn. Council of Europe Publishing. Strasbourg. 2020. 436 p. URL: <http://transfusion.ru/2020/05-27-2.pdf>.
3. Table of blood group antigens within systems. URL: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupantigenswithinsystems.html>.
4. Chemodanov I. G., Gorelikova L. G., Starykh V. A., Skoromny A. A., Zhiburt E. B. Delivery of donor blood components in the Republic of Crimea. Transfuziologiya = Transfusiology. 2021; 22 (4): 313–321. (In Russ.).
5. Ustyantseva N. Yu., Putilova N. V., Kosovtsova N. V. Experience in pregnancy management in Kell-conflict in a Rh-positive woman. Profilaktika i Lechenie = Treatment and prevention. 2019; 9 (2): 35–38. (In Russ.).
6. Luken J. S., Folman C. C., Lukens M. V., Meekers J. H., Ligthart P. C., Schonewille H., Zwaginga J. J., Janssen M. P., van der Schoot C. E., van der Bom J. G., de Haas M. Reduction of anti-K-mediated hemolytic disease of newborns after the introduction of a matched transfusion policy: A nation-wide policy change evaluation study in the Netherlands. Transfusion. 2021;61 (3): 713–721. doi: 10.1111/trf.16276.
7. Win N., Amess P., Needs M., Hewitt P. E. Use of red cells preserved in extended storage media for exchange transfusion in anti-k haemolytic disease of the newborn. Transfus. Med. 2005; 15 (2): 157–160. doi: 10.1111/j.0958-7578.2005.00566.x.
8. Kluge A., Krahe E., Franz H. E. Cellano-Sensibilisierung mit hämolytisch-hämorrhagischem Transfusionszwischenfall [Cellano sensibilization with an hemolytic hemorrhagic transfusion accident]. Blut. 1969. 18 (5): 267–275. (In German). doi: 10.1007/BF01632627.

Информация об авторах

Д.С. Похабов, аспирант кафедры трансфузиологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: doctor01@rambler.ru.

А.Ю. Фомина, главный врач, Астраханская областная станция переливания крови, Астрахань, Россия, e-mail: alenka_ft@mail.ru.

Е.А. Шестаков, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры трансфузиологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: sheugeny@mail.ru.

Е.Б. Жибурт, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: ezhiburt@yandex.ru.

Information about the authors

D.S. Pokhabov, Postgraduate Student, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia, e-mail: doctor01@rambler.ru.

A.Yu. Fomina, Chief Medical Officer, Astrakhan regional blood transfusion station, Astrakhan, Russia, e-mail: alenka_ft@mail.ru.

E.A. Shestakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia, e-mail: sheugeny@mail.ru.

E.B. Zhiburt, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia, e-mail: ezhiburt@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 20.03.2023; одобрена после рецензирования 24.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

The article was submitted 20.03.2023; approved after reviewing 24.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.24-002.5:004.032.26:616-036
doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-11-18

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки)

**НЕЙРОСЕТЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*Максим Алексеевич Алыменко^{1,6}, Равиль Шамилович Валиев¹,
Наиль Равилевич Валиев¹, Владислав Михайлович Коломиец²,
Светлана Николаевна Волкова⁵, Алексей Валерьевич Полоников²,
Галина Сергеевна Маль², Ирина Николаевна Трагира³,
Вера Алексеевна Рагулина², Елизавета Владимировна Попова⁴,
Елизавета Павловна Павленко², Наталья Петровна Балобанова⁶,
Александр Викторович Батищев⁶

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последипломного образования, Казань, Россия

²Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней, Москва, Россия

⁴Воронежская областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия

⁵Курский государственный аграрный университет имени И.И. Иванова, Курск, Россия

⁶Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия

Аннотация. Исследована специфика прогнозирования эффективности лечения больных туберкулезом легких с использованием нейросетевых технологий. Получена наиболее оптимальная по прогнозу нейросетевая модель, которая позволяет прогнозировать эффективность лечения с точностью прогноза не менее, чем на 78,4 %. В результате построения нейросетевой модели были выявлены наиболее значимые «входные» параметры нейросети: наличие гепатотоксических реакций; уровень IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, IFN- γ , С-реактивного белка до начала проведения интенсивной фазы химиотерапии; наличие антибиотикорезистентности; наличие микобактерий туберкулеза до назначения специфической химиотерапии методом посева; объем поражения легочной ткани; режим химиотерапии; клиническая форма туберкулеза легких; генотип EE гена *GSTT1*.

Ключевые слова: туберкулез, нейронная сеть, многослойный персептрон, эффективность лечения

Для цитирования: Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Коломиец В. М., Волкова С. Н., Полоников А. В., Маль Г. С., Трагира И. Н., Рагулина В. А., Попова Е. В., Павленко Е. П., Балобанова Н. П., Батищев А. В. Нейросетевые технологии в прогнозировании эффективности лечения больных туберкулезом легких // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 11–18. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-11-18.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**NEURAL NETWORK TECHNOLOGIES IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS
OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

* © Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Коломиец В.М., Волкова С.Н.,
Полоников А.В., Маль Г.С., Трагира И.Н., Рагулина В.А., Попова Е.В.,
Павленко Е.П., Балобанова Н.П., Батищев А.В., 2023

Maksim A. Alymenko^{1,6}, Ravil Sh. Valiev¹, Nail R. Valiev¹, Vladislav M. Kolomiets², Svetlana N. Volkova⁵, Aleksey V. Polonikov², Galina S. Mal², Irina N. Tragira³, Vera A. Ragulina², Elizaveta V. Popova⁴, Elizaveta P. Pavlenko², Natalia P. Balobanova⁶, Aleksandr V. Batishchev⁶

¹Kazan State Medical Academy - branch of the Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

²Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 2, Voronezh, Russia

⁵Kursk State Agricultural University named after Ivanova, Kursk, Russia

⁶Moscow Financial and Industrial University «Synergy», Moscow, Russia

Abstract. The study used predicting the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis using neural network technologies. The most optimal neural network model was obtained, which allows predicting the effectiveness of treatment with a forecast accuracy of at least 78.4%. As a result of constructing a neural network model, the most significant «input» parameters of the neural network were identified: the presence of hepatotoxic reactions, the level of IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, IFN- γ , C-reactive protein before the start of the intensive phase of chemotherapy, the presence of antibiotic resistance, the presence of mycobacterium tuberculosis before the appointment of a specific chemotherapy by seeding, the volume of lung tissue damage, the chemotherapy regimen, the clinical form of pulmonary tuberculosis, as well as the genotype of EE gene *GSTT1*.

Key words: tuberculosis, neural network, multilayered perceptron, efficiency of treatment.

For citation: Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Kolomiets V. M., Volkova S. N., Polonikov A. V., Mal' G. S., Tragira I. N., Ragulina V. A., Popova E. V., Pavlenko E. P., Balobanova N. P., Batishchev A. V. Neural network technologies in prediction the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 11–18. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-11-18. (In Russ.).

Введение. В первые 20 лет XXI века отмечается снижение заболеваемости туберкулезом как в мире, так и особенно быстрыми темпами в Российской Федерации, что стало результатом реализации приоритетного национального проекта «Здоровье». В связи с этим Всемирная организация здравоохранения исключила Россию из списка 30 стран с высоким бременем этого социально-значимого инфекционного заболевания [1]. При этом наша страна до сих пор сохраняет свое присутствие в перечнях государств с высоким распространением сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ-инфекция и значительной долей больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). В таких условиях вопросы прогнозирования эффективности этиотропной терапии с целью ее совершенствования и интенсификации на различных этапах (фазах) приобретают едва ли не решающее значение. С этой целью разработаны и используются различные методы, а в последнее время особенно актуальным становится внедрение программирования с применением нейронных сетей.

Впервые математическая модель нейронной сети была создана У. Маккалопом и У. Питтсом в 1943 г. [2]. В настоящее время информационные технологии применяются во всех областях медицины [3, 4]. Применение методов с использованием нейронных сетей позволяет решать такие проблемные вопросы, как диагностика и прогнозирование заболеваний [5, 6]. Использование нейронных сетей и искусственного интеллекта дает возможность сократить временные и технические затраты [7, 8].

При применении нейросетевой технологии исключаются затраты на статистическую обработку данных, а также выбор метода исследования [9]. Данных об использовании нейронных сетей во фтизиатрии в доступной литературе не обнаружено.

Таким образом, нейросетевые технологии в настоящее время востребованы во многих областях медицины, в том числе при прогнозировании эффективности лечения больных туберкулезом легких.

Цель: осуществить прогнозирование эффективности лечения больных туберкулезом легких в фазе продолжения, а также выявить наиболее значимые параметры, влияющие на ее эффективность.

Материалы и методы исследования. Исследуемая группа пациентов была представлена 335 больными туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет, среди которых у 212 человек туберкулез был выявлен впервые, у 123 пациентов заболевание перешло в хроническое.

В ходе проведенного ретроспективного исследования были соблюдены этические нормы и правила при выполнении исследования (выписка из Протокола №04/05 заседания Комитета по этике

КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 27.05.2021 г.).

Среди 335 больных туберкулезом легких зафиксирована следующая гендерная дифференциация: 257 (76,7 %) мужчин и 78 (23,3 %) женщин. Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 46,4 лет.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких, установленный у 135 (40,3 %) больных. На втором месте зафиксирован диссеминированный туберкулез, который диагностирован у 118 (35,2 %) пациентов. Затем определяли фиброзно-кавернозный туберкулез легких, установленный у 66 (19,7 %) человек, и очаговый туберкулез легких – у 16 (4,8 %) пациентов.

Генотипирование пациентов с туберкулезом легких проводили в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетических исследований у 335 человек из вены была взята цельная кровь в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D), *IL1* (B-31C>T (rs1143627)), *IL4* -589C>T (rs2243250), *IL10* (-592C>A (rs1800872)), *IL10* (-1082A>G (rs1800896)) и *TNF* (-308G>A (rs1800629)), а также количественное определение содержания цитокинов в крови (IL1, IL4, IL10, TNF и IFN- γ) до и после завершения интенсивной фазы химиотерапии.

Статистическую обработку результатов исследования, в том числе построение нейросетевой модели, производили в программе «IBM SPSS Statistics 26».

Результаты исследования и их обсуждение. Входные параметры нейросети и их взаимосвязи с выходным параметром («эффективность лечения») были сформированы, исходя из проведенного множественного корреляционного анализа (табл. 1).

Таблица 1. Сводка для полученной корреляционной-регрессионной модели
Table 1. Summary of the resulting correlation-regression model

R	R ²	Стандартная ошибка оценки	Дарбин-Уотсон
0,713	0,509	0,382	1,877

Примечание: R – коэффициент множественной корреляции, R² – коэффициент детерминации, Дарбин-Уотсон – тест для обнаружения автокорреляции

Note: R – multiple correlation coefficient, R² – coefficient of determination, Durbin-Watson – test for detecting autocorrelation

Исходя из данных таблицы 1 следует, что коэффициент R отражает связь зависимой переменной («эффективность фазы продолжения») с совокупностью независимых переменных и равен 0,713. Значение R² составляет 0,509 и показывает, что 50,9 % дисперсии переменной «эффективность фазы продолжения» обусловлено влиянием предикторов (входных параметров модели). Тест Дарбина-Уотсона составляет 1,877, следовательно, автокорреляция остатков отсутствует (1,5 < Дарбин-Уотсон < 2,5) [10].

С помощью множественного регрессионного анализа определена относительная важность независимых переменных в предсказании зависимой переменной («эффективность фазы продолжения») (табл. 2).

Стандартизованные коэффициенты регрессии β являются статистически достоверными, что позволяет интерпретировать относительную степень влияния каждого из предикторов (положительная и отрицательная корреляция) и позволяет включить их в процесс построения нейросетевой модели.

На основании проведенного корреляционно-регрессионного анализа для построения нейросетевой модели были включены «входные» параметры многослойного персептрона. «Выходным» параметром нейросети явилась эффективность фазы продолжения у больных туберкулезом легких.

С целью построения нейронной сети использовали многослойный персептрон (рис.).

Таблица 2. Коэффициенты множественного регрессионного анализа
Table 2. Multiple regression analysis coefficients

Модель	Стандар- тизован- ные коэффи- циенты	Т	Значи- мость	Корреляции			Статистика коллинеарности	
	β			Нуле- вого порядка	Ча- стично	Ком- понент	До- пуск	IF
Пол	0,039	0,301	0,765	0,070	0,046	0,032	0,665	0,503
Возраст	-0,007	-0,049	0,961	0,058	-0,007	-0,005	0,588	1,701
Впервые выявленный, хронический	-0,174	-1,111	0,273	-0,122	-0,167	-0,119	0,467	2,143
Клинические формы	-0,068	-0,394	0,696	0,238	-0,060	-0,042	0,386	2,591
GSTM	-0,112	-0,735	0,466	-0,204	-0,111	-0,079	0,494	2,023
GSTT	-0,183	-1,363	0,180	-0,169	-0,203	-0,146	0,635	1,575
NAT2	-0,027	-0,194	0,847	-0,027	-0,030	-0,021	0,581	1,721
MDR1	-0,138	-0,958	0,343	-0,266	-0,145	-0,102	0,549	1,821
CYP2E1	-0,075	-0,409	0,685	-0,082	-0,062	-0,044	0,339	2,946
TNF α G-308A	-0,054	-0,377	0,708	-0,038	-0,057	-0,040	0,567	1,763
IL-4 C-589N	0,020	0,141	0,889	0,053	0,021	0,015	0,562	1,779
IL-10 G-1082A	0,016	0,104	0,918	-0,004	0,016	0,011	0,482	2,076
IL-10 A592	-0,083	-0,593	0,556	-0,131	-0,090	-0,063	0,585	1,711
IL-1b T-31C	0,003	0,018	0,986	0,003	0,003	0,002	0,573	1,746
Объем поражения легочной ткани	-0,349	-2,087	0,043	-0,340	-0,303	-0,223	0,409	2,443
Режимы химиотерапии	0,069	0,369	0,714	0,127	0,056	0,039	0,328	3,051
Микобактерии тубер- кулеза (микроскопиче- ский метод)	0,080	0,457	0,650	-0,095	0,069	0,049	0,368	2,716
Микобактерии туберкулеза (культуральный метод)	-0,361	-1,715	0,094	-0,364	-0,253	-0,183	0,258	3,882
Лекарственная устойчивость к микро- бактериям туберкулеза	0,302	1,493	0,143	-0,059	0,222	0,160	0,279	3,589
С-реактивный белок в начале интенсивной фазы химиотерапии	-0,039	-0,180	0,858	-0,063	-0,028	-0,019	0,242	4,137
С-реактивный белок в конце интенсивной фазы химиотерапии	0,166	0,850	0,400	-0,023	0,129	0,091	0,302	3,315
IL-1 β (1)	0,108	0,359	0,722	0,146	0,055	0,038	0,126	7,918
IL-1 β (2)	-0,044	-0,145	0,885	0,043	-0,022	-0,015	0,124	8,065
IL-4 (1)	-0,174	-0,868	0,390	-0,039	-0,131	-0,093	0,286	3,494
IL-4 (2)	0,098	0,536	0,595	0,052	0,081	0,057	0,340	2,943
IL-6 (1)	-0,038	-0,225	0,823	0,013	-0,034	-0,024	0,409	2,444
IL-6 (2)	0,094	0,576	0,568	0,269	0,087	0,062	0,429	2,331
TNF-a (1)	-0,410	-1,414	0,165	-0,154	-0,211	-0,151	0,136	7,343
TNF-a (2)	0,267	1,010	0,318	-0,087	0,152	0,108	0,163	6,137
IFN- γ (1)	0,054	0,275	0,785	0,026	0,042	0,029	0,298	3,351
IFN- γ (2)	0,053	0,286	0,776	0,193	0,044	0,031	0,334	2,991
IL-10 (1)	-0,195	-0,919	0,363	0,021	-0,139	-0,098	0,253	3,947
IL-10 (2)	0,417	1,904	0,064	0,132	0,279	0,204	0,238	4,203
Наличие гепатотокси- ческих реакций	-0,050	-0,370	0,713	0,031	-0,056	-0,040	0,616	1,624
Эффективность интенсивной фазы	-0,059	-0,418	0,678	-0,111	-0,064	-0,045	0,573	1,746

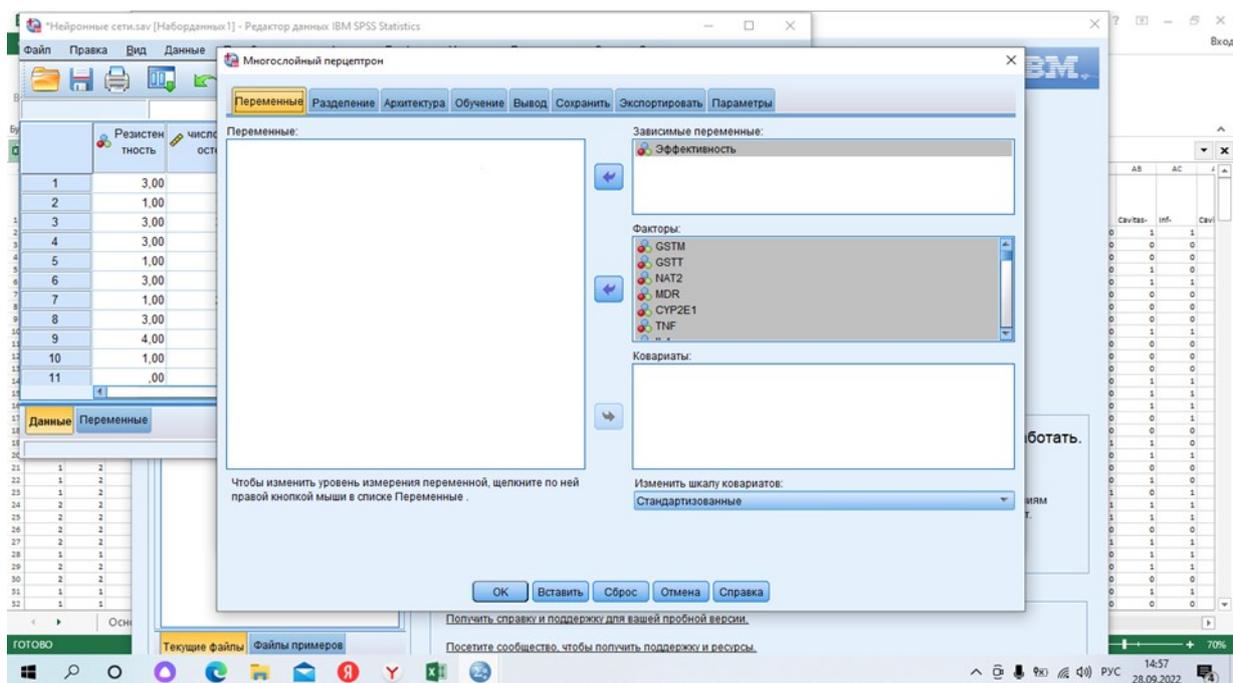


Рис. Многослойный перцептрон
Fig. Multilayer perceptron

Для формирования модели перцептрона использовали две выборки – обучающую (66,6 %) и контрольную (33,3 %).

В ходе построения модели многослойного перцептрона были получены такие параметры, как структура сети, ее производительность, значимость «входных» параметров нейросети и другие.

В результате проведения обучения нейронной сети получилась наиболее оптимальная по прогнозу модель многослойного перцептрона, которая позволяет с точностью не менее 78,4 % прогнозировать эффективность лечения больных туберкулезом легких в фазе продолжения, при этом чувствительность нейросетевой модели составила 100 %, а специфичность – 28 %.

Выводы:

1. Прогнозирование эффективности лечения больных туберкулезом легких с помощью нейронных сетей позволяет получить прогноз эффективности фазы продолжения с точностью не менее 78,4 %.
2. В результате построения нейросетевой модели были выявлены наиболее значимые «входные» параметры нейросети: наличие гепатотоксических реакций (26,8 %), уровень: IL-1 β (94,0 %), IL-6 (87,4 %), IL-4 (81,4 %), IL-10 (84,9 %), IFN- γ (81,4 %), СРБ (87,3 %) до начала проведения интенсивной фазы химиотерапии, наличие антибиотикорезистентности (53,6 %), наличие микобактерий туберкулеза до назначения специфической химиотерапии методом посева (37,2 %), объем поражения легочной ткани (53,1 %), режим химиотерапии (42,7 %), клиническая форма туберкулеза легких (68,7 %), а также генотип *EE* гена *GSTT1* (54,7 %).
3. Использование нейросетевой модели возможно в практической работе врача-фтизиатра с целью получения прогнозирования эффективности фазы продолжения больных туберкулезом легких с оптимизацией временных и технических затрат.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абраченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. 2023. Т. 101, № 2. С. 8–12. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
2. Aggarwal C. C. Neural networks and deep learning: A textbook. Springer, 2018. 497 p. doi: 10.1007/978-3-319-94463-0 ISBN 978-3-319-94462-3.
3. Волчек Ю. А., Шишко О. Н., Спиридонова О. С., Мохорт Т. В. Положение модели искусственной нейронной сети в медицинских экспертных системах // *Juvenis Scientia*. 2017. № 9. С. 4–9. doi: 10.15643/jscientia.2017.9.001.
4. Кравченко В. О. Методы использования искусственных нейронных сетей в медицине // Устойчивое развитие науки и образования. 2018. № 6. С. 266–270.
5. Мустафаев А. Г. Использование нейросетевых технологий в задачах медицинской диагностики // Вестник компьютерных и информационных технологий. 2019. № 6 (180). С. 32–38. doi: 10.14489/vkit.2019.06.pp.032-038.
6. Хайкин С. Нейронные сети : полный курс. М. : Вильямс, 2016. 1104 с.
7. Kriegeskorte N., Golan T. Neural network models and deep learning // *Current Biology*. 2019. Vol. 29, no. 7. P. R231–R236. doi: 10.1016/j.cub.2019.02.034.
8. Pérez J., Cabrera J. A., Castillo J. J., Velasco J. M. Bio-inspired spiking neural network for nonlinear systems control // *Neural Netw.* 2018. Vol. 104. P. 15–25. doi: 10.1016/j.neunet.2018.04.002.
9. Горюнова В. В., Горюнова Т. И., Кухтевич И. И. Анализ использования нейросетевых технологий при решении диагностических и прогностических задач в медицине // *Международный студенческий научный вестник*. 2017. № 4–8. С. 1214–1216.
10. Наследов А. Д. SPSS 19 : профессиональный статистический анализ данных. М. : Питер, 2011. 399 с.

References

1. Vasil'eva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abrachenko A. V. Tuberculosis chemotherapy in Russia – the story continues. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2023; 101 (2): 8–12. (In Russ.).
2. Aggarwal C. C. Neural networks and deep learning: a textbook. Springer; 2018. 497 p. doi 10.1007/978-3-319-94463-0 ISBN 978-3-319-94462-3.
3. Volchek Yu. A., Shishko O. N., Spiridonova O. S., Mokhort T. V. The position of the artificial neural network model in medical expert systems. *Juvenis Scientia*. 2017; (9): 4–9. doi: 10.15643/jscientia.2017.9.001. (In Russ.).
4. Kravchenko V. O. Methods of using artificial neural networks in medicine. *Ustoychivoe razvitie nauki i obrazovaniya = Sustainable development of science and education* 2018; (6): 266–270. (In Russ.).
5. Mustafaev A. G. The use of neural network technologies in the tasks of medical diagnostics. *Vestnik komp'yuternykh i informatsionnykh tekhnologiy = Bulletin of Computer and Information Technologies*. 2019; (6 (180)): 32–38. doi: 10.14489/vkit.2019.06.pp.032-038 (In Russ.).
6. Khaykin S. Neural networks: a complete course. Moscow: Williams; 2016. 1104 p. (In Russ.).
7. Kriegeskorte N., Golan T. Neural network models and deep learning. *Curr Biol*. 2019; 29 (7): R231–236. doi: 10.1016/j.cub.2019.02.034.
8. Pérez J., Cabrera J. A., Castillo J. J., Velasco J. M. Bio-inspired spiking neural network for nonlinear systems control. *Neural Netw.* 2018; 104: 15–25. doi: 10.1016/j.neunet.2018.04.002.
9. Goryunova V. V., Goryunova T. I., Kukhtevich I. I. Analysis of the use of neural network technologies in solving diagnostic and prognostic problems in medicine. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin*. 2017; (4-8): 1214–1216. (In Russ.).
10. Nasledov A. D. SPSS 19: Professional Statistical Data Analysis. Moscow: Piter; 2011. 540 p. (In Russ.).

Информация об авторах

М.А. Алыменко, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, Казань, Россия, доцент кафедры общей биологии и фармации, медицинский факультет, Московский финансово-промышленный университет «Синергия», e-mail: maxim.alymenko@gmail.com.

Р.Ш. Валиев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, Казань, Россия, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru.

Н.Р. Валиев, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии последипломного образования, Казань, Россия, e-mail: nailvaliev@yandex.ru.

В.М. Коломиец, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: vladcom@mail.ru.

С.Н. Волкова, доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой физико-математических дисциплин и информатики, Курский государственный аграрный университет имени И.И. Иванова, Курск, Россия, e-mail: volkova_47@mail.ru.

А.В. Полоников, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: polonikov@rambler.ru.

Г.С. Маль, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей фармакологией, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

И.Н. Трагира, главный инфекционист Центрального федерального округа, руководитель Центра общей инфектологии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней, Москва, Россия, e-mail: habicheva72@mail.ru.

В.А. Рагулина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

Е.В. Попова, врач-педиатр, Воронежская областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия, e-mail: elizabethvromanov@gmail.com.

Е.П. Павленко, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: pavl-co.eliza@yandex.ru.

Н.П. Балобанова, кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации, медицинский факультет, Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru.

А.В. Батищев, кандидат экономических наук, доцент, заведующий кафедрой «Искусственный интеллект и анализ данных», Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия, e-mail: bat-a-v@yandex.ru.

Information about the authors

М.А. Alymenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Kazan, Russia, Associate Professor the Department of General Biology and Pharmacy, Faculty of Medicine, Moscow Financial and Industrial University “Synergy”, Moscow, Russia, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com.

Р.Ш. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Kazan, Russia, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru.

Н.Р. Valiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Kazan, Russia, e-mail: nailvaliev@yandex.ru.

В.М. Kolomiets, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: vladcom@mail.ru.

С.Н. Volkova, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Head of Department, Kursk State Agricultural University of I.I. Ivanov, Kursk, Russia, e-mail: volkova_47@mail.ru.

А.В. Polonikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: polonikov@rambler.ru

Г.С. Mal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

И.Н. Tragira, Chief infectiologist of Central Federal District, Head of the Center of the General Infektologiya, National Medical Research Center of a Ftiziopulmonologiya and Infectious Diseases, Moscow, Russia, e-mail: habicheva72@mail.ru.

В.А. Ragulina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

Е.В. Popova, pediatrician, Voronezh regional children's hospital No. 2, Voronezh, Russia, e-mail: elizabethvromanov@gmail.com.

E.P. Pavlenko, Assistant of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: pavl-co.eliza@yandex.ru.

N.P. Balobanova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of General Biology and Pharmacy, Faculty of Medicine, Moscow Financial and Industrial University “Synergy”, Moscow, Russia, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru.

A.V. Batishchev, Cand. Sci. (Econ.), Associate Professor, Head of the Department “Artificial Intelligence and Data Analysis”, Moscow, Russia, e-mail: bat-a-v@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 28.06.2023; одобрена после рецензирования 30.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

The article was submitted 28.06.2023; approved after reviewing 30.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.33 – 089.87 – 083.98

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-19-24

РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИИ

Камалутдин Низамутдинович Гаджиев¹, Роберт Дамерович Мустафин¹,
Самвел Вагаршакович Антонян¹, Юлия Робертовна Молчанова¹,
Иван Анатольевич Малафеев², Анаида Самвеловна Антонян³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Успехи терапевтического лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки изменили и отношение хирургов к осложнениям язвенной болезни. В настоящее время основной задачей хирурга является устранение жизнеугрожающих последствий перфорации или кровотечения. Кроме того, продолжают энергично развиваться методы внутрипросветной эндоскопии, в ряде случаев составляющие конкуренцию как открытым, так и лапароскопическим операциям при прободной язве, а при язвенных кровотечениях все чаще применяется эндоскопический и эндоваскулярный гемостаз.

Цель: проанализировать ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения осложненных желудочных и дуоденальных язв и оценить место резекции желудка в условиях экстренной хирургии.

Результаты. Проанализированы результаты резекционных и органосохраняющих операций на желудке при перфоративных и кровоточащих язвах с применением современного инструментария, позволяющего улучшить результаты операции. В качестве резерва для улучшения результатов применения этого вмешательства следует рассматривать выполнение достаточной мобилизации и полноценной ревизии зоны язвенного дефекта и, безусловно, привлечение к участию в операции более опытного хирурга.

Ключевые слова: резекция желудка, язвенная болезнь, желудочное кровотечение

Для цитирования: Гаджиев К. Н., Мустафин Р. Д., Антонян С. В., Молчанова Ю. Р., Малафеев И. А., Антонян А. С. Резекция желудка в условиях экстренной хирургии // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 19–24. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-19-24.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

GASTRIC RESECTION IN EMERGENCY SURGERY

Kamalutdin N. Gadzhiev¹, Robert D. Mustafin¹, Samvel V. Antonyan¹, Yuliya R. Molchanova¹,
Ivan A. Malafeev², Anaida S. Antonyan³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The success of the therapeutic treatment of gastric and duodenal ulcers has also changed the attitude of surgeons to the complications of peptic ulcer. Currently, the main aim of the surgeon is to eliminate the life-threatening consequences of perforation or bleeding. In addition, methods of intraluminal endoscopy continue to develop vigorously, in some cases competing with both open and laparoscopic surgeries for perforated ulcers, and endoscopic and endovascular hemostasis is increasingly used for ulcer bleeding. **Purpose.** To analyze the immediate and long-term results of surgical treatment of complicated gastric and duodenal ulcers and to evaluate the place of gastric resection in emergency surgery. **Results.** The paper analyzes the

results of resection and organ-preserving gastric surgeries in perforated and bleeding ulcers using modern instruments that improve the results of the operation. As a reserve for improving the results of this intervention, one should consider performing optimal mobilization and a full revision of the ulcer defect zone, and, of course, involving a more experienced surgeon.

Keywords: gastric resection, peptic ulcer disease, gastric bleeding

For citation: Gadzhiev K. N., Mustafin R. D., Antonyan S. V., Molchanova Yu. R., Malafeev I. A., Antonyan A. S. Gastric resection in emergency surgery. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 19–24. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-19-24. (In Russ.).

Введение. Будучи широко востребованной операцией при осложнениях язвенной болезни во второй половине прошлого века, резекция желудка практически полностью исчезла из числа плановых операций, а к концу первого десятилетия текущего века постепенно исчезает и из экстренной хирургии. Успехи медикаментозной терапии в лечении хронической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки изменили и отношение хирургов к осложнениям язвенной болезни: основной задачей хирурга осталось устранение жизнеугрожающих последствий перфорации или кровотечения, тогда как вопросы профилактики рецидивов и качества жизни пациентов перешли в компетенцию гастроэнтерологов [1, 2, 3, 4]. Кроме того, продолжают энергично развиваться методы внутрисветовой эндоскопии, в ряде случаев составляющие конкуренцию как открытым, так и лапароскопическим операциям при прободной язве, а при язвенных кровотечениях все чаще применяется эндоскопический и эндоваскулярный гемостаз [5, 6, 7].

Однако остается реальной ситуация, когда при неэффективности этих миниинвазивных и малоагрессивных методик, хирург оказывается «один на один» с глубокой пенетрирующей язвой с сочетанием нескольких осложнений и попадает в крайне неприятное положение, не имея соответствующего технического опыта [8, 9]. Это приводит к вынужденному выполнению органосохраняющих операций, чреватых серьезными послеоперационными осложнениями и неблагоприятными отдаленными последствиями.

Цель: проанализировать ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения осложненных желудочных и дуоденальных язв и оценить место резекции желудка в условиях экстренной хирургии.

Материалы и методы исследования. С 2008 по 2020 гг. по поводу осложнений язвенной болезни было оперировано 307 человек: 197 мужчин и 110 женщин в возрасте от 19 до 83 лет. В связи с кровотечением оперировано 89 больных, по поводу перфорации язвы – 156 человек, у 62 пациентов был зафиксирован декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка. У 55 больных имелась серьезная сопутствующая патология: ИБС с реваскуляризацией миокарда в анамнезе (32 человека), ХОБЛ – у (9 больных), цирроз печени (8 пациентов), хроническая почечная недостаточность (12 больных, находившихся на хроническом гемодиализе). 69 пациентов были госпитализированы в сроки более 24 часов после начала заболевания. При язвенном кровотечении показания к операции определяли с использованием классификации Forrest. У 72 больных язва локализовалась в желудке, у 125 человек – в дуоденальной луковице, у 3 оперированных – в нисходящей части двенадцатиперстной кишки. У 5 пациентов язва тотально «охватывала» луковицу двенадцатиперстной кишки. Пенетрация была обнаружена у 39 пациентов, в головку поджелудочной железы – у 19 человек, в печень – у 2 пациентов, в гепатодуоденальную связку – у 3 больных, в диафрагму и переднюю брюшную стенку – у 2 человек. У 3 больных с большой дуоденальной язвой было выявлено сочетание перфорации, пенетрации в головку поджелудочной железы и субкомпенсированного стеноза двенадцатиперстной кишки.

Наряду со стандартными исследованиями у 22 пациентов с кровотечением было выполнено дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов желудка для оценки риска рецидива кровотечения и планирования объема операции.

Практически все вмешательства были выполнены из верхнесрединного лапаротомного доступа с применением ретракторов реберных дуг. У больных с перфоративной язвой оценивали не только возможность ее ушивания, но и надежность последнего. В случаях язвенного кровотечения проводили ревизию задней стенки пилородуоденального сегмента для оценки истинных размеров язвы и надежности накладываемых гемостатических швов. Безусловно, учитывали общее состояние пациента и изменения в тканях и органах брюшной полости, связанных с сопутствующей патологией (ожирение, гипергидратация, портальная гипертензия). Говоря об эволюции техники операций при язвенном кровотечении, следует отметить, что благодаря использованию современных низкоэнергетических

электрокоагулирующих устройств (прежде всего, аппарата «Liga Sure», который был применен у 62 больных) было решено практически полностью отказаться от традиционной перевязки сосудов при мобилизации желудка, что невозможно переоценить у пациентов с трудной анатомией и повышенной кровоточивостью тканей. Для оценки истинных размеров и состояния дуоденальной язвы и ее надежного ушивания в случаях перфорации или прошивания при кровотечении, помимо мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру, в 14 случаях была выполнена ревизия гепатодуоденальной связки с идентификацией гастродуоденальной артерии, что позволило добиться лучшей анатомической ориентировки. При низкой язве и «трудной культе» двенадцатиперстной кишки у 10 больных выполнили резекцию желудка с реконструкцией по Ру, у 3 больных был дополнительно дренирован общий желчный проток. Виды выполненных операций представлены в таблице 1.

Таблица 1. Виды выполненных операций (n = 307)
Table 1. Types of operations performed (n = 307)

Осложнения	Количество пациентов	Резекция желудка	Органосохраняющие операции
Язвенное кровотечение	89	57	32
Перфорация	156	17	139
Пилородуоденальный стеноз	62	37	25
Итого:	307	111	196

Резекцию желудка произвели у 111 пациентов, так называемые органосохраняющие операции (ушивание перфорации, иссечение язвы, прошивание кровоточащей язвы с упрощенным вариантом селективной желудочной ваготомии с гастроэнтероанастомозом) – у 196 больных. У 5 пациентов в связи с осложнениями в послеоперационном периоде после органосохраняющих операций была выполнена релапаротомия и резекция желудка: в 4 случаях в виду несостоятельности (3) и кровотечения (1) после ушивания перфорации, в 1 случае – в связи с рецидивом кровотечения после прошивания язвы. Кроме того, 3 пациента были оперированы по поводу кровотечения из язвы гастроэнтероанастомоза в отдаленные сроки (от 7 до 20 лет) после ранее перенесенных резекций желудка, им выполнена ререзекция желудка с реконструкцией по Ру.

В таблице 2 представлена информация о характере выполненных резекций желудка.

Таблица 2. Виды выполненных резекций желудка
Table 2. Types of gastric resections performed

Вид резекции желудка	Вид патологии	
	Кровотечение (n = 57)	Перфорация (n = 17)
По Гофмейстеру-Финстереру	33	12
По Бальфуру	2	–
По Ру	12	5
По Бильрот I	9	–
Резекция на выключение по Финстереру-Пленку	1	–

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Различия считали статистически значимыми при $p = 0,38$.

Результаты исследования и их обсуждение. У 28 из 111 больных, перенесших резекции желудка, развились послеоперационные осложнения III–IV степени по классификации Dindon-Clavier (25,2 %). Несостоятельность дуоденальной культуры возникла у 4 (3,6 %) больных. Летальность при экстренной резекции желудка составила 16,2 % (18 пациентов), у 14 (12,6 %) больных она наступила вследствие тяжелой сопутствующей патологии. В группе органосохраняющих операций осложнения послеоперационного периода III–IV степени развились у 49 (25 %) пациентов. Умерли 42 (21,4 %) пациента при прогрессировании органной недостаточности на фоне тяжелой хронической патологии.

Изучены отдаленные результаты в сроки от 1,5 до 10 лет у 82 пациентов, перенесших резекцию желудка, и у 124 больных – после органосохраняющих операций. У 8 (9,7 %) больных после резекции желудка при эндоскопическом исследовании был выявлен эрозивный анастомозит, у 29 (35,3 %) человек – рефлюкс-гастрит и эзофагит, у 8 (9,7 %) пациентов – пептическая язва передней стенки гастроэнтероанастомоза. В группе больных, перенесших органосохраняющие вмешательства с гастроэнтероанастомозом при фиброгастроскопии, у 38 (30,6 %) человек были выявлены признаки эрозивного гастрита,

у 12 (9,6 %) пациентов – еюногастральный рефлюкс, у 2 (1,6 %) больных – поверхностные язвы по линии гастроэнтероанастомоза.

В группе обследованных в отдаленные сроки пациентов пептическая язва не сопровождалась выраженным болевым синдромом, однако у 3 пациентов было отмечено по 3 эпизода кровотечений из язвы анастомоза, которые удалось купировать в стационаре при помощи медикаментозной терапии, не прибегая к более агрессивным гемостатическим процедурам. Повторно пришлось оперировать 3 пациентов: 2 человека в связи с рецидивами кровотечения и 1 пациентку – по поводу декомпенсированного стеноза гастроэнтероанастомоза после резекции желудка по Гофмейстеру-Финстереру, этим пациентам была выполнена реконструкция по Ру.

Отдаленные результаты гастроэнтеростомии, выполненной 12 больным при вынужденном «грубом» ушивании перфоративных и прошивании кровоточащих пилородуоденальных язв с деформацией и стенозированием выходного отдела желудка, показали, что при выполнении рентгеноскопии желудка в сроки от 6 месяцев до 2 лет после данной операции, у 8 из 12 больных привратник и луковица двенадцатиперстной кишки были проходимы, хотя и значительно деформированы. У пациентов с выявленным при эндоскопическом исследовании эрозивным гастритом не было найдено клиничко-эндоскопических параллелей: все больные чувствовали себя удовлетворительно, принимая омепразол; 4 пациента из них не соблюдали режим питания.

Анализируя особенности выбора хирургической тактики в пользу выполнения резекции желудка в условиях неотложной хирургии, выделили подгруппу из 6 пациентов, которым резекция желудка была выполнена при релапаротомии в ближайшем послеоперационном периоде: у 5 больных – в связи с несостоятельностью ушитой перфорации, у 1 пациента в связи с кровотечением из «зеркальной» язвы задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки после ушивания перфорации. При ретроспективной оценке этих ситуаций выяснили, что во время первого вмешательства его объем базировался на тяжести общего состояния пациента (перитонит, геморрагический шок, недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность). При этом определенное значение имел и опыт оперировавшей бригады хирургов: в 4 случаях стаж оперировавшего хирурга не превышал 10 лет (без опыта самостоятельного выполнения резекции желудка). У 3 больных это привело к недооценке истинных размеров язвенного дефекта и имевшейся пенетрации в зону прохождения гастродуоденальной артерии.

За последние годы, безусловно, изменилась и сама техника выполнения операций на желудке: стали шире применяться электрокоагуляторы, сшивающие аппараты, атравматический шов. При так называемой «трудной» дуоденальной культе все чаще предпочтение отдается выполнению резекции по Ру. При развитии несостоятельности дуоденальной культи в большинстве случаев удается добиться успеха применением активной аспирации и назначением аналогов соматостатина.

Заключение. В условиях неотложной хирургии выполнение резекции желудка при осложнениях язвенной болезни должно осуществляться по строгим клиническим показаниям и с обязательным учетом опыта оперирующей бригады. В качестве резерва для улучшения результатов применения этого вмешательства следует рассматривать выполнение достаточной мобилизации и полноценной ревизии зоны язвенного дефекта и, безусловно, привлечение к участию в операции более опытного хирурга.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Земляной В. П., Сигуа Б. В., Данилов А. М., Котков П. А. Исторические вехи развития хирургии язвенной болезни (К 135-летию первой успешной резекции желудка, предложенной Т. Бильротом) // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2016. Т. 175, № 6. С. 91–94. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-6.
2. Власов А. П. Совершенствование резекционной хирургии желудка в нестандартных условиях // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020. № 9. С. 20–27. doi.org/10.17116/hirurgia202009120.
3. Голубкина Е. В., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Эффективность стандартной тройной антихеликобактерной терапии I линии – опыт последнего десятилетия // Терапия. 2019. Т. 5, № 4. С. 94–102. doi: 10.18565/therapy.2019.4.94-102.
4. Бусыгина М. С., Вахрушев Я. М. Характеристика течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей дуоденальной недостаточностью // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 12. С. 76–80. doi: 10.17116/terarkh2017891276-80.
5. Уханов А. П., Захаров Д. В., Жилин С. А., Большаков С. В., Кочетыгов Д. В., Леонов А. И., Муминов К. Д., Асельдеров Ю. А. Экстренная лапароскопия при лечении перфоративных гастродуоденальных язв // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 12. С. 61–67. doi: 10.17116/hirurgia202212161.
6. Быстров С. А., Каторкин С. Е., Личман Л. А., Лисин О. Е. Сравнение шкал прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения в стационаре // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 1. С. 41–44. doi: 10.14300/mnnc.2018.13012.
7. Лаврешин П. М., Бруснев Л. А., Горбунков В. Я., Волостников Е. В., Эбзеев А. Х., Ефимов А. В., Жерносенко А. О. Опыт лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии в условиях городской больницы // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2019. Т. 14, № 2. С. 42–44. doi: 10.25881/BPNMSC.2019.55.29.009.
8. Нишанов Ф. Н., Нишанов М. Ф., Хожиметов Д. Ш., Робидинов Б. С. Хирургическая тактика при сочетанных осложнениях язв двенадцатиперстной кишки // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2018. Т. 13, № 3. С. 43–46. doi: 10.25881/BPNMSC.2018.86.49.009.
9. Авакимян В. А., Карипиди Г. К., Авакимян С. В., Алуханян О. А., Дидигов М. Т., Бабенко Е. С. Сочетание перфорации и кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 6. С. 7–11. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-7-11.

References

1. Zemlyanoy V. P., Sigua B. V., Danilov A. M., Kotkov P. A. Historical milestones in the development of peptic ulcer surgery (To the 135th anniversary of the successful gastric resection proposed by T. Bilioth). Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery. 2016; 175 (6): 91–94. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-6. (In Russ.).
2. Vlasov A. P. Improvement of gastric resection surgery in non-standard conditions. Khirurgia. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Pirogov Journal of Surgery. 2020; (9): 20–27. doi.org/10.17116/hirurgia202009120. (In Russ.).
3. Golubkina E. V., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. The effectiveness of standard triple anti-Helicobacter I line therapy is the experience of the last decade. Terapiya = Therapy. 2019; (4): 94–102. https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.4.94-102. (In Russ.).
4. Busygina M. S., Vakhrushev Ya. M. Characteristics of gastric ulcer and duodenal ulcer with concomitant duodenal insufficiency. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic archive. 2017; 89 (12): 76–80. doi: 10.17116/terarkh2017891276-80. (In Russ.).
5. Ukhanov A. P., Zakharov D. V., Zhilin S. A., Bolshakov S. V., Kochetygov D. V., Leonov A. I., Muminov K. D., Aselderov Yu. A. Emergency laparoscopy in the treatment of perforated gastroduodenal ulcers. Khirurgia. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Pirogov Journal of Surgery. 2022; (12): 61–67. doi: 10.17116/hirurgia202212161. (In Russ.).
6. Bystrov S. A., Katorkin S. E., Lichman L. A., Lisin O. E. Comparison of scales for predicting recurrence of gastroduodenal ulcerative bleeding in the hospital. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus. 2018; 13 (1): 41–44. doi: 10.14300/mnnc.2018.13012. (In Russ.).
7. Lavreshin P. M., Brusnev L. A., Gorbunkov V. Ya., Volostnikov E. V., Ebzeev A. Kh., Efimov A. V., Zher-nosenko A. O. Experience in the treatment of gastroduodenal bleeding of ulcerative etiology in a city hospital. Vestnik natsionalnogo medico-khirurgicheskogo tsentra imeni N. I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2019; 14 (2): 42–44. doi: 10.25881/BPNMSC.2019.55.29.009. (In Russ.).
8. Nishanov F. N., Nishanov M. F., Khozhimetov D. Sh., Robiddinov B. S. Surgical tactics in combined complications of duodenal ulcers. Vestnik natsionalnogo medico-khirurgicheskogo tsentra imeni N. I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2018; 13 (3): 43–46. doi: 10.25881/BPNMSC.2018.86.49.009. (In Russ.).
9. Avakimyan V. A., Karipidi G. K., Avakimyan S. V., Alukhanyan O. A., Didigov M. T., Babenko E. S. Combination of perforation and hemorrhage accompanying gastroduodenal ulcer. Kubanskiy nauchnyi vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin. 2017; (6): 7–11. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-7-11. (In Russ.).

Информация об авторах

К.Н. Гаджиев, ассистент кафедры факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: aida.gadzhieva98@mail.ru.

Р.Д. Мустафин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: robert-mustafin1@yandex.ru

С.В. Антонян, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: antonyan.samwel2015@yandex.ru.

Ю.Р. Молчанова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: mustafina.yulia@gmail.com.

И.А. Малафеев, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, e-mail: malafeev.ivan.real@mail.ru.

А.С. Антонян, студентка III курса, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: anaida.antonyan@yandex.ru.

Information about the authors

К.Н. Gadzhiev, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: aida.gadzhieva98@mail.ru.

R.D. Mustafin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: robert-mustafin1@yandex.ru.

S.V. Antonyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: antonyan.samwel2015@yandex.ru.

Yu.R. Molchanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: mustafina.yulia@gmail.com.

I.A. Malafeev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: malafeev.ivan.real@mail.ru.

A.S. Antonyan, 3rd year student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: anaida.antonyan@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 13.01.2023; одобрена после рецензирования 14.01.2023; принята к публикации 21.11.2023.

The article was submitted 13.01.2023; approved after reviewing 14.01.2023; accepted for publication 21.11.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-25-34

**ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
В ПОСТ-ПАНДЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ COVID-19 И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

* Антон Анатольевич Галицкий¹, Сергей Дмитриевич Митрохин¹,
Андрей Сергеевич Шкода¹, Ольга Евгеньевна Орлова¹,
Светлана Сергеевна Бочкарева², Ирина Анатольевна Киселева²,
Мария Николаевна Анурова^{2,3}, Андрей Владимирович Алешкин²

¹Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский институт им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. На фоне пандемии коронавирусной инфекции в России был отмечен значительный рост возникновения штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

Цель: повышение эффективности профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение циркуляции госпитальных патогенов в отделении реанимации путем использования бактериофагов, активных в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»). Персонализированный подбор бактериофагов проведен на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. В исследование были включены две группы пациентов, общей численностью 20 человек, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии. **Результаты.** Ни в одном случае применения бактериофагов не было выявлено токсических и аллергических реакций со стороны пациентов. Патологических изменений биохимических показателей крови в связи с использованием бактериофагов так же не наблюдали. Полная эрадикация патогенов произошла в 60 % случаев. **Заключение.** В результате использования персонализированной фаготерапии эффективность лечения различных нозологических форм ИСМП, вызванной МЛУ штаммами госпитальных возбудителей, повысилась на 30 %, а эффективность стартовой схемы антибиотикотерапии, составила 70 % и более.

Ключевые слова: бактериофаги, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, множественная лекарственная устойчивость, пост-пандемический период COVID-19.

Для цитирования: Галицкий А. А., Митрохин С. Д., Шкода А. С., Орлова О. Е., Бочкарева С. С., Киселева И. А., Анурова М. Н., Алешкин А. В. Проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций в пост-пандемическом периоде COVID-19 и пути их решения // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 25–34. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-25-34.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

* © Галицкий А.А., Митрохин С.Д., Шкода А.С., Орлова О.Е.,
Бочкарева С.С., Киселева И.А., Анурова М.Н., Алешкин А.В., 2023

PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF HOSPITAL INFECTIONS IN THE POST-PANDEMIC PERIOD OF COVID-19 AND WAYS TO SOLVE THEM

Anton A. Galitsky¹, Sergey D. Mitrokhin¹, Andrey S. Shkoda¹,
Olga E. Orlova¹, Svetlana S. Bochkareva², Irina A. Kiseleva²,
Mariya N. Anurova^{2,3}, Andrey V. Aleshkin²

¹ L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Due to the coronavirus pandemic in Russia, a significant increase in the emergence of strains of microorganisms with multiple drug resistance was noted. **Objective:** improvement of the effectiveness of prophylactic and therapeutic measures aimed at prevention of hospital pathogens circulation in the intensive care unit by using bacteriophages active against multidrug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the Intensive Care Unit No. 2 of L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67 of Moscow Healthcare Department. Personalized selection of bacteriophages was carried out on the basis of G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. The study included two groups of patients, a total of 20 people, who were on prolonged mechanical ventilation in the intensive care unit. **Results.** No toxic and allergic reactions were detected from the patients in all cases of bacteriophages application. Pathological changes of blood biochemical parameters were not observed in connection with the use of bacteriophages. Complete eradication of pathogens occurred in 60 % of cases. **Conclusion.** The effectiveness of treatment of various nosological forms of HAIs caused by MDR strains of hospital pathogens increased by 30%, and the effectiveness of the starting antibiotic therapy regimen was 70% and more as a result of the use of personalized phage therapy.

Keywords: bacteriophages, healthcare-associated infections, multidrug resistance, post-pandemic COVID-19.

For citation: Galitsky A. A., Mitrokhin S. D., Shkoda A. S., Orlova O. E., Bochkareva S. S., Kiseleva I. A., Anurova M. N., Aleshkin A. V. Problems of antibacterial therapy of hospital infections in the post-pandemic period of COVID-19 and ways to solve them. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 25–34. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-25-34. (In Russ.).

Введение. В медицинском сообществе вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии коронавирусной инфекции в России был отмечен значительный рост продажи антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90 % пациентов с COVID-19 получали антибиотики, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [1-3]. Необоснованная антибактериальная терапия, массово назначавшаяся пациентам с COVID-19, привела к развитию ряда нежелательных явлений, в том числе, увеличению штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), которые могут значительно ухудшить прогноз состояния пациента, а порой и привести к развитию жизнеугрожающих последствий [4-6].

Были опубликованы результаты исследования [5], где приведены данные микробиологического мониторинга, проведенного в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ) в период пандемии COVID-19 (в 2020–2021 годах), который выявил существенные изменения в больничном пуле бактериальных патогенов, заключающиеся в том, что возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются грамотрицательные бактерии, в том МЛУ штаммы.

В таблице 1 представлены, разработанные в период пандемии COVID-19 протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии при лечении различных нозологических форм ИСМП, развившихся у больных, госпитализированных в ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, показаны фармакоэкономические аспекты лечения ИСМП, вызываемых как штаммами без значимой резистентности к антибиотикам, так и МЛУ штаммами бактерий: стоимость одного курса терапии

антибиотиками (АБ) может возрастать в 6–12 раз при наличии риска присутствия в госпитальной среде МЛУ штаммов госпитальных патогенов. На рисунке 1 представлены данные по статистическим и фармакоэкономическим показателям лечения госпитальных инфекций в ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохובהва ДЗМ за 2020–2022 годы.

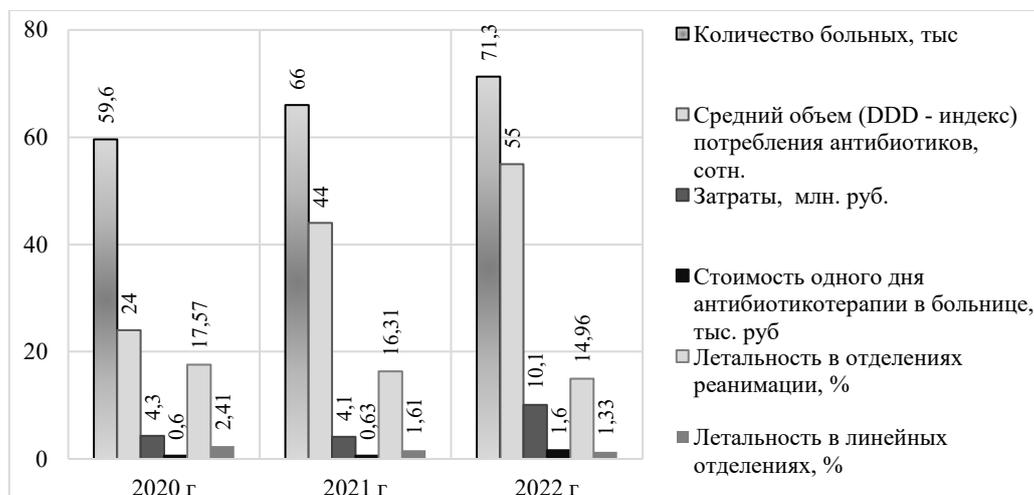


Рис. 1. Статистические, фармакоэкономические показатели антимикробной фармакотерапии ИСМП в отделениях ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохובהва ДЗМ и их эффективность (2020–2022 гг.)
Fig. 1. Statistical, pharmacoeconomic indicators of antimicrobial pharmacotherapy for HAIs in the departments of L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital MHD and their effectiveness (2020–2022)

В 2022 году наблюдалось ухудшение фармакостатистических показателей антибактериальной терапии (АБТ) ИСМП по сравнению с аналогичным периодом 2020–2021 гг. Хотя, в среднем рост числа случаев ИСМП у госпитализированных в отделения больницы пациентов, а также увеличение объема потребления антибиотиков статистически достоверно не отличались от 2021 года, стоимость одного дня АБТ в больнице выросла в 2,5 раза, а общие затраты на приобретение лекарственных препаратов, необходимых для эффективной терапии ИСМП, вызванных штаммами с МЛУ, увеличились, по сравнению с 2021 г., в 2,4 раза. При этом летальность, являющаяся наиболее точным показателем для оценки эффективности лечебного процесса, продемонстрировала устойчивую динамику к снижению.

Таким образом, в связи с ростом количества возникновения ИСМП, врачи вынуждены переходить от малозатратных, но неэффективных, в данной ситуации схем лечения, на сверхдорогие, но адекватные схемы антибиотиков, стоимость лечения одного случая ИСМП при этом в стационаре может обходиться в отдельных случаях сопоставимо с химиотерапией больных с онкопатологией. Для того, чтобы добиться снижения себестоимости разработанных и применяемых схем АБТ параллельно с разработкой эффективных схем антибиотикотерапии ИСМП, вызванных МЛУ патогенами, проводили изучение возможности применения бактериофагов. Препараты бактериофагов с успехом применяют для лечения амбулаторных кишечных и респираторных заболеваний, вызванных бактериями родов *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*. Благодаря узкой специфичности действия, бактериофаги, в отличие от антибиотиков, не угнетают нормальную микрофлору биотопов хозяина, не подавляют иммунной защиты, а также не вызывают аллергизации организма. Возможность преодоления первичной фагоустойчивости бактерий обеспечивает актуальность этой группы препаратов в отношении современных возбудителей гнойно-воспалительных инфекций. Поэтому лечебно-профилактические бактериофаги приобретают все большую актуальность и востребованность для практического здравоохранения [8, 9].

Цель: повысить эффективности профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение циркуляции госпитальных патогенов в отделении реанимации и интенсивной терапии путем использования бактериофагов, активных в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*, подобранных в соответствии с индивидуализированным алгоритмом, разработанным ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 (ОРИТ) ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ. Персонафицированный подбор бактериофагов проведен на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. В исследование были включены две группы пациентов, общей численностью 20 человек, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких в ОРИТ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ в 2022 г.

Таблица 1. ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ: протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) в 2022 г. и фармакоэкономические аспекты лечения ИСМП
Table 1. L.A. Vorohobov City Clinical Hospital MHD: protocols for starting empirical antibacterial therapy (ABT) in 2022 and pharmacoeconomic aspects of the treatment of HAI

Подразделение	Факторы риска	Стартовая терапия	Суточная стоимость	Альтернативная терапия	Суточная стоимость
Палата общего профиля	Пациент ранее не получал АБ – фактора риска нет	[Цефотаксим+сульбактам] по 1,5–3 г; в/в; каждые 8 ч + моксифлоксацин/левофлоксацин по 400/500 мг; вн., в/в; каждые 24/12–24 ч	2300,0 руб.	[Цефотаксим+сульбактам] по 1,5–3 г; в/в; каждые 8 ч + фосфомицин по 3–4 г; в/в; каждые 8 ч	6594,0 руб.
Палата общего профиля	Пациент ранее получал АБ: фактор риска – пенициллины, в т.ч., защищенные аминопенициллины макролиды, фторхинолоны	[Цефотаксим+сульбактам] по 3 г; в/м, в/в; каждые 6–8 ч + фосфомицин по 4г; в/в; каждые 6–8 ч	4647,0 руб.	Пиперациллин+тазобактам] по 4,5 г; в/в; каждые 6 ч + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч	8350,0 руб.
Блок интенсивной терапии	Пациент ранее получал АБ: фактор риска – пенициллины, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения	[Цефепим+сульбактам] по 2 г; в/в; каждые 6–8 ч + азтреонам по 2г; в/в; каждые 6 ч + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч			20394,0 руб.
Блок интенсивной терапии	Пациент на самостоятельном дыхании, фактор риска – ранее получал АБ, в т.ч. ингибиторзащищенными цефалоспорины	Биапенем (или дорипенем) по 0,6 г (0,5 г); в/в; каждые 8 ч + линезолид по 600 мг; в/в, каждые 12 ч	14038,0 руб.	Полимиксин В по 75 мг; в/в; каждые 12 ч + тигециклин – по инструкции / офф-лейб; в/в	7378,0 руб.
Блок интенсивной терапии	Пациент на ИВЛ, фактор риска – вентилятор-ассоциированная пневмония, в анамнезе разные схемы АБ терапии	Полимиксин В по 75 мг; в/в; каждые 12 ч + тигециклин – по инструкции / офф-лейб; в/в + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч + амикацин 15 мг/кг; в/в; каждые 24 ч	12424,0 руб.	[Цефтазидим+авибактам] по 2,5 г; в/в; каждые 8 ч ± азтреонам по 2 г; в/в; каждые 6 ч ± линезолид по 600 мг; в/в, каждые 12 ч	34627,0 руб.

Примечание: в/в – внутривенное введение; в/м – внутримышечное введение; вн. – внутрь
Note: iv – intravenous administration; im – intramuscular administration; in. – ingestion

У пациентов первой группы (10 человек, апрель 2022 г.) была проведена трехкратная санация полости рта с помощью бактериофагов. Для однократной обработки использовали 20 мл бактериофагового препарата. В таблице 2 представлены данные по исходно контаминированным

Klebsiella pneumoniae локусам.

У пациентов второй группы (10 человек, обследован 21 локуса, сентябрь 2022 г.) при проведении микробиологического скрининга выявлены грамотрицательные патогены (n = 13), в том числе: *Pseudomonas aeruginosa* из крови у одного пациентов, у 8 пациентов – из содержимого трахеобронхиального дерева; *Acinetobacter baumannii* – из содержимого трахеобронхиального дерева у одного пациента, у одного пациента из мочи; *Klebsiella pneumoniae* – из мочи у двух пациентов (табл. 2). Все пациенты второй группы получали бактериофаги по 20 мл на прием через зонд внутривентрикулярно в течение пяти дней подряд.

Оценка переносимости бактериофагов, обследование на наличие аллергических реакций, других побочных эффектов в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществлялось лечащим врачом-реаниматологом. Комплексная оценка эффективности использования бактериофагов в рамках наблюдения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществлялась по данным микробиологического мониторинга и широты выявления грамотрицательных патогенов после курса персонализированной фаготерапии.

Назначение бактериофаговых препаратов проводилось в соответствии с алгоритмом индивидуализированного подбора («дорожной карты»), состоящего из трех последовательных стадий:

1. определение чувствительности бактерии-мишени к бактериофагу с учетом эффективности фаговой инфекции на штамме – возбудителе, выделенном от конкретного пациента;
2. определение нейтрализующих IgG-антител к используемому бактериофагу в сыворотке пациента с помощью иммуноферментной тест-системы;
3. подбор лекарственной формы и пути введения бактериофага в очаг инфекции с учетом значения множественности инфицирования (отношение титра фагов, содержащихся в препарате с учетом потерь на достижение очага инфекции, к количеству бактерии-возбудителя, высеваемому из очага инфекции должно быть в интервале от 1 до 100) [10, 11].

В работе использованы бактериофаги, охарактеризованные и депонированные сотрудниками лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Для обоснованного и безопасного обновления штаммовых составов фагов, используемых против возбудителей ИСМП, в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора создана коллекция фенотипически и генотипически охарактеризованных бактериофагов, включаемых в готовую лекарственную форму по требованию стационара.

Литическую активность фагов при их подборе в рамках персонализированной фаготерапии на первом этапе оценивали методом spot-теста. В чашки Петри разливали 1,5 % мясо-пептонный агар, в которые после застывания и подсушивания агара, наносили по 0,1 мл 16–18 часовой бульонной бактериальной культуры и распределяли ее по всей поверхности чашки, чтобы получить равномерный сплошной рост культуры. После полного высыхания, на чашки Петри каплями наносили бактериофаги. Затем, после впитывания жидкости в среду, чашки переворачивали вверх дном и помещали в термостат при 37°C на 24 ч. На следующие сутки производили учет результатов – наличие или отсутствие «пятна лизиса» [11, 12]. Метод Грациа (метод агаровых слоев) проводили в соответствии с ОФС 1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические» государственной фармакопеи России.

Для определения антифаговых IgG-антител использовали иммуноферментный анализ с применением сконструированных в МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского тест-систем [12].

Результаты исследования и их обсуждение. При микробиологическом скрининге первой группы пациентов *Klebsiella pneumoniae* высевалась у всех пациентов из эндотрахеального аспирата. Количество случаев успешной эрадикации *K. pneumoniae* с помощью бактериофагов составило 60,0 % (табл. 2.).

У всех пациентов из второй группы до начала исследования высевались полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Всего обследовали клинический материал из 21 локуса, в 13 (61,9 %) из которых идентифицировали: *P. aeruginosa* – 69,2 % (9 из 13 локусов), *A. baumannii* – 15,4 % (2 из 13), *K. pneumoniae* – 15,4 % (2 из 13).

Ни в одном случае применения бактериофагов не было выявлено токсических и аллергических реакций со стороны пациентов. Патологических изменений биохимических показателей крови в связи с использованием бактериофагов так же не наблюдали.

Полная эрадикация патогенов произошла у 6 пациентов из 10, что составило 60 % (табл.2).

Были санированы 9 локусов из 13 (69,2 %), в которых до начала применения бактериофагов выявляли грамотрицательные госпитальные патогены, в том числе: 5 из 9 локусов, в которых определяли полирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, 2 из 2 локусов, в которых идентифицировали

полирезистентные штаммы *A. baumannii*, 2 из 2 локусов, в которых высевались полирезистентные штаммы *K. pneumoniae*.

У второй группы пациентов через сутки после окончания курса персонифицированной фаготерапии были исследованы образцы кала, мочи и эндотрахеального аспирата с целью определения в них штаммов бактериофагов, входящих в препараты. В клиническом материале, полученном у 7 из 10 пациентов, удалось детектировать ряд штаммов бактериофагов, входящих в препараты.

Значительные титры бактериофагов в отдельных локусах коррелировали с уменьшением КОЕ и последующей элиминацией в этих отделах чувствительных к данному фагу полирезистентных штаммов госпитальных патогенов. При повторном обследовании, проведенном через 72 часа после окончания приема бактериофагов, оригинальные штаммы бактериофагов в клиническом материале пациентов не обнаруживались (чувствительные к данным бактериофагам бактериальные штаммы также отсутствовали).

Таблица 2. Результаты санации полости рта с помощью бактериофагов у пациентов ОРИТ
Table 2. Results of oral cavity sanitation using bacteriophages in patients of the ICU

Номер пациента	Исследуемый локус	Наличие патогенов	Дата применения бактериофага	Штамм бактериофага	Дата повторного обследования	Локус	Наличие патогенов
1	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15	21.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
2	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	15.04.22	ЭТА	-
3	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15	15.04.22	ЭТА	-
4	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15, KPV811	14.04.22	ЭТА	-
5	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15	15.04.22	ЭТА	-
6	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	24.04.22	ЭТА	-
7	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15, KPV811	15.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
8	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15, KPV811	24.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
9	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	28.04.22	ЭТА	-
10	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	15.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
11	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	03.09.22	PA5, PA10	10.09.22	ЭТА	-
12	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	05.09.22	PA10	12.09.22	ЭТА	-
13	Моча	<i>A. baumannii</i>	05.09.22	PA5	12.09.22	Моча	-
14	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	05.09.22	PA5	12.09.22	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
15	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	10.09.22	PA5	17.09.22	ЭТА	-
16	Кровь	<i>P. aeruginosa</i>	10.09.22	PA1C	17.09.22	Кровь	-
17	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	18.09.22	PA10	25.09.22	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
18	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	14.09.22	PA1C	21.09.22	ЭТА	-
19	моча	<i>K. pneumoniae</i>	14.09.22	PA10	21.09.22	моча	-
20	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	18.09.22	PA5, PA10	25.09.22	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>

Примечание: «-» – отсутствие патогенов; ЭТА – эндотрахеальный аспират
Note: «-» – absence of pathogens; ETA – endotracheal aspirate

Одним из инновационных подходов к элиминации устойчивых штаммов патогенных бактерий является высокотехнологичная медицинская помощь на основе фаготерапии, включающей в себя индивидуализированный алгоритм подбора штаммового состава бактериофагов с учетом быстрого изменения циркулирующих штаммов-возбудителей и формирования антифагового иммунитета. Назначение бактериофагов без предварительного определения чувствительности к ним возбудителя может привести к отсутствию эффективности лечения [8]. В результате полученных данных апробирована, предложенная ранее рядом авторов, концепция персонализированного подхода к фаготерапии различных нозологических форм ИСМП у пациентов многопрофильного стационара [7].

По итогам проведенной работы было доказано, что для персонализированной фаготерапии должны использоваться бактериофаги, входящие в зарегистрированные в установленном законом порядке лекарственные препараты, активные в отношении ведущих возбудителей ИСМП. В данном исследовании все фаги в рамках коллекционного депонирования в Федеральном научно-методическом

центре по изучению и идентификации бактериофагов (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского) прошли дополнительные микробиологические и молекулярно-генетические исследования (полногеномное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом), исключающие наличие в препарате умеренных бактериофагов, а также фармакокинетические испытания на лабораторных животных. Стерильные фильтраты фаголизатов были подвергнуты контролю на содержание эндотоксина (не более 50 ЕЭ/мл).

В результате использования данной методики эффективность фаготерапии различных нозологических форм ИСМП в больнице № 67, вызванной МЛУ штаммами госпитальных возбудителей, повысилась на 30 %, а эффективность стартовой схемы антибиотикотерапии, составила 70 % и более. Экономический эффект от сочетания антибиотикотерапии и фаготерапии («бустертерапия») составил более 3000000 рублей по сравнению с применением только одних антибиотиков при лечении больных с ИСМП, вызванных МЛУ штаммами госпитальных патогенов (табл. 3).

Таблица 3. Фармакоэкономические аспекты комбинированного (антибиотики + фаги) лечения ИСМП, вызываемых бактериями с различными видами антибиотикорезистентности
Table 3. Pharmacoeconomic aspects of combined (antibiotics + phages) treatment of healthcare-associated infections caused by bacteria with different types of antibiotic resistance

Пациент с ИСМП	Антибактериальная терапия (АБТ) ИСМП		Комбинированная (антибиотики + фаги) терапия (КБТ) ИСМП		
	Суточные затраты на АБТ, руб.	Затраты на курс АБТ (10 дней), руб.	Затраты на курс фаготерапии (5 дней)	Затраты на курс КБТ (3+5 = 8 дней), руб.	Коэффициент снижения затрат при КБТ
Патоген без множественной резистентности к антибиотикам	≥ 2500	≥ 25000	3000	≥ 10 500	2,3
MDR – штамм патогена	≥ 5600	≥ 56 000	3000	≥ 19 800	2,8
XDR/PDR – штамм патогена	≥ 30 000	≥ 300 000	3000	≥ 93 000	3,2

Заключение. Поступление пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии, длительное использование девайсов, нерациональное применение антибиотиков в период пандемии COVID-19 являются факторами, повышающими вероятность инфицирования возбудителями с МЛУ, ответственными за ИСМП. Больничная среда является резервуаром для передачи устойчивых к антибиотикам патогенов и способствует появлению новых комбинаций. Эволюционные изменения и обмен генетической информацией могут происходить как внутри популяций внутрибольничных инфекций на разных поверхностях, так и внутри организма самих пациентов, что приводит к непрерывному изменению штаммов-возбудителей ИСМП в ОРИТ и влечет за собой необходимость адаптации применяемых схем АБТ. В работе показана эффективность использования алгоритма персонализированной терапии бактериофагами не только с точки зрения микробиологической и терапевтической эффективности, но с фармакоэкономической позиции, что часто может быть определяющим в выборе схем АБТ.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Тапальский Д. В., Карпова Е. В., Акуленок О. М., Окулич В. К., Генералов И. И., Лескова Н. Ю., Антонова Е. Г., Жильцов И. В., Осипкина О. В., Можаровская Л. В., Баранов О. Ю. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 15–22. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22.
2. Карноух К. И., Лазарева Н. Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара // Медицинский Совет. 2021. Т. 16. С. 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128.
3. Жукова Э. В., Бурова А. А., Мирская М. А., Никитина Г. Ю., Семенов А. В. Структура и антибиотикорезистентность бактериальных патогенов в отделениях высокого риска ИСМП в условиях пандемии COVID-19. Санитарный врач. 2022. № 11. С. 821–832. doi: 10.33920/med-08-2211-03.
4. Bahçe Y. G., Acer Ö., Özüdođru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions // Microbial pathogenesis. 2022. Vol. 164. Article 105409. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105409.
5. Митрохин С. Д., Орлова О. Е., Янковская О. С., Гостева И. В., Галицкий А. А., Карпова И. В., Ведяшкина С. Г., Шкода А. С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24, №2. С. 181–192. doi: 10.36488/cmasc.2022.2.181-192.
6. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации / под. ред. С. В. Яковлева, М. В. Журавлевой, Д. Н. Проценко, В. Б. Белобородова. М.: Издательство «Перо», 2018. 156 с.
7. Митрохин С. Д., Орлова О. Е., Гостева И. В., Шкода А. С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65, № 9–10. С. 21–27. URL: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27>.
8. Начаров П. В., Кривопапов А. А., Шустова Т. И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 7. С. 170–175. URL: <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>.
9. Раджабова Х. С., Долинный С. В., Бургасова О. А. Фаготерапия: этапы изучения и применения бактериофагов в практической медицине. Врач. 2023. Т. 34, № 1. С. 64–67. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-01-14>.
10. Алешкин А. В., Селькова Е. П., Ершова О. Н., Савин И. А., Шкода А. С., Бочкарева С. С., Митрохин С. Д., Киселева И. А., Орлова О. Е., Рубальский Е. О., Зулкарнеев Э. Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т. 3, № 2. С. 66–74. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74.
11. Алешкин В. А., Алешкин А. В., Ершова О. Н., Бочкарева С. С., Шкода А. С., Вайнштейн И. И., Ведяшкина С. Г., Митрохин С. Д., Калачева О. С., Орлова О. Е., Киселева О. С., Рубальский Е. О., Зулкарнеев Э. Р. Пат. 2664681 Рос. Федерация, МПК А61К 35/76, А61Р 31/00 Способ лечения инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, вызванной возбудителем или возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Заявл. 06.09.2017; опубл. 21.08.2018. Бюл. № 24.
12. Бочкарева С. С. Конструирование препаратов бактериофагов и клинико-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи : автореферат дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2023. 48 с.

References

1. Tapal'skiy D. V., Karpova E. V., Akulenok O. M., Okulich V. K., Generalov I. I., Leskova N. Yu., Antonova E. G., Zhil'tsov I. V., Osipkina O. V., Mozharovskaya L. V., Baranov O. Yu. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* against the background of the COVID-19 pandemic: experience of the multidisciplinary hospital. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2021; 10 (3): 15–22. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22. (In Russ.).
2. Karnouh K. I., Lazareva N. B. Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level. Meditsinskiy Sovet = Medical Concil. 2021; 16: 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. (In Russ.).
3. Zhukova E. V., Burova A. A., Mirskaya M. A., Nikitina G. Yu., Semenenko A. V. Structure and antibiotic resistance of bacterial pathogens in high-risk departments of healthcare-associated infections during the COVID-19 pandemic. Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor. 2022; (11): 821–832. doi: 10.33920/med-08-2211-03. (In Russ.).
4. Bahçe Y. G., Acer Ö., Özüdođru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. Microbial pathogenesis. 2022; 164: 105409. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105409.
5. Mitrokhin S. D., Orlova O. E., Yankovskaya O. S., Gosteva I. V., Galitskiy A. A., Karpova I. V., Vedyashkina S. G., Shkoda A. S. Real-life antimicrobial therapy in hospitalized patients with COVID-19 (preliminary results and recommendations). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimirbnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2022; 24 (2): 181–192. doi: 10.36488/cmasc.2022.2.181-192. (In Russ.).

6. The SCAT (Strategy of Control of Antimicrobial Therapy) program in inpatient medical care: guidelines. Eds. by S. V. Yakovleva, M. V. Zhuravlevoy, D. N. Protsenko, V. B. Beloborodova. Moscow: Publishing house "Pero", 2018. 156 pp. (In Russ.).

7. Mitrokhin S. D., Orlova O. E., Gosteva I. V., Shkoda A. S. Appointment of antimicrobial medications in a hospital depending on the results of microbiological monitoring of HAI. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020; 65 (9–10): 21–27. URL: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27>. (In Russ.).

8. Nacharov P. V., Krivopalov A. A., Shustova T. I. General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Concil*. 2023; 17 (7): 170–175. URL: <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>. (In Russ.).

9. Radzhabova Kh. S., Dolinnyy S. V., Burgasova O. A. The evolution of the use of bacteriophages in the practice of treating infectious diseases. *Vrach = The Doctor*. 2023; 34 (1): 64–67. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-01-14>. (In Russ.).

10. Aleshkin A. V., Sel'kova E. P., Ershova O. N., Savin I. A., Shkoda A. S., Bochkareva S. S., Mitrokhin S. D., Kiseleva I. A., Orlova O. E., Rubal'skiy E. O., Zul'karneev E. R. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (2): 66–74. doi: [10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74). (In Russ.).

11. Aleshkin V. A., Aleshkin A. V., Ershova O. N., Bochkareva S. S., Shkoda A. S., Vaynshteyn I. I., Vedyashkina S. G., Mitrokhin S. D., Kalacheva O. S., Orlova O. E., Kiseleva O. S., Rubal'skiy E. O., Zul'karneev E. R. Pat. 2664681 Russian Federation, IPC A61K 35/76, A61P 31/00 Method of treatment of infection related to the provision of medical assistance caused by acausative agent or pathogens with multiple drug resistance. Application filed by 06.09.2017; Publication 21.08.2018. Bulletin 24. (In Russ.).

12. Bochkareva S. S. Bacteriophage preparation design, clinical and immunologic aspects of phage therapy and phage prophylaxis of healthcare-associated infections. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences. Moscow, 2023. 48 p. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Галицкий старший координатор-исследователь Центра клинических исследований Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: a.galitskiy@67gkb.ru.

С.Д. Митрохин доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра клинических исследований, заведующий отделом клинической фармакологии Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: klin-pharma@67gkb.ru.

А.С. Шкода главный врач Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: a.shkoda@7gkb.ru.

О.Е. Орлова кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории микробиологии Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: o.orlova@67gkb.ru.

С.С. Бочкарева доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов Московского научно-исследовательского института им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия, e-mail: cip1989@gmail.com.

И.А. Киселева кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского научно-исследовательского института им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия, e-mail: irina6804@mail.ru.

М.Н. Анурова кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биотехнологии и кафедры фармацевтической технологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: amn25@yandex.ru.

А.В. Аleshkin член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор биологических наук, заместитель директора Московского научно-исследовательского института имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по биотехнологии, Москва, Россия, e-mail: andrealeshkin@googlemail.com.

Information about the authors

A.A. Galitsky Senior Research Coordinator, Clinical Research Center, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: a.galitskiy@67gkb.ru.

S.D. Mitrokhin Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Clinical Pharmacology, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: klin-pharma@67gkb.ru.

A.S. Shkoda Head Physician, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: a.shkoda@7gkb.ru.

O.E. Orlova Cand. Sci. (Med.), Head of the Microbiology Laboratory, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: o.orlova@67gkb.ru.

S.S. Bochkareva Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, e-mail: cip1989@gmail.com.

I.A. Kiseleva Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory for Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, e-mail: irina6804@mail.ru.

M.N. Anurova Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Department of Biotechnology, Department of Pharmaceutical Technology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: amn25@yandex.ru.

A.V. Aleshkin Corresponding Member of RAS, Professor of RAS, Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.*

* Статья поступила в редакцию 08.12.2023; одобрена после рецензирования 14.12.2023; принята к публикации 15.12.2023.

The article was submitted 08.12.2023; approved after reviewing 14.12.2023; accepted for publication 15.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.1

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-35-42

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия
(медицинские науки)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ СПОРТИВНЫХ ИГР
В ПРОЦЕССЕ ЗАНЯТИЙ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ**

* Александр Викторович Доронцев¹, Людмила Николаевна Порубайко²,
Нина Аркадьевна Зинчук³, Юлия Александровна Лямина³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Исследования последних лет показали, что применение элементов игровых видов спорта на занятиях физической культурой в специальной медицинской группе «Б» (лечебная физическая культура) остаются одним из перспективных направлений и в то же время достаточно сложной методической проблемой, обусловленной во многих случаях сочетанными заболеваниями студентов. Обсуждая особенности и преимущества различных игровых видов спорта в режиме практических занятий лечебной физической культурой в вузах, необходимо обратить внимание на дифференцированное применение элементов спортивных игр в соответствии с имеющейся патологией. **Цель:** определить наиболее эффективные комплексы двигательной активности с применением элементов игровых видов спорта. **Материалы и методы.** Материалом для работы послужили результаты текущего медицинского осмотра, двигательные задания, позволяющие определить уровень развития физических качеств, данные функциональных проб. Исследования проведены на кафедрах физической культуры Астраханского государственного медицинского университета, Кубанского государственного медицинского университета и Астраханского государственного университета в 2021/22 учебном году. На основании функциональных проб проведен анализ уровня физической подготовленности занимающихся, определены показатели гемодинамики при занятиях двигательной активностью с использованием элементов игровых видов спорта. В работе использованы стандартные методы математического анализа. **Результаты.** Применение элементов игровых видов спорта на занятиях физической культурой в специальной медицинской группе «Б» достоверно значимо повышало уровень регуляторно-адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы занимающихся, приводило к снижению и стабилизации индекса массы тела. Были определены элементы игровых видов спорта, которые целесообразно рекомендовать для соответствующей медицинской группы. В ходе работы были получены данные о дифференцированной эффективности применения элементов спортивных игр для студентов, отнесенных к медицинской группе «Б». **Заключение.** Использование элементов баскетбола целесообразно проводить в виде двигательных заданий для развития координационных способностей, осваивая приемы владения мячом с изменяющимися параметрами в пространстве и временном интервале. Данный формат позволяет варьировать интенсивность физической нагрузки в соответствии с уровнем функциональной и физической подготовленности студентов. В этой же группе возможно использование элементов волейбола и собственно самой игры в волейбол по упрощенным правилам. Индивидуальная длительность перерывов для отдыха должна позволять восстанавливать кардиореспираторную систему до фоновых показателей.

Ключевые слова: элементы спортивных игр, студенты, медицинская группа «Б», функциональные резервы, сердечно-сосудистая система, индекс массы тела

Для цитирования: Доронцев А. В., Порубайко Л. Н., Зинчук Н. А., Лямина Ю. А. Исследование применения элементов спортивных игр в процессе занятий лечебной физической культурой // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 35–42. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-35-42.

* © Доронцев А. В., Порубайко Л. Н., Зинчук Н. А., Лямина Ю. А., 2023

Original article

**RESEARCH OF THE APPLICATION OF ELEMENTS OF SPORTS GAMES
IN THE PROCESS OF THERAPEUTIC PHYSICAL EDUCATION ACTIVITIES**Aleksandr V. Dorontsev¹, Lyudmila N. Porubayko², Nina A. Zinchuk³, Yuliya A. Lyamina³¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia³Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Abstract. Recent studies have shown that the use of elements of team sports in physical education classes in a special medical group “B” (therapeutic physical education) remains one of the promising areas and, at the same time, a rather complex methodological problem, caused in many cases by concomitant diseases of students. When discussing the features and advantages of various team sports in the mode of practical exercises in therapeutic physical culture in universities, it is necessary to pay attention to the differentiated use of elements of sports games in accordance with the existing pathology. **Purpose.** Determine the most effective complexes of physical activity using elements of team sports. **Materials and methods.** The material for the work was the results of a current medical examination, motor tasks that make it possible to determine the level of development of physical qualities, and data from a functional test. The research was conducted at the departments of physical education of Astrakhan State Medical University and Kuban State Medical University and Astrakhan State University in the 2021/22 academic year. Based on functional tests, the level of physical fitness of those involved was analyzed, and hemodynamics were determined during physical activity classes using elements of team sports. The work used standard methods of mathematical analysis. **Results.** A reliable correlation was revealed between the use of elements of team sports and the level of increase in the regulatory-adaptive potential of the cardiovascular system, reduction of BMI, elements of team sports were identified that are advisable to recommend for the appropriate medical group. During the work, data were obtained on the effectiveness of using elements of sports games for students assigned to medical group “B”. **Conclusions.** It is advisable to use elements of basketball in the form of developing coordination abilities, mastering techniques of ball possession with changing parameters in space and time interval. In our opinion, this format allows you to vary the intensity of physical activity in accordance with the level of functional and physical fitness of students. In the same group, it is possible to use elements of volleyball and the game of volleyball itself according to simplified rules. The individual duration of rest breaks should allow the cardiorespiratory system to be restored to background levels.

Keywords: elements of sports games, students, medical group “B”, functional reserves, cardiovascular system, body mass index.

For citation: Dorontsev A. V., Porubayko L. N., Zinchuk N. A., Lyamina Yu. A. Research of the application of elements of sports games in the process of therapeutic physical education activities. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 35–42. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-35-42. (In Russ.).

Введение. В настоящее время студенты медицинских вузов отличаются невысоким уровнем физической подготовленности [1]. В последнее десятилетие существенно выросло количество обучающихся, имеющих в анамнезе заболевания различной этиологии [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Многие студенты испытывают затруднения в выполнении контрольных нормативов, связанных с двигательной активностью, имеют ограниченные функциональные возможности [4, 8, 9]. Ряд авторов указывает, что активное использование цифровых гаджетов характеризуется снижением двигательной активности и повышением индекса массы тела (ИМТ) [1, 10, 11]. Наблюдается устойчивая тенденция к снижению количества студентов, имеющих высокую спортивную квалификацию [5]. В то же время наблюдается рост заболеваемости среди обучающихся на старших курсах [4]. Элементы игровых видов спорта могут рассматриваться как средство реабилитации при различных заболеваниях [12, 13]. Кроме того, во многих случаях у студентов специальных медицинских групп наблюдаются сочетанные заболевания [8, 9, 14, 15]. Применение игровых видов спорта на занятиях физической культурой в вузе позволяет дифференцировать физическую нагрузку в зависимости от уровня физической подготовленности [10, 16].

Применяя комбинацию элементов спортивных игр на занятиях физической культурой можно эффективно воздействовать на развитие основных физических качеств, сформировать координационные способности, повысить адаптационные возможности кардиореспираторной системы [11, 17].

Цель: определить наиболее эффективные комплексы двигательной активности с применением элементов игровых видов спорта.

В этой связи были протестированы методики применения игровых видов спорта в медицинской группе «Б», что позволило определить доступные элементы для применения на практических занятиях, а также их эффективность для исследуемого контингента.

Материалы и методы исследования. Медицинский и педагогический мониторинг 41 студента I–IV курсов специальной медицинской группы «Б» осуществляли в течение 2021/2022 учебного года. По результатам инструментального медицинского обследования студентов в исследование был включен 41 человек (девушки 18–22 лет) с ИМТ $> 32,7 \pm 3,9$, из них метаболический синдром имели 16 человек. У 25 студенток был выявлен сколиоз I–II степени; миопия слабой степени (до 3 диоптрий) была диагностирована у 19 студенток, при этом в 10 случаях снижение зрения имело прогрессирующий характер. В ходе исследования студентов разделили на 2 группы. Обучающиеся первой группы ($n = 21$) занимались лечебной физкультурой в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования – ФГОС ВО 3+, вторая группа ($n = 20$), помимо стандартных занятий лечебной физической культурой (ЛФК), дополнительно занималась двигательной активностью с использованием элементов спортивных игр из расчета 2 занятия в неделю по 45 мин. Контрольные тесты, определяющие начальный уровень физической подготовленности, проводили в начале учебного года и по его завершении, функциональную пробу на велоэргометре брали в рамках ежегодного медицинского осмотра, а также в конце исследования.

Критериями включения студентов в исследование стали:

- согласие участвовать в исследовании;
- допуск профпатолога к практическим занятиям лечебной физической культурой;
- согласие на применение индивидуального фитнес-трекера.

Исключены из исследования: студенты в период обострения хронических заболеваний и обучающиеся, перенесшие заболевание COVID-19 менее, чем 6 месяцев до начала исследования.

Критерием эффективности применения элементов спортивных игр в соответствии с представленной методикой было восстановление гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы на двигательную активность в разные периоды активного и пассивного отдыха, снижение ИМТ.

Оценку адекватности назначаемой физической нагрузки в виде освоения элементов спортивных игр проводили путем контроля гемодинамики с помощью фитнес-трекера в различных частях занятий. Педагогический контроль за группами студентов проводили в течение всего 2021/2022 учебного года. Функциональную пробу брали с использованием велоэргометра «Орторент вело 2000» («Орторент», Россия). Обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладной программы «Statistica 20» («StatSoft», Россия), за уровень значимости различий показателей принимали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Способность адаптации студентов к физической нагрузке на основе результатов функциональных проб позволяет моделировать индивидуальную толерантность к двигательной активности. В ходе исследования установлено, что студенты исследуемой группы имели низкую физическую подготовленность и, соответственно, недостаточный уровень функциональных резервов. В результате первоначального проведения функциональной пробы на велоэргометре (мощность – 50 Вт, частота вращения – 50–60 об/мин) испытания были прекращены на 2 мин вследствие достижения исследуемыми субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). По окончании исследования функциональная проба в полном объеме была проведена только во второй группе при этом показатели гемодинамики находились в компенсаторной зоне.

Таким образом, сравнение показателей гемодинамики в ходе исследования (табл. 1) показало, что обучающиеся второй группы по результатам ответной реакции на физическую нагрузку показали достоверное увеличение резервов сердечно-сосудистой системы, в первой группе значимые изменения наблюдались в сокращении времени восстановления ЧСС, при этом снижение ДАД при физической нагрузке фиксировалось недостоверно.

Таблица 1. Показатели гемодинамики по результатам функциональных проб
Table 1. Hemodynamic parameters based on the results of functional tests

Показатели	Группы					Значимость р
	1 группа		Значимость р	2 группа		
	Начало исследования	Окончание исследования		Начало исследования	Окончание исследования	
ЧСС в покое (уд/мин)	84,7 ± 2,2	83,3 ± 2,9	0,110	83,1 ± 3,8	78,9 ± 2,2	0,027
САД в покое (мм рт.ст.)	131,9 ± 1,7	132,4 ± 1,3	0,115	133,3 ± 1,6	126,3 ± 1,7	0,019
ДАД в покое (мм рт.ст.)	75,2 ± 2,1	74,2 ± 1,1	0,097	76,5 ± 1,9	77,3 ± 1,6	0,089
ЧСС (уд/мин) после 20 приседаний	126,1 ± 3,9	122,9 ± 5,8	0,072	130,5 ± 4,2	110,7 ± 3,3	0,011
САД (мм рт.ст.) после 20 приседаний	136,9 ± 3,2	135,0 ± 3,5	0,085	136,2 ± 3,3	130,0 ± 5,5	0,044
ДАД (мм рт.ст.) после 20 приседаний	77,4 ± 3,9	75,7 ± 4,9	0,073	77,4 ± 3,0	76,3 ± 2,6	0,177
Восстановление ЧСС (уд/мин) на 2 мин	132,4 ± 4,8	130,5 ± 3,0	0,066	130,4 ± 7,3	114,1 ± 5,2	0,022
Восстановление САД (мм рт.ст.) на 2 мин	135,9 ± 4,9	132,7 ± 3,3	0,072	136,1 ± 4,4	128,6 ± 2,2	0,029
Восстановление ДАД (мм рт.ст.) на 2 мин	76,6 ± 3,2	74,7 ± 3,8	0,069	77,4 ± 3,9	77,7 ± 2,6	0,199
Восстановление ЧСС (уд/мин) на 3 мин	124,6 ± 5,3	128,0 ± 6,3	0,063	127,7 ± 5,9	97,5 ± 6,0	0,009
Восстановление САД (мм рт.ст.) на 3 мин	133,5 ± 5,0	130,2 ± 3,2	0,071	135,1 ± 4,7	127,9 ± 3,2	0,023
Восстановление ДАД (мм рт.ст.) на 3 минуте	78,4 ± 2,6	77,4 ± 3,0	0,055	76,2 ± 3,9	78,4 ± 2,9	0,155
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 2 мин ЧСС (уд/мин)	148,6 ± 7,20	145,9 ± 8,1	0,061	147,6 ± 9,3	131,4 ± 8,6	0,007
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 2 мин САД (мм рт.ст.)	138,9 ± 3,2	136,7 ± 3,7 /	0,070	134,7 ± 2,4	132,2 ± 2,0	0,079
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 2 мин ДАД (мм рт.ст.)	77,1 ± 2,9	75,8 ± 2,6	0,058	76,7 ± 2,5	74,8 ± 2,3	0,081
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 3 мин ЧСС (уд/мин)	Функциональная проба прекращена	Функциональная проба прекращена	–	Функциональная проба прекращена	140,2 ± 5,4	–
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 3 мин САД (мм рт.ст.)	Функциональная проба прекращена	Функциональная проба прекращена	–	Функциональная проба прекращена	136,9 ± 4,8	–

Показатели	Группы					Значимость р
	1 группа		Значимость р	2 группа		
	Начало исследования	Окончание исследования		Начало исследования	Окончание исследования	
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 3 мин ДАД (мм рт.ст.)	Функциональная проба прекращена	Функциональная проба прекращена	–	Функциональная проба прекращена	73,1 ± 2,9	–
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 4 мин ЧСС (уд/мин)	Функциональная проба прекращена	Функциональная проба прекращена	–	Функциональная проба прекращена	138,2 ± 3,7	–
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 4 мин САД (мм рт.ст.)	Функциональная проба прекращена	Функциональная проба прекращена	–	Функциональная проба прекращена	137,5 ± 2,8	–
Функциональная проба на велоэргометре (50 Вт) на 4 мин ДАД (мм рт.ст.)	Функциональная проба прекращена	Функциональная проба прекращена	–	Функциональная проба прекращена	74,7 ± 2,5	–
Восстановление ЧСС (уд/мин) на 2 мин отдыха	134,5 ± 5,2	132,7 ± 6,8	0,072	130,6 ± 6,0	120,7 ± 5,5	0,031
Восстановление САД (мм рт.ст.) на 2 мин	135,7 ± 4,1	137,4 ± 3,6	0,188	136,0 ± 3,3	135,3 ± 4,2	0,144
Восстановление ДАД (мм рт.ст.) на 2 мин	75,3 ± 3,6	74,8 ± 4,1	0,075	77,3 ± 3,8	75,0 ± 3,6	0,185
Восстановление ЧСС (уд/мин) на 4 мин	136,9 ± 5,3	126,1 ± 7,9	0,044	126,1 ± 4,9	110,6 ± 3,9	0,019
Восстановление САД (мм рт.ст.) на 4 мин	135,0 ± 4,4	136,4 ± 3,3	0,098	135,3 ± 2,4	132,4 ± 3,8	0,063
Восстановление ДАД (мм рт.ст.) на 4 мин	76,1 ± 3,3	75,3 ± 3,9	0,057	76,6 ± 4,4	76,7 ± 3,4	0,080

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление
 Note: SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure

В ходе исследования применения элементов игровых видов спорта на практических занятиях ЛФК было установлено, что статистически значимое повышение регуляторно-адаптационного потенциала наблюдалось при занятиях волейболом и в меньшей степени баскетболом (табл. 2). Достоверное снижение ИМТ наблюдалось во второй группе на $7,3 \pm 2,5 \%$, $p = 0,039$.

Таблица 2. Показатели гемодинамики при использовании элементов спортивных игр во второй группе
 Table 2. Hemodynamic indicators when using elements of sports games in the second group

Элементы спортивных игр	Начало исследования			Окончание исследования			Значимость р
	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	
Ведение баскетбольного мяча по заданным локациям (шагом)	Баскетбол						
	129,4 ± 6,3	127,3 ± 3,1	81,3 ± 2,4	120,5 ± 7,1	126,0 ± 5,9	77,4 ± 2,7*	*0,041
Бросок мяча в кольцо с места (дистанция до 3 м)	138,4 ± 6,0	130,3 ± 3,3	79,2 ± 3,1	122,0 ± 4,4*	124,7 ± 2,8	75,1 ± 3,3**	*0,039 **0,044
Бросок мяча в корзину в шаге	135,7 ± 5,9	128,5 ± 3,7	80,1 ± 4,4	122,0 ± 5,6*	127,5 ± 4,1	76,5 ± 2,5**	*0,045 **0,037
Совершенствование техники владения мячом, индивидуальные упражнения	128,3 ± 6,3	125,8 ± 5,0	77,4 ± 3,9	120,1 ± 3,5*	124,4 ± 3,3	77,0 ± 3,7	*0,043

Элементы спортивных игр	Начало исследования			Окончание исследования			
	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Значимость p
Совершенствование техники владения мячом (групповые упражнения)	127,9 ± 6,5	124,6 ± 5,7	78,2 ± 3,4	115,2 ± 4,2*	125,2 ± 3,4	77,9 ± 3,6	*0,045
Выполнение приема и передачи мяча в парах	Волейбол						
	134,0 ± 5,0	132,3 ± 5,8	80,5 ± 3,7	113,7 ± 5,1*	122,3 ± 7,9**	75,7 ± 2,3***	*0,031 **0,039 ***0,047
Индивидуальные упражнения с мячом	133,0 ± 3,2	130,0 ± 3,5	81,1 ± 3,0	122,3 ± 3,6*	123,1 ± 5,5**	74,0 ± 3,3 * **	*0,043 **0,041 ***0,046
Групповые упражнения с мячом на координацию движений	135,1 ± 2,7	134,6 ± 4,5	83,5 ± 4,1	124,7 ± 3,3*	128,2 ± 3,4**	76,9 ± 4,0***	*0,043 ** 0,038 ***0,044

Примечание: * – значимость p по ЧСС, ** – значимость p по САД, *** – значимость p по ДАД

Представленные результаты ответной реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, обусловленную освоением сложнокоординационными двигательными заданиями, позволили эффективно формировать объем и интенсивность двигательной активности.

Выводы.

1. Применение элементов волейбола на занятиях со студентами специальной медицинской группы «Б» существенным образом повышает резервные показатели сердечно-сосудистой системы, позволяет стабилизировать и снизить индекс массы тела.

2. Использование элементов баскетбола для исследуемого контингента целесообразно осуществлять в виде координационно обусловленных двигательных заданий невысокой интенсивности (ЧСС < 130 уд/мин), позволяющих снизить риски дезадаптивных реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Маскаева Т. Ю., Урываев Ю. В., Греков Ю. А., Рудкий Д. А. Координация движений всего тела у студентов младших курсов университетов // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. 2019. № 8. С. 140–146.
2. Волкова Л. М., Волков В.Ю. Современные информационно диагностические технологии в практике физического воспитания // Физическая культура, спорт и здоровье. 2014. № 23. С. 17–20.
3. Волкова Л. М., Волков В.Ю., Митенкова Л.В. Физическая реабилитация студентов с отклонениями в состоянии здоровья через личносно ориентированную оздоровительную программу с использованием компьютерных технологий // Адаптивная физическая культура. 2014. № 3 (59). С. 47–49.
4. Vorobyeva N. V., Mal G. S., Tkacheva E. S., Fayzullina I. I., Lazurina L. P. Endothelial Functions in People with High Normal Blood Pressure Experiencing Regular Exercise // Bioscience Biotechnology Research Communications. 2020a. Vol. 13, no. 2. P. 451–455.
5. Vorobyeva N. V., Mal G. S., Skripleva E. V., Skriplev A. V., Skoblikova T. V. The Combined Impact of Amlodipin and Regular Physical Exercises on Platelet and Inflammatory Markers In Patients With Arterial Hypertension // Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences. 2018a. Vol. 9, no. 4. P. 1186–1192.

6. Hu Z. Q., Li Z. H. The effects of 12 week core strength training on balance control ability and physical function of basketball college students // *Chinese Journal of Applied Physiology*. 2019. Vol. 35, no. 6. P. 510–512.
7. Xu, S. J., Xu, L., Jia, W., Tian, D., Huang, H. S., Wang, J. Z., Yang, J., Ma, J. Z. Effects of sustained military physical related activity on balance ability // *Chinese Journal of Applied Physiology*. 2019. Vol. 35, no. 5. P. 460–463.
8. Evgrafov I. E., Kuznetsov Z. M. The physical condition and health of men of the second mature age, engaged in a program of physical culture and health improvement // *Theory and Methodology of Physical Culture*. 2010. Vol. 3. P. 90–92.
9. Евсеева О. Э., Евсеев С. П. Новые подходы к определению понятий объём, интенсивность и новизна тренировочной нагрузки // *Адаптивная физическая культура*. 2017. № 2 (70). С. 4–7.
10. Karpov V. Yu., Zavalishina S. Yu., Dorontsev A. V., Skorosov K. K., Ivanov D. A. Physiological Basis of Physical Rehabilitation of Athletes after Ankle Injuries // *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019a. Vol 10, no. 10. P. 2051–2055.
11. Karpov V. Yu., Medvedev I. N., Dorontsev A. V., Svetlichkina A. A., Boldov A. S. The state of cardiac activity in greco-roman wrestlers on the background of different options for weight loss // *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2020. Vol. 13, no. 4. P. 1842–1846.
12. Красноперова Т. В., Смирнов А. С., Котелевская Н. Б. Влияние системных занятий адаптивной физической культурой на состояние нервно мышечного аппарата у лиц после инсульта // *Адаптивная физическая культура*. 2019. № 2 (78). С. 35–38.
13. Makhov A. S., Medvedev I. N. Physiological effects of regular football training in adolescents using visual analyzer pathology // *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2021. Vol. 14, no. 2. P. 853–857.
14. Дрягалова Е. А., Касатова Е.Н. Диагностический комплекс оценки психофизиологического статуса обучающихся в процессе профессионального самоопределения // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2–3. С. 45–47.
15. Medvedev I. N., Karpov V. Yu., Pryanikova N. G., Dorontsev A. V., Voronova N. N., Bakulina E. D. (2021c). Effects of regular jogging on functional capabilities of the cardiovascular system in students // *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2021. Vol. 14, no. 3. P. 1124–1127.
16. Zavalishina S. Y., Bakulina E. D., Eremin M. V., Kumantsova E. S., Dorontsev A. V., Petina E. S. Functional Changes in the Human Body in the Model of Acute Respiratory Infection // *Journal of Biochemical Technology*. 2021a. Vol. 12, no. 1. P. 22–26.
17. Beshpalov D. V., Kharitonov E. L., Zavalishina S. Yu., Mal G. S., Makurina O. N. Physiological basis for the distribution of functions in the cerebral cortex // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9, no. 5. P. 605–612.

References

1. Maskaeva T. Yu., Uryvaev Yu. V., Grekov Yu. A., Rutsky D. A. Coordination of whole body movements in junior university students. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta = Scientific notes of the P.F. Lesgaft University*. 2019; (8): 140–146. (In Russ.).
2. Volkova L. M., Volkov V. Yu. Modern information diagnostic technologies in the practice of physical education. *Fizicheskaya kultura, sport i zdorove = Physical culture, sport and health*. 2014; (23): 17–20. (In Russ.).
3. Volkova L. M., Volkov, V. Yu. Mitenkova L. V. Physical rehabilitation of students with health problems through a person-oriented health program using computer technology. *Adaptivnaya fizicheskaya kultura = Adaptive physical culture*. 2014. (3 (59)): 47–49. (In Russ.).
4. Vorobyeva N. V., Mal G. S., Tkacheva E. S., Fayzullina I. I., Lazurina L. P. Endothelial Functions in People with High Normal Blood Pressure Experiencing Regular Exercise. *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2020a; 13 (2): 451–455.
5. Vorobyeva N. V., Mal G. S., Skripleva E. V., Skriplev A. V., Skoblikova T. V. The Combined Impact of Amlodipin and Regular Physical Exercises on Platelet and Inflammatory Markers In Patients With Arterial Hypertension. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences*. 2018a; 9 (4): 1186–1192.
6. Hu Z. Q., Li Z. H. The effects of 12 week core strength training on balance control ability and physical function of basketball college students. *Chinese Journal of Applied Physiology*. 2019; 35 (6): 510–512.
7. Xu S. J., Xu L., Jia W., Tian D., Huang H. S., Wang J. Z., Yang J., Ma J. Z. Effects of sustained military physical related activity on balance ability. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi = Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi = Chinese Journal of Applied Physiology*. 2019; 35 (5): 460–463.
8. Evgrafov I. E., Kuznetsov Z. M. The physical condition and health of men of the second mature age, engaged in a program of physical culture and health improvement. *Theory and Methodology of Physical Culture*. 2010; (3): 90–92.
9. Evseeva O. E., Evseev S. P. New approaches to defining the concepts of volume, intensity and novelty of training load. *Adaptivnaya fizicheskaya kultura = Adaptive physical culture*. 2017. (2 (70)): 4–7. (In Russ.).
10. Karpov V. Yu., Zavalishina S. Yu., Dorontsev A. V., Skorosov K. K., Ivanov D. A. Physiological Basis of Physical Rehabilitation of Athletes after Ankle Injuries. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019a; 10 (10): 2051–2055.

11. Karpov V. Yu., Medvedev I. N., Dorontsev A. V., Svetlichkina A. A., Boldov A. S. The state of cardiac activity in greco-roman wrestlers on the background of different options for weight loss. *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2020; 13 (4): 1842–1846.
12. Krasnoperova T. V., Smirnov A. S., Kotelevskaya N. B. The influence of systematic training in adaptive physical culture on the state of the neuromuscular system in persons after a stroke. *Adaptivnaya fizicheskaya kultura = Adaptive physical culture*. 2019. (2 (78)): 35–38. (In Russ.).
13. Makhov A. S., Medvedev I. N. Physiological effects of regular football training in adolescents using visual analyzer pathology. *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2021; 14 (2): 853–857.
14. Dryagalova E. A., Kasatova E. N. Diagnostic complex for assessing the psychophysiological status of students in the process of professional self-determination. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015. (2-3): 45–47. (In Russ.).
15. Medvedev I. N., Karpov V. Yu., Pryanikova N. G., Dorontsev A. V., Voronova N. N., Bakulina E. D. Effects of regular jogging on functional capabilities of the cardiovascular system in students. *Bioscience Biotechnology Research Communications*. 2021c; 14 (3): 1124–1127.
16. Zavalishina S. Y., Bakulina E. D., Eremin M. V., Kumantsova E. S., Dorontsev A. V., Petina E. S. Functional Changes in the Human Body in the Model of Acute Respiratory Infection. *Journal of Biochemical Technology*. 2021 a; 12 (1): 22–26.
17. Besspalov D. V., Kharitonov E. L., Zavalishina S. Yu., Mal G. S., Makurina, O. N. Physiological basis for the distribution of functions in the cerebral cortex. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences*. 2018; 9 (5): 605–612.

Информация об авторах

А.В. Доронцев, кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой физической культуры, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: aleksandr.doroncev@rambler.ru.

Л.Н. Порубайко, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой физической культуры и спорта, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, e-mail: porubaiko50@mail.ru.

Н.А. Зинчук, кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры теории и методики физической культуры и спорта, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия, e-mail: niva-zichuk@mail.ru.

Ю.А. Лямина, старший преподаватель кафедры теории и методики физической культуры и спорта, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия, e-mail: Lyamina.76w@mail.ru.

Information about the authors

A.V. Dorontsev, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: aleksandr.doroncev@rambler.ru.

L.N. Porubayko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, e-mail: porubaiko50@mail.ru.

N.A. Zinchuk, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State University, Astrakhan, Russia, e-mail: niva-zichuk@mail.ru.

Yu.A. Lyamina, senior lecturer of Department, Astrakhan State University, Astrakhan, Russia, e-mail: Lyamina.76w@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.11.2023; одобрена после рецензирования 24.11.2023; принята к публикации 13.12.2023.

The article was submitted 01.11.2023; approved after reviewing 24.11.2023; accepted for publication 13.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.61.013

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-43-49

**АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧЕК ДЕТЕЙ
ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

*Баговдин Толегенович Куртусунов, Ильдар Абдрафикович Усманов, Матвей Николаевич Тризно
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: выявить особенности морфометрических показателей почек детей по данным ультразвуковых исследований в зависимости от роста и возраста. **Материалы и методы.** Морфометрические показатели почек детей, по данным протоколов ультразвуковых исследований 280 детей мужского и женского пола в возрасте от 0 до 16 лет. **Результаты.** В ходе исследования выявлено, что во всех исследуемых группах детей длина левой почки больше, чем правой. Наиболее интенсивное прибавление длины происходит при росте 60–90 см и 150–170 см. При анализе половых различий роста почек в длину установлено, что как у девочек, так и у мальчиков первый «скачок» роста почек наблюдается при длине детей от 60 до 90 см, и обе почки растут с одинаковой скоростью. Второй «скачок» увеличения длины почек приходится на рост 130–160 см и 140–170 см. Эти изменения длины почки совпадают с интенсивным ростом ребенка в первые три года жизни, а затем с началом и течением пубертата. На основании полученных данных выявлено, что самый значительный рост параметров почек происходит на первом году жизни. Так, к году жизни длина и ширина почки увеличивались на 20 %, а толщина на 10 %. К 4-м годам жизни при среднем росте (100 см) длина и ширина увеличивались еще на 20 %, а толщина на 32 % от исходной.

Ключевые слова: дети, педиатрия, почки, морфометрия, рост

Для цитирования: Куртусунов Б.Т., Усманов И.А., Тризно М.Н. Анализ морфометрических показателей почек детей по данным ультразвуковых исследований // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 43–49. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-43-49.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ANALYSIS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF CHILDREN'S KIDNEYS
ACCORDING TO ULTRASOUND DATA**

Bagovdin T. Kurtusunov, Il'dar A. Usmanov, Matvey N. Trizno
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Objective. To identify the features of morphometric indicators of children's kidneys according to ultrasound data, depending on height and age. **Materials and methods.** Morphometric indicators of the kidneys of children, according to ultrasound examination protocols of 280 male and female children aged 0 to 16 years. **Results.** The study revealed that in all studied groups of children, the length of the left kidney was greater than the right. The most intensive increase in length occurs at heights of 60–90 cm and 150–170 cm. When analyzing gender differences in kidney growth in length, it was found that in both girls and boys the first “jump” in kidney growth is observed when the length of children is from 60 to 90 cm, and both buds grow at the same rate. The second “jump” in the increase in kidney length occurs at heights of 130–160 cm and 140–170 cm. These changes in kidney length coincide with the intensive growth of the child in the first three years of life, and then with the onset and course of puberty. Based on the data obtained, it was revealed that the most

* © Куртусунов Б.Т., Усманов И.А., Тризно М.Н., 2023

significant increase in kidney parameters occurs in the first year of life. Thus, by the year of life, the length and width of the kidney increased by 20 %, and thickness by 10 %. By the 4th year of life, with average height (100 cm), length and width increased by another 20 %, and thickness by 32 % from the original.

Key words: children, pediatrics, kidneys, morphometry, growth.

For citation: Kurtusunov B. T., Usmanov I. A., Trizno M. N., Analysis of morphometric parameters of children's kidneys according to ultrasound data. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 43–49. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-43-49. (In Russ.).

Введение. Среди актуальных тенденций в медицине особое место занимает персонализированный подход к диагностике и лечению заболеваний. В связи с этим особое внимание заслуживают варианты строения органов, их индивидуальные и возрастные изменения. В настоящее время все чаще публикуются результаты подобных исследований по различным системам и органам [1, 2, 3]. Но именно особенности строения и динамики развития органов у детей недостаточно описаны.

Из всех органов человеческого тела, почки, особенно в детском возрасте, обладают наибольшей пластичностью и изменчивостью в связи с особенностями их эмбрионального развития [4].

Ультразвуковая диагностика является доступным и не инвазивным методом выявления и прогнозирования заболевания почек у детей [5]. Она хорошо переносится и не требует применения, ни ионизирующего излучения, ни внутривенного контрастного вещества.

Ультразвуковое исследование является обязательным компонентом профилактических осмотров, кроме этого, выделяют и другие показания к его проведению: наличие воспалительного процесса в органах мочевыделительной системы, болевого абдоминального синдрома, признаков травматического повреждения и др.

Раннее выявление проблем с почками у детей позволяет осуществлять своевременному лечению, предотвращая потенциальные долгосрочные осложнения [6]. В целом, ультразвуковые исследования играют важную роль в педиатрической помощи, позволяя оценивать и контролировать нормальное развитие органов и систем органов [7].

В связи с этим, особую роль приобретает изучение параметров почек и их вариантов у детей разного возраста и пола.

Цель: выявить особенности морфометрических показателей почек детей по данным ультразвуковых исследований в зависимости от роста и возраста.

Задачи исследования:

1. По данным ультразвуковых исследований изучить параметры почек детей.
2. Провести корреляционный анализ между линейными размерами почек с ростом и возрастом детей.
3. Выявить динамику роста почек детей в зависимости от роста и возраста.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили протоколы ультразвуковых исследований 280 детей мужского и женского пола от 0 до 16 лет, не предъявляющие жалобы и не имеющие изменений в общем анализе мочи.

Весь полученный материал систематизировался и группировался на основании рекомендации симпозиума по возрастной периодизации (Семенова Л.К., 1975).

Было выбрано 13 групп согласно росту. Соответственно 45–49 см; 50–59 см; 60–69 см; 70–79 см; 80–89 см; 90–99 см; 100–109 см; 110–119 см; 120–129 см; 130–139 см; 140–149 см; 150–159 см; 160–169 см.

Полученные сведения подвергнуты статистической обработке с использованием программы Statistica 8.0 («StatSoft»; США). По результатам измерений были рассчитаны среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего (m), среднеквадратическое отклонение (σ), минимум (min), максимум (max) значения. Коэффициент корреляции Пирсона использовался для проверки значимости линейной связи между переменными. $p \leq 0,05$ считалось значимым.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного исследования, выявлено, что у детей наиболее интенсивно почки увеличиваются в диапазоне роста 45–79 см (соответствие указанного диапазона возрасту до 1,5 лет), 140–159 см (соответствие указанного диапазона возрасту 7–12 лет) и 150–169 см (соответствие указанного диапазона 12–16 годам).

Данные скачки роста соответствуют наиболее интенсивным периодам роста детского организма в целом. Остальные периоды роста характеризуются достаточно плавной динамикой увеличения показателя длины правой и левой почек (рис. 1).

Исследования показали, что у детей при росте 45–49 см длина левой почки преобладают над длиной правой почки. У детей при росте 50–69 см разница длины составляет 1,80 мм ($p \leq 0,05$).

Вариабельность длины почек в этом периоде исследования увеличивается по сравнению с предыдущими детьми и значения коэффициентов вариации составляют 18,2 % слева и 22,3 % справа.

У детей при росте 70–109 см длина левой почки больше на 2,2 мм ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с правой. При росте детей 110–130 см длина левой почки преобладают над таковыми правой почки. Разница составляет 1,30 мм ($p \leq 0,05$). При росте 140–159 см разница преобладания длины левой почки составляет 0,30 мм ($p \leq 0,05$). При росте 160–169 см длина левой почки преобладают над длиной правой почки с разницей в 1,50 мм ($p \leq 0,05$).

Таблица. Показатели размеров почек у детей разного роста
Table. Kidney size indicators in children of different heights

Диапазон роста	Левая почка			Правая почка		
	Длина (мм)	Ширина (мм)	Толщина (мм)	Длина (мм)	Ширина (мм)	Толщина (мм)
45-49 см	45,3 ± 2,3	20,2 ± 1,0	18,9 ± 0,9	44,9 ± 2,4	19,4 ± 0,9	19,2 ± 1,2
50-59 см	46,7 ± 2,3	20,4 ± 1,2	20,1 ± 1,2	48,0 ± 2,6	20,7 ± 1,2	20,7 ± 1,0
60-69 см	56,9 ± 2,9	23,7 ± 1,2	23,4 ± 1,3	55,1 ± 2,8	24,1 ± 1,2	22,9 ± 1,2
70-79 см	63,3 ± 3,2	24,9 ± 1,3	25,6 ± 1,3	61,2 ± 3,0	25,3 ± 1,3	24,1 ± 1,2
80-89 см	67,8 ± 3,4	26,6 ± 1,6	26,3 ± 1,3	67,4 ± 3,4	27,2 ± 1,4	25,1 ± 1,3
90-99 см	73,1 ± 3,7	27,8 ± 1,4	27,5 ± 1,4	70,2 ± 3,6	28,0 ± 1,4	27,1 ± 1,4
100-109 см	77,5 ± 3,9	29,0 ± 1,5	28,9 ± 1,5	75,3 ± 3,9	29,4 ± 1,6	27,4 ± 1,4
110-119 см	80,8 ± 4,0	30,9 ± 1,6	31,2 ± 1,7	79,1 ± 4,6	31,1 ± 1,6	29,0 ± 1,5
120-129 см	84,2 ± 4,2	33,3 ± 1,7	32,4 ± 1,9	82,7 ± 4,5	33,6 ± 1,9	30,2 ± 1,4
130-139 см	89,4 ± 4,5	34,6 ± 1,9	33,7 ± 1,9	88,1 ± 4,4	35,2 ± 1,3	31,9 ± 1,6
140-149 см	94,9 ± 4,8	37,0 ± 2,1	35,2 ± 2,1	91,8 ± 5,2	37,2 ± 1,5	33,1 ± 1,7
150-159 см	97,7 ± 4,9	39,0 ± 2,2	37,8 ± 2,3	97,4 ± 4,9	39,7 ± 2,1	35,5 ± 1,8
160-169 см	103,7 ± 5,2	40,0 ± 2,0	39,0 ± 2,0	102,2 ± 5,1	40,6 ± 2,1	36,7 ± 1,9



Рис. 1. Сравнительная характеристика длины (мм) почек у детей обоего пола согласно ростовому диапазону

Fig. 1. Comparative characteristics of the length (mm) of the kidneys in children of both sexes according to the height range

Согласно представленным данным следует, что во все исследуемые периоды, кроме 45-49 см (новорожденных детей) ширина правой почки больше левой (рис. 2).



Рис. 2. Сравнительная характеристика ширины (мм) правой и левой почек у детей обоого пола в зависимости от роста по данным ультразвукового исследования
Fig. 2. Comparative characteristics of the width (mm) of the right and left kidneys in children of both sexes depending on height according to ultrasound data

Сравнительная характеристика толщины (мм) правой и левой почек у детей обоого пола в зависимости от роста по данным ультразвукового исследования представлена на рисунке 3.



Рис. 3. Сравнительная характеристика толщины (мм) правой и левой почек у детей обоого пола в зависимости от роста по данным ультразвукового исследования
Fig. 3. Comparative characteristics of the thickness (mm) of the right and left kidneys in children of both sexes depending on height according to ultrasound data

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что показатели толщины правой и левой почек примерно одинаковые при росте ребенка 45–49 см. При ростовом диапазоне 70–79 см отмечено превалирование показателей левой почки над правой. При росте ребенка 90–99 см показатели толщины правой и левой почек вновь становятся практически одинаковыми. Далее вплоть

до подросткового периода (ростовой диапазон 160–169 см) регистрируются большие размеры толщины левой почки по сравнению с правой.

Таким образом, как видно из данных ультразвукового исследования, во всех возрастно-ростовых группах детей длина левой почки больше, чем правой. Наиболее интенсивное прибавление длины происходит при росте 60–90 см (длина почек увеличилась на 19 мм) и 150–170 см (длина левой почки увеличилась на 16 мм, правой на 15 мм). При анализе половых различий роста почек в длину установлено, что как у девочек, так и у мальчиков первый «скачок» роста почек наблюдается при длине детей от 60 до 90 см, и обе почки растут с одинаковой скоростью. Эти изменения длины почки совпадают с интенсивным ростом ребенка в первые три года жизни, а затем с началом и течением пубертата [8]. В остальные возрастные периоды динамика увеличения почек в длину была достаточно равномерной и не превышала 5 мм на 10 см роста. Что согласуется с данными других авторов [9].

При анализе динамики длины почек в зависимости от роста ребенка установлено, что в среднем при увеличении длины тела на 1 см длина почки увеличивается на 0,46 мм.

Учитывая, что проблема оценки нормальных размеров почки в педиатрической практике существует уже много лет и существуют разные решения в виде таблиц и формул для определения параметров [10, 11]. Они имеют и недостатки, так, динамика роста почек не всегда имеет линейный характер и использование формул с фиксированными параметрами может приводить к ошибочной оценке параметров. Помимо этого, формулы опираются на возраст ребенка, который не всегда соответствует средним параметрам роста в данном периоде.

На основании полученных данных выявлено, что самый значительный рост почек происходит на первом году жизни. Так, к году жизни длина и ширина почки увеличивались на 20 %, а толщина на 10 %. К 4-м годам жизни при среднем росте (100 см) длина и ширина увеличивались еще на 20 %, а толщина на 32 % от исходной. К 15–16 годам жизни значения длины и ширины почек удваивались, а толщины увеличивались в 1,7 раза.

Сопоставление длины правой и левой почки не выявило существенной разницы между этими показателями – левая почка оказалась на 1,5 % больше. При анализе показателей ширины почек установлено, что во все возрастные периоды у детей обоего пола ширина правой почки больше левой.

Показатели толщины правой и левой почек примерно одинаковые при росте ребенка 45–49 см ($19,2 \pm 1,2$ мм и $18,9 \pm 0,9$ мм соответственно). При ростовом диапазоне 70–79 см отмечено превалирование показателей левой почки над правой ($25,6 \pm 1,3$ мм и $24,1 \pm 1,2$ мм соответственно). При росте ребенка 90–99 см показатели толщины правой и левой почек вновь становятся практически одинаковыми.

Далее вплоть до подросткового периода (160–169 см) регистрировались большие размеры толщины левой почки по сравнению с правой почкой ($39,0 \pm 2,0$ мм и $36,7 \pm 1,9$ мм соответственно).

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Никитина Н. А., Старец Е. А., Калашникова Е. А., Галич С. Р., Сочинская Т. В. Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение и профилактика (часть 1) // Здоровье Ребенка. 2013. Т. 6, № 49. С. 107–111. doi: 10.22141/2224-0551.6.49.2013.84859.

2. Bekezin V. V., Kozlova E. U., Pleskachevskaya T. A., Borsukov A. V. Modern Possibilities of Kidney Ultrasound Diagnosis in Children // Modern Technologies in Medicine. 2017. Vol. 9, no. 2. P. 170–177. doi: 10.17691/stm2017.9.2.22.

3. Katarzyna A. Kowalczyk, Adrianna Majewski Analysis of surgical errors associated with anatomical variations clinically relevant in general surgery. Review of the literature // *Translational Research in Anatomy*. 2021. Vol. 23, P. 100107.
4. Сафина Е. В., Плотникова И. А., Зеленцова В. Л., Мышинская О. И. Анализ предикторов в развитии патологии почек у детей раннего возраста: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. 2023. Т. 22, № 1. С. 44–51.
5. Рзаев Э. И. Нормальные размеры почек у здоровых детей по данным УЗИ // *Якутский медицинский журнал*. 2010. № 2 (30). С. 14–15.
6. Павлова В. С., Крючко Д. С., Подуровская Ю. Л., Пекарева Н. А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018. Т. 6, № 2. С. 78–86.
7. Отабоев С. И., Шадманов А. К., Рахматиллаев Т. Б. Возрастные особенности эхопараметров длины почек и длины ворот почек у людей от 4 до 60 лет в норме / *Медицина: вызовы сегодняшнего дня: мат-лы II Международной научной конференции (декабрь 2013, Москва)*. Казань: Молодой ученый, 2013. Р. 40–42.
8. Аверьянова Н. И., Долотказина Е. В., Ширинкин А. В., Балуева Л. Г. Анализ частоты и характера врожденной патологии почек у детей по данным постнатального ультразвукового скрининга // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 6. С. 114.
9. Otiv A, Mehta K, Ali U, Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children // *Indian Pediatrics*. 2012. Vol. 49, no.7, P.533-536, doi:10.1007/s13312-012-0120-7.
10. Ezeofor S. N., Anyanwu G. E., Obikili E. N. Reference indices for evaluating kidney dimensions in children using anthropometric measurements // *SA Journal of Radiology*. 2020. Vol. 24, no. 1. P. a1882. doi: 10.4102/sajr.v24i1.1882.
11. Akhavan A., Brajtbord J. S., McLeod D. J., Kabarriti A. E., Rosenberg H. K., Stock J. A. Simple, Age-based Formula for Predicting Renal Length in Children // *Urology*. 2011. Vol. 78, то. 2, p. 405–410.

References

1. Nikitina N. A., Starets E. A., Kalashnikova E. A., Galich S. R., Sochinskaya T. V. Congenital anomalies of the number of kidneys: frequency, etiopathogenesis, prenatal diagnosis, clinical picture, physical development, diagnosis, treatment and prevention (part 1). *Zdorov'e rebenka = Child's Health*. 2013; 6 (49): 107–111. (In Russ.). doi: 10.22141/2224-0551.6.49.2013.84859.
2. Bekezin V. V., Kozlova E. U., Pleskachevskaya T. A., Borsukov A. V. Modern Possibilities of Kidney Ultrasound Diagnosis in Children. *Modern Technologies in Medicine*. 2017; 9 (2): 170-177. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2017.9.2.22.
3. Katarzyna A. Kowalczyk, Adrianna Majewski Analysis of surgical errors associated with anatomical variations clinically relevant in general surgery. Review of the literature. *Translational Research in Anatomy*. 2021; 23: 100–107.
4. Safina E. V., Plotnikova I. A., Zelentsova V. L., Myshinskaya O.I. Analysis of predictors in the development of kidney pathology in young children: cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of modern pediatrics*. 2023; 22(1): 44–51. (In Russ).
5. Rzaev E. I. Normal kidney sizes in healthy children according to ultrasound. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2010; 2 (30): 14–15. (In Russ).
6. Pavlova V. S., Kryuchko D. S., Podurovskaya Yu. L., Pekareva N. A. Congenital malformations of the kidneys and urinary tract: analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Neonatology: News. Opinions. Education*. 2018; 2 (20): 78–86. (In Russ)
7. Otaboev S. I., Shadmanov A. K., Rakhmatillaev T. B. Age-related features of echo parameters of the length of the kidneys and the length of the renal hilum in people from 4 to 60 years old in normal. *Materials of the II International Scientific Conference “Medicine: challenges of today”*. December 2013. Kazan: Publishing house Young Scientist; 2013: 40–42. (In Russ).
8. Averyanova N. I., Dolotkazina E. V., Shirinkin A. V., Balueva L. G. Analysis of the frequency and nature of congenital kidney pathology in children according to postnatal ultrasound screening. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniy = Modern problems of science and education*. 2017; (6): 114. (In Russ).
9. Otiv A., Mehta K., Ali U., Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children // *Indian Pediatrics*. 2012; 49 (7): 533-536. doi:10.1007/s13312-012-0120-7.
10. Ezeofor S. N., Anyanwu G. E., Obikili E. N. Reference indices for evaluating kidney dimensions in children using anthropometric measurements. // *SA Journal of Radiology*. 2020; 24: a1882. doi: 10.4102/sajr.v24i1.1882.
11. Akhavan A., Brajtbord J. S., McLeod D. J., Kabarriti A. E., Rosenberg H. K., Stock J. A. Simple, Age-based Formula for Predicting Renal Length in Children. *Urology*. 2011; 78 (2): 405-410.

Информация об авторах

Б.Т. Куртусунов, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail bagaagma@mail.ru.

И.А. Усманов, ассистент кафедры анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail bagaagma@mail.ru.

М.Н. Тризно, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: pakotm@yandex.ru.

Information about the authors

B.T. Kurtusunov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail bagaagma@mail.ru.

I.A. Usmanov, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail bagaagma@mail.ru.

M.N. Trizno, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: pakotm@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 12.12.2023; одобрена после рецензирования 15.12.2023; принята к публикации 18.12.2023.

The article was submitted 12.12.2023; approved after reviewing 15.12.2023; accepted for publication 18.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-053.32-007.21: 616.98: 578.825.12
doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-50-57

3.1.22. Инфекционные болезни
(медицинские науки)

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Оксана Вячеславовна Лебедева^{1,2}, Наиля Рафаильевна Пименова¹,
Елена Игоревна Каширская¹, Татьяна Алексеевна Бережнова³,
Элла Заурбековна Полянина¹, Татьяна Алмазовна Гасанова²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Клинический родильный дом имени Ю.А. Пасхаловой, Астрахань, Россия

³Областной перинатальный центр Александро-Мариинской больницы, Астрахань, Россия

Цитомегаловирусная инфекция новорожденных представляет собой одну из серьезных медико-социальных проблем неонатологии и зачастую является причиной инвалидизации и смертности детского населения. **Целью** работы стало исследование частоты развития и клинических особенностей цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 384 медицинских карт недоношенных детей со сроком гестации менее 32 недель. **Результаты.** Описаны варианты клинического течения заболевания, приведены результаты лабораторных исследований, а также применяемые методы терапии. Продемонстрированы клинические случаи с летальным исходом. Результаты исследования показали, что постнатальная форма заболевания встречалась в 3 раза чаще врожденной и зачастую протекала под «маской» другой тяжелой патологии, что затрудняло раннюю диагностику. Для своевременной постановки диагноза и лечения цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных рекомендуется регулярное обследование методом полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, новорожденные, недоношенность

Для цитирования: Лебедева О. В., Пименова Н. Р., Каширская Е. И., Бережнова Т. А., Полянина Э. З., Гасанова Т. А. Особенности цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 50–57. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-50-57.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**FEATURES OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION
IN SEVERELY PREMATURE NEWBORNS**

Oksana V. Lebedeva^{1,2}, Nailya R. Pimenova¹,
Elena I. Kashirskaya¹, Tat'yana A. Berezhnova³,
Ella Z. Polyanina¹, Tat'yana A. Gasanova²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Clinical Maternity Hospital named after Yu.A. Paskhalova, Astrakhan, Russia

³Regional Perinatal Center of the Alexander-Mariinsky Hospital, Astrakhan, Russia

Cytomegalovirus infection of newborns is one of the serious medical and social problems of neonatology and is often the cause of disability and mortality of the child population. **The purpose** of the work was to study the incidence and clinical characteristics of cytomegalovirus infection in very premature newborns.

* © Лебедева О. В., Пименова Н. Р., Каширская Е. И.,
Бережнова Т. А., Полянина Э. З., Гасанова Т. А., 2023

Materials and methods. Data from 384 medical records of premature infants with a gestational age of less than 32 weeks were analyzed. **Results.** The variants of the clinical course of the disease are described, the results of laboratory studies are presented, as well as the methods of therapy used. Clinical cases with fatal outcome demonstrated. The results of the study showed that the postnatal form of the disease was 3 times more common than congenital and often occurred under the “mask” of another severe pathology, which made early diagnosis difficult. For timely diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in severely premature newborns, regular polymerase chain reaction examination is recommended.

Keywords: cytomegalovirus infection, newborns, prematurity

For citation: Lebedeva O. V., Pimenova N. R., Kashirskaya E. I., Berezhnova T. A., Polyanina E. Z., Gasanova T. A. Features of cytomegalovirus infection in severely premature newborns. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 50–57. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-50-57. (In Russ.).

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является ведущей инфекционной патологией недоношенных новорожденных, которая нередко проявляется тяжелыми поражениями различных органов и систем и приводит к формированию таких отдаленных последствий, как задержка психомоторного развития, нейрокогнитивные расстройства, снижение или потеря слуха и зрения [1, 2, 3].

История изучения ЦМВИ уходит в 1881 г., когда немецкий патологоанатом Хьюго Рибберт обнаружил необычные крупные клетки с ядерными включениями в почечных канальцах у мертворожденного ребенка [4]. Однако сам вирус цитомегалии был выделен только в 1956 г. Маргарет Смит [5]. В России первое описание ЦМВИ принадлежит исследователю Ф.И. Ершову, который выделил вирус из слюны, молока и мочи кормящей женщины [6, 7]. В последующем были проведены многочисленные исследования по изучению структуры вируса цитомегалии, патогенетических и клинических аспектов заболевания, особенностей диагностики и лечения [8–11].

В настоящее время ЦМВИ представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как зачастую является причиной инвалидизации и летальности в детском возрасте. В последние годы частота ЦМВИ возрастает и варьирует у новорожденных от 0,3 до 3 % [12]. Известно, что от 50 до 80 % женщин детородного возраста являются серопозитивными к цитомегаловирусу [11, 13, 14, 15]. В случае внутриутробной инфекции, которая развивается в первые 3 недели после рождения, вирус передается плоду трансплацентарно, а также в момент родов при контакте с инфицированными выделениями половых путей матери [1, 10, 17]. Постнатальная ЦМВИ манифестирует после 3 недели жизни, при этом вирус передается ребенку через грудное молоко или компоненты донорской крови [13, 18, 19, 20].

Сегодня достоверные статистические данные, касающиеся распространенности постнатальной ЦМВИ у глубоко недоношенных новорожденных, отсутствуют. Вместе с этим установлено, что у 76–94 % серопозитивных женщин после родов происходит активация выделения вируса в грудных протоках. Цитомегаловирус может выделяться с грудным молоком до 12 недели лактации [2, 17, 19, 20, 21]. По мнению J.S. Remington с соавторами, вероятность постнатального заражения ребенка при грудном вскармливании может достигать 40–70 % [22]. При этом риск передачи вируса через грудное молоко значительно выше у недоношенных, чем у детей, родившихся в срок [18, 19]. Не менее опасным является постнатальное инфицирование новорожденного при переливании компонентов крови от серопозитивного донора.

Клиническая симптоматика врожденной ЦМВИ достаточно хорошо изучена и представлена симптомами TORCH-комплекса. Наиболее частыми симптомами манифестной формы заболевания являются низкая масса тела при рождении, гемолитическая желтуха, гепатоспленомегалия, петехиальная сыпь, симптомы поражения печени и нервной системы [17]. В работе О.К. Кирилочева с соавторами изучены клинические проявления TORCH-синдрома в зависимости от массы тела при рождении. Авторами установлено, что у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела достоверно чаще, чем у детей с низкой массой тела встречались гидроцефалия и интерстициальная пневмония. У доношенных новорожденных чаще наблюдались гемолитическая анемия, кальцификаты в головном мозге и врожденные пороки сердца. Следует также отметить, что большинство случаев врожденной ЦМВИ протекают малосимптомно или субклинически, что, однако, не исключает развития отдаленных нейросенсорных и когнитивных нарушений [23].

Постнатальная ЦМВИ у новорожденных также может протекать в латентной и субклинической формах, которые не имеют четкой клинической симптоматики и зачастую диагностируются только на основании лабораторных тестов. При тяжелых генерализованных формах заболевание носит

полиорганый характер и нередко напоминает сепсис. Описаны также летальные исходы постнатальной цитомегалии у недоношенных новорожденных [1, 24].

Большой практический интерес представляют вопросы профилактики как врожденной, так и постнатальной ЦМВИ. Сегодня можно утверждать, что данная инфекция малоуправляема и методов эффективной защиты плода и новорожденного не существует. К наиболее эффективным и простым методам профилактики врожденной ЦМВИ можно отнести определение иммунологического статуса беременных с целью раннего выявления серонегативных женщин, составляющих основную группу риска по внутриутробному инфицированию плода, и проведение в данной категории беременных санитарно-просветительской работы. Так, по данным опросов, о существовании врожденной цитомегалии слышали только от 13 до 22 % беременных. Считается, что основной резервуар и источник инфекции – это дети раннего возраста, в связи с чем серонегативным по ЦМВИ беременным следует рекомендовать достаточно простые правила: мыть руки с мылом в течение 15–20 с после кормления ребенка, контакта с подгузниками, носовыми выделениями, слюной, избегать совместного использования посуды, зубной щетки, еды, поцелуев в области рта [17].

Проблеме постнатального инфицирования ЦМВИ у глубоко недоношенных новорожденных посвящено достаточно большое количество публикаций. Однако однозначного ответа в контексте «вреда и пользы» пастеризации грудного молока как основного метода профилактики постнатального инфицирования авторы не дают [13, 15, 18, 20, 21]. Большая часть исследователей склонна считать, что рутинная классическая пастеризация грудного молока серопозитивных матерей нецелесообразна, поскольку инактивация «полезных» биологически активных веществ представляет еще большие риски для глубоко недоношенных новорожденных по сравнению с риском постнатального заражения. Альтернативой может стать метод быстрой или мягкой пастеризации грудного молока серопозитивных матерей определенных категорий новорожденных [11, 15, 21]. В таком же аспекте обсуждаются и вопросы этиотропной терапии как врожденной, так и приобретенной ЦМВИ. Большинство авторов сходятся во мнении, что назначение противовирусных препаратов, обладающих серьезными токсическими эффектами, показано только при тяжелых манифестных формах, а также при наличии симптомов поражения центральной нервной системы [1, 10, 11, 25, 26], то есть по жизненным показаниям или в случаях высокого риска отдаленных неврологических и нейросенсорных нарушений.

Таким образом, несмотря на большое количество научных работ, посвященных ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста, остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения и уточнения. Большинство публикаций посвящено врожденной форме заболевания. Проблема же постнатальной ЦМВИ у недоношенных новорожденных остается недостаточно изученной как в части эпидемиологии, так и в вопросах, касающихся клинического течения и профилактики заболевания.

Цель исследования: изучить частоту развития и клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные 384 медицинских карт недоношенных детей со сроком гестации менее 32 недель, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в 2020–2022 гг.

Определение ДНК цитомегаловируса проводилось в крови и моче методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обследование осуществлялось на первой неделе жизни, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 недели.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты наблюдения показали, что ЦМВИ была диагностирована у 16 из 384 детей, что составило 4,2 %. Диагноз был верифицирован в возрасте от 2 до 69 дней жизни. Все дети родились недоношенными с гестационным возрастом от 25 до 32 недель. Масса тела при рождении составляла от 660 до 2 200 г, при этом 10 новорожденных родились с экстремально низкой массой тела, 4 ребенка имели очень низкую массу тела при рождении и 2 ребенка появились на свет с массой тела более 1 500 г. В большинстве случаев (62 %) роды прошли путем операции кесарево сечение. Все дети были рождены от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. При этом большинство женщин (61 %) имели воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, у 8 женщин в анамнезе отмечались такие репродуктивные проблемы, как бесплодие, неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши. В 3 случаях беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения. Течение беременности чаще всего осложнялось угрозой прерывания (69 %).

Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар составила на 1 минуте $5,3 \pm 1,4$ балла, на 5 минуте – $6,3 \pm 0,8$ балла.

У всех новорожденных отмечалась манифестная форма заболевания.

Врожденная форма ЦМВИ была диагностирована у 4 из 16 детей, что составило 1 % среди всех глубоко недоношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Заболевание протекало в одном случае в виде тяжелой интерстициальной пневмонии, в другом – в виде кардита с нарушениями ритма по типу экстрасистолии и снижением сократительной способности миокарда по данным эхокардиографии.

У двух новорожденных заболевание закончилось летально. При этом в одном случае у ребенка, рожденного на 30 неделе гестации, массой тела 800 г с рождения имелись признаки TORCH-синдрома (тяжелая задержка внутриутробного развития, стигмы дизэмбриогенеза, увеличение размеров печени и селезенки). С первых минут жизни отмечались тяжелые респираторные нарушения, потребовавшие проведения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких. При обследовании выявлены анемия, лейкопения, тромбоцитопения, смешанная гипербилирубинемия. Диагноз врожденной ЦМВИ был верифицирован на 7 сутки жизни, тогда же по «жизненным показаниям» была начата этиотропная терапия противовирусным препаратом ганцикловир в дозе 6 мг/кг/сутки внутривенно. Однако, несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 17 сутки жизни наступил летальный исход. Результаты патологоанатомического исследования свидетельствовали о генерализованной ЦМВИ с поражением легких, почек, головного мозга. Были выявлены цитомегаловирусный сиалоаденит, узелковые инфильтраты и цитомегалы в канальцах почек, интерстициальные изменения в легких и диссеминированные очаги воспаления в головном мозге.

Во втором случае по данным патологоанатомического исследования причиной летального исхода на 4 сутки жизни ребенка, рожденного на 32 неделе гестации с весом 1 820 г, стала генерализованная бактериальная внутриамниотическая инфекция, протекавшая с двусторонней диффузной фибринозно-лейкоцитарной пневмонией и менингоэнцефалитом. ДНК цитомегаловируса была обнаружена в крови ребенка на 2 сутки жизни. Вероятно, внутриутробное инфицирование ЦМВИ могло стать причиной иммунодефицитного состояния, которое, в свою очередь, сыграло определенную роль в татогенезе и исходе бактериальной инфекции. Известно, что иммунодепрессивные свойства самого вируса обусловлены способностью индуцировать угнетение иммунологических реакций в результате снижения Т-хелперов, естественных киллеров, макрофагов, продукции антител, интерферонов [11].

Обсуждая особенности клинического течения ЦМВИ, следует еще раз подчеркнуть тропность вируса ко многим тканям, склонность к мультисистемному поражению. При генерализованном течении заболевания внутриутробно развивается манифестная воспалительная реакция с множественным поражением органов и систем (гепатит, менингоэнцефалит, кардит, пневмония) с высокой вероятностью летального исхода, даже при своевременно начатой терапии. Большую сложность клинической прижизненной диагностики ЦМВИ у глубоко недоношенных новорожденных составляют случаи врожденной пневмонии, протекающей под «маской» тяжелого респираторного дистресс-синдрома. У выживших новорожденных в половине случаев регистрируются поздние осложнения в виде тяжелых нейросенсорных нарушений и умственной отсталости.

По данным представленного исследования постнатальная ЦМВИ наблюдалась в 3 раза чаще и была диагностирована у 12 детей, что составило 3,1 % среди всех глубоко недоношенных новорожденных, находившихся в ОРИТ. Все дети были рождены с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Диагноз верифицирован в возрасте от 27 до 69 дней жизни. Все новорожденные вскармливались нативным грудным молоком, большинству из них проводились неоднократные гемотрансфузии. ЦМВИ протекала в виде пневмонии у 3 новорожденных, у 3 детей, помимо поражения легких, имелись признаки гепатита, в 1 случае отмечалось сочетание пневмонии и кардита, у 1 ребенка отмечалось изолированное поражение печени, в 1 случае заболевание протекало в виде гастроэнтероколита. У 3 детей имелись признаки генерализованной инфекции с поражением легких, печени, кишечника и головного мозга. По данным лабораторного обследования, у всех детей отмечались признаки анемии тяжелой степени, которая требовала проведения гемотрансфузии. Характерными гематологическими изменениями также были тромбоцитопения (10 детей) и лейкопения (9 детей). У 11 детей зафиксирована гипербилирубинемия.

После постановки диагноза всем детям по жизненным показаниям назначали противовирусную терапию ганцикловиром в дозировке 6 мг/кг/сутки внутривенно в течение 3 недель, с последующим переходом на валганцикловир в случаях, если при повторном обследовании методом ПЦР в крови или моче пациентов сохранялась ДНК возбудителя. Дополнительно назначали специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин НеоЦитотект в дозировке 1 мл/кг каждые 48 ч от 3 до 6 введений. Критерием отмены противовирусной терапии было клиническое улучшение состояния и отсутствие

ДНК ЦМВИ в крови или моче. Случаев летального исхода постнатальной ЦМВИ не отмечалось.

Учитывая, что на сегодняшний день выхаживание новорожденных с крайней степенью незрелости вошло в рутинную практику, можно предположить, что случаи постнатальной ЦМВИ станут предметом для большей озабоченности и внимания. Глубокая недоношенность и незрелость органов и систем, в том числе и иммунной системы, вносит существенный вклад в развитие и исход заболевания. Известно, что защита новорожденного от заболевания обусловлена трансплацентарной передачей противоцитомегаловирусных иммуноглобулинов класса G. Однако ребенок, рожденный до 28 недели гестации, когда трансплацентарный перенос материнских антител практически отсутствует, является наиболее уязвимым и восприимчивым к заражению постнатально [11, 13, 25]. Клиническая симптоматика у данной категории детей характеризуется многоликостью и неспецифичностью, часто протекает с коморбидным поражением легких, в ряде случаев напоминает сепсис, что затрудняет дифференциальную диагностику.

По данным представленного исследования, преобладание тяжелых респираторных нарушений, обусловленных незрелостью легких и дефицитом сурфактанта, а также бактериальной инфекцией, затрудняло диагностику интерстициальной цитомегаловирусной пневмонии. С другой стороны, присоединение постнатальной цитомегаловирусной пневмонии значительно ухудшало респираторный статус у детей с бронхолегочной дисплазией, что требовало уточнения причины ухудшения состояния ребенка и пересмотра проводимой терапии. В одном случае заболевание протекало под «маской» некротизирующего энтероколита с симптомами непереносимости энтерального питания. Данный факт еще раз указывает на необходимость регулярного лабораторного обследования глубоко недоношенных новорожденных на этапе ОРИТ с целью своевременной верификации диагноза и назначения этиотропной терапии. Лабораторные проявления постнатальной ЦМВИ в большинстве случаев характеризовались панцитопеническим синдромом, что в целом характерно как для врожденной, так и постнатальной ЦМВИ. Смешанная гипербилирубинемия в сочетании с гепатолиенальным синдромом свидетельствовали о различных вариантах повреждения печени. При этом могут наблюдаться различные по структуре и функции изменения в гепатобилиарной системе. Эта неспецифичность может свидетельствовать о различных стадиях одного того же процесса. Клиническая симптоматика при этом отражает нарушение той или иной функции печени – экскреторной, белково-синтетической с развитием коагулопатии [11]. По данным исследования, у всех новорожденных с постнатально диагностированной ЦМВИ имелись нарушения экскреторной функции печени и развитие внутриспеченочного холестаза.

Резюмируя вышеизложенное в отношении эпидемиологии и клинических особенностей ЦМВИ у глубоко недоношенных новорожденных, можно сделать вывод, что частота постнатальной ЦМВИ будет расти с увеличением количества выживших глубоко недоношенных новорожденных. Клиническая диагностика ЦМВИ в данной группе пациентов крайне сложна и невозможна без своевременного лабораторного подтверждения.

Заключение. Недоношенные дети представляют собой группу высокого риска по цитомегаловирусной инфекции. Частота постнатальной цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных значительно выше внутриутробной, как правило, она протекает в тяжелой манифестной форме, с сепсис-синдромом, поражением легких, печени, желудочно-кишечного тракта, сердца и головного мозга. Учитывая высокую вероятность постнатального инфицирования, для своевременной диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, рекомендуется регулярное обследование методом полимеразной цепной реакции. Дальнейшее изучение цитомегаловирусной инфекции у глубоко недоношенных детей является необходимым в части разработки возможных профилактических мероприятий для снижения риска заражения.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Холоднова Н. В., Мазанкова Л. Н., Вольтер А. А., Турина И. Е. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции : диагностика, лечение и профилактика // *Детские инфекции*. 2019. Т. 18, № 4. С. 56–63. doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63.
2. Кистенева Л. Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // *Детские инфекции*. 2013. Т. 12, № 3. С. 44–47. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-3-44-47.
3. Bartlett A. W., McMullan B., Rawlinson W. D., Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review // *Review in medical virology*. 2017. Vol. 27, no. 5. P. 10. doi: 10.1002/rmv.1938.
4. Вартанян Р. В. Проблемы цитомегаловирусной инфекции // *Природа*. 2003. № 4. С. 54–59.
5. Reddehase M. J. Margaret Gladys Smith, mother of cytomegalovirus : 60th anniversary of cytomegalovirus isolation // *Medical Microbiology and Immunology*. 2015. Vol. 204. P. 239–241. doi: 10.1007/s00430-015-0416-z.
6. Смирнова А. И., Россихина Е. В. Цитомегаловирус – возбудитель оппортунистических инфекций // *Вятский медицинский вестник*. 2011. № 1. С. 36–44.
7. Ершов Ф. И., Касьянов Н. В. Цитомегаловирусная инфекция. Современные представления об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии // *Инфекция и антимикробная терапия*. 2002. № 4. С. 116–119.
8. Долгих Т. И., Долматов В. З., Гашина Е. А. Эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2004. № 5. С. 26–30.
9. Plosa E. J., Esbenshade J. C., Paige Fuller M., Weitkamp J. H. Cytomegalovirus infection // *Pediatrics in review*. 2012. Vol. 33, no. 4. P. 156–163. doi: 10.1542/pir.33-4-156.
10. Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Потехина Т. В., Гурская А. С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни : варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи) // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 2. С. 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873.
11. Кирилочев О. К., Кибирова А. И., Каширская Е. И. Современное состояние проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных // *Астраханский медицинский журнал*. 2015. Т. 10, № 2. С. 6–17.
12. Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Цитомегаловирусная инфекция у детей // *Детские инфекции*. 2016. № 1. С. 39–44.
13. Kadambari. S., Whittaker E., Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? // *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal*. 2020. Vol. 105, no. 3. P. 334–339. doi: 10.1136/archdischild-2019-317650.
14. Jeon J., Victor M., Adler S. P., Arwady A., Demmler G., Fowler K., Goldfarb J., Keyserling H., Massoudi M., Richards K., Staras S. A., Cannon M. J. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2006. no. 2. P. 1–7. doi:10.1155/idog/2006/80383.
15. Bapistella S., Hamprecht K., Thomas W., Speer C., Dietz K., Maschmann J., Poets C. F., Goelz R. Efficacy and feasibility of CMV short time inactivation of breast milk in neonatal intensive care units // *Monatsschr. Kinderheilkd*. 2015. Vol. 163, no. 1. P. 16.
16. Mussi-Pinhata M. M., Yamamoto A. Y. Natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seropositive populations // *Journal of infection diseases*. 2020. Vol. 221. P. 15–22. doi: 10.1093/infdis/jiz443.
17. Карпова А. Л., Нароган М. В., Карпов Н. Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 1. С. 10–18. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18.
18. Meier J., Lienicke U., Tschirch E. Human Cytomegalovirus Reactivation during Lactation and Mother-to-Child Transmission in Preterm Infants // *Journal of Clinical Microbiology*. 2005. Vol. 43, no. 3. P. 1318–1324. doi: 10.1128/JCM.43.3.1318-1324.2005.
19. Hamprecht K., Maschmann J., Vochem M., Dietz K., Speer C. P., Jahn G. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding // *Lancet*. 2001. no. 357. P. 513–518.
20. Bardanzellu F., Fanos V., Reali A. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection : certainties, doubts and perspectives // *Current pediatrics reviews*. 2019. Vol. 15, no. 1. P. 30–41. doi: 10.2174/1573396315666181126105812.
21. Вайнштейн Н. П., Британишская Е. А., Митина Ю. Ю., Матвеева Т. В., Саркисян Е. А. Роль цитомегаловирусной инфекции в поражении желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста // *Неонатология : новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6, № 4. С. 70–85. doi: 10.24411/2308-2402-2018-14008.
22. Remington J. S., Klein J. O. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Saunders, 2001. 1507 p.
23. Кирилочев О. К., Сергиенко Д. Ф., Кибирова А. И. Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66, № 1. С. 66–72. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72.

24. Адиева А. А., Нисевич Л. Л., Гаджиева З. С., Цибизов А. С., Климова Р. Р., Талалаев А. Г., Куш А. А. Выявление маркеров вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорожденных // *Детские инфекции*. 2009. № 3. С. 16–22.

25. Coclite E., Di Natale C., Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection // *Journal of maternal – fetal and neonatal medicine*. 2013. Vol 26, no. 7. P. 1667–1675. doi: 10.3109/14767058.2013.794207.

26. Петрова Г. В., Шахгильдян В. И., Чистозвонова Е. А., Пугачева Т. А., Туркот Н. В., Егорова М. В., Саутенко О. Ю., Асташева И. Б., Романова О. В., Костычева Н. В., Григорьева Т. Э., Кулагина М. Г. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции // *Детские инфекции*. 2016. № 2. Р. 61–68. doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-61-68.

References

1. Kholodnova N. V., Mazankova L. N., Volter A. A., Turina I. E. Modern view on the problem of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention. *Detskie infektsii = Childhood infections*. 2019; 18 (4): 56–63. doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63. (In Russ.).

2. Kisteneva L. B. The role of cytomegalovirus infection in the formation of perinatal pathology // *Detskie infektsii = Childhood infections*. 2013; 12 (3): 44–47. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-3-44-47. (In Russ.).

3. Bartlett A. W., McMullan B., Rawlinson W. D., Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Review in medical virology*. 2017; 27 (5): 10. doi: 10.1002/rmv.1938.

4. Vartanyan R. V. Problems of cytomegalovirus infection. *Priroda = Nature*. 2003; (4): 54–59. (In Russ.).

5. Reddehase M. J. Margaret Gladys Smith, mother of cytomegalovirus: 60th anniversary of cytomegalovirus isolation. *Medical Microbiology and Immunology*. 2015; 204: 239–241. doi: 10.1007/s00430-015-0416-z.

6. Smirnova A. I., Rossikhina E. V. Cytomegalovirus is the causative agent of opportunistic infections. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*. 2011; (1): 36–44. (In Russ.).

7. Ershov F. I., Kas'yanov N. V. Cytomegalovirus infection. Modern ideas about epidemiology, clinic, diagnostics and therapy. *Infektsiya i antimikrobnaya terapiya = Infection and antimicrobial therapy*. 2002; (4): 116–119. (In Russ.).

8. Dolgikh T. I., Dolmatov V. Z., Gashina E. A. Epidemiological aspects of cytomegalovirus infection in children of the first year of life. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2004; (5): 26–30. (In Russ.).

9. Plosa E. J., Esbenshade J. C., Paige Fuller M., Weitkamp J. H. Cytomegalovirus infection. *Pediatrics in review*. 2012; 33 (4): 156–163. doi: 10.1542/pir.33-4-156.

10. Belyaeva I. A., Bombardirova E. P., Potekhina T. V., Gurskaya A. S. Cytomegalovirus infection in children of the first months of life: course options, modern approaches to therapy (clinical cases). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018; 15 (2): 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873. (In Russ.).

11. Kirilochev O. K., Kibirova A. I., Kashirskaya E. I. The current state of the problem of cytomegalovirus infection in newborns. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2015; 10 (2): 6–17. (In Russ.).

12. Kochkina S. S., Sitnikova E. P. Cytomegalovirus infection in children. *Detskie infektsii = Childhood infections*. 2016; (1): 39–44. (In Russ.).

13. Kadambari. S., Whittaker E., Lyall N. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal*. 2020; 105 (3): 334–339. doi: 10.1136/archdischild-2019-317650.

14. Jeon J., Victor M., Adler S. P., Arwady A., Demmler G., Fowler K., Goldfarb J., Keyserling H., Massoudi M., Richards K., Staras S. A., Cannon M. J. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2006; (2): 1–7. doi:10.1155/ido/2006/80383.

15. Bapistella S., Hamprecht K., Thomas W., Speer C., Dietz K., Maschmann J., Poets C. F., Goelz R. Efficacy and feasibility of CMV short time inactivation of breast milk in neonatal intensive care units. *Monatsschr. Kinderheilkd*. 2015; 63 (1): 16.

16. Mussi-Pinhata M. M., Yamamoto A. Y. Natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seropositive populations. *Journal of infection diseases*. 2020; 221: 15–22. doi: 10.1093/infdis/jiz443.

17. Karpova A. L., Narogan M. V., Karpov N. Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, prevention. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62 (1): 10-18. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18. (In Russ.).

18. Meier J., Lienicke U., Tschirch E. Human Cytomegalovirus Reactivation during Lactation and Mother-to-Child Transmission in Preterm Infants. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43 (3): 1318–1324. doi: 10.1128/JCM.43.3.1318-1324.2005.

19. Hamprecht K., Maschmann J., Vochem M., Dietz K., Speer C. P., Jahn G. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001; (57): 513–518.

20. Bardanzellu F., Fanos V., Reali A. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection: certainties, doubt and perspectives. *Current pediatrics reviews*. 2019; 15 (1): 30-41. doi: 10.2174/1573396315666181126105812.

21. Vaynshteyn N. P., Britanishskaya E. A., Mitina Yu. Yu., Matveeva T. V., Sarkisyan E. A. The role of cytomegalovirus infection in the defeat of the gastrointestinal tract in newborns and young children. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = Neonatology: news, opinions, training. 2018; 6 (4): 70–85. doi: 10.24411/2308-2402-2018-14008. (In Russ.).
22. Remington J. S., Klein J. O. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Saunders, 2001. 1507 p.
23. Kirilochev O. K., Sergienko D. F., Kibirova A. I. Clinical features of TORCH syndrome in congenital cytomegalovirus infection in newborns, depending on body weight at birth. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021; 66 (1): 66–72. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72. (In Russ.).
24. Adieva A. A., Nisevich L. L., Gadzhieva Z. S., Tsibizov A. S., Klimova R. R., Talalaev A. G., Kushch. A. A. Identification of markers of herpes simplex virus and cytomegalovirus in autopsy materials of fetuses and deceased newborns. *Detskie infektsii* = Childhood infections. 2009; (3): 16–22. (In Russ.).
25. Coclite E., Di Natale C., Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *Journal of maternal – fetal and neonatal medicine*. 2013; 26 (7): 1667–1675. doi: 10.3109/14767058.2013.794207.
26. Petrova G. V., Shakhgil'dyan V. I., Chistozvonova E. A., Pugacheva T. A., Turkot N. V., Egorova M. V., Sautenko O. Yu., Astasheva I. B., Romanova O. V., Kostycheva N. V., Grigor'eva T. E., Kulagina M. G. Experience in the use of antiviral therapy of congenital generalized cytomegalovirus infection. *Detskie infektsii* = Childhood infections. 2016; (2): 61–68. doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-61-68. (In Russ.).

Информация об авторах

О.В. Лебедева, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; заместитель главного врача, Клинический родильный дом имени Ю.А. Пасхаловой, Астрахань, Россия, e-mail; lebedevadoc@gmail.com.

Н.Р. Пименова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: pimenova.nellya@yandex.ru.

Е.И. Каширская, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; Астрахань, Россия, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Т.А. Березнова, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2, Областной перинатальный центр Александрo-Мариинской больницы, Астрахань, Россия, e-mail: aksusscomp@mail.ru.

Э.З. Полянина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: polyanina.ez@mail.ru.

Т.А. Гасанова, врач-неонатолог отделения новорожденных, Клинический родильный дом имени Ю.А. Пасхаловой, Астрахань, Россия, e-mail: gta_1095@mail.ru.

Information about the authors

O.V. Lebedeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University; Deputy Chief Physician, Clinical Maternity Hospital named after Yu.A. Paskhalova, Astrakhan, Russia, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

N.R. Pimenova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: pimenova.nellya@yandex.ru.

E.I. Kashirskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University; Astrakhan, Russia, e-mail: kmn2001@mail.ru.

T.A. Berezhnova, Head of the Intensive Care Unit No. 2, Regional Perinatal Center of the Alexander-Mariinsky Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: aksusscomp@mail.ru.

E.Z. Polyanina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: polyanina.ez@mail.ru.

T.A. Gasanova, neonatologist of the Neonatal Department, Clinical Maternity Hospital named after Yu.A. Paskhalova, Astrakhan, Russia, e-mail: gta_1095@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 20.06.2023; одобрена после рецензирования 23.10.2023; принята к публикации 06.12.2023.

The article was submitted 20.06.2023; approved after reviewing 23.10.2023; accepted for publication 06.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК [591.147.1+612.086.2]:613.29+616.718.5-089.849
doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-58-66

3.3.1. Анатомия человека
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ 60-ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА
И НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ
НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС**

*Виталий Николаевич Морозов¹, Владислав Игоревич Лузин²

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

²Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск, Россия

Аннотация. Цель: изучить гистологическое строение и гистоморфометрические параметры щитовидной железы у крыс в период после завершения 60-суточного введения тартразина и создания сквозного дефекта в большеберцовых костях. **Материалы и методы исследования.** 150 белых крыс-самцов были распределены на 5 групп: группы Т1 и Т2 – 60-дневное воздействие тартразина в дозировке 750 и 1 500 мг/кг; группа К+Д – 60-дневное введение 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида и нанесение дефекта в большеберцовых костях; группы Т1+Д и Т2+Д – 60-дневное воздействие тартразина в дозировке 750 и 1 500 мг/кг и нанесение дефекта в большеберцовых костях. Гистологическое строение и гистоморфометрические параметры щитовидной железы изучали на 3, 10, 15, 24 и 45 сутки. **Результаты исследования.** В группах Т1+Д и Т2+Д с 3 по 15 сутки в центре железы выявляли преимущественно фолликулы небольших размеров, стенку которых выстилали клетки кубической формы, а в некоторых из них – плоской или призматической формы. Многие тироциты имели вакуолизированную цитоплазму и интенсивно окрашенное ядро. Неоднородный коллоид частично заполнял полость фолликулов или практически отсутствовал, определялось малоокровие капилляров между ними. Единично выявляли участки паренхимы органа со значительным скоплением лимфоцитов. Гистоморфометрическое исследование показало снижение внутреннего диаметра фолликулов, просвет-эпителиальный индекс и ядерно-цитоплазматического отношения и увеличение высоты фолликулярного эпителия и площади цитоплазмы фолликулярных клеток. **Вывод.** 60-суточное введение крысам тартразина и искусственное травматическое повреждение кости приводит к более выраженным изменениям гистологической картины и морфометрических данных щитовидной железы по сравнению с данными групп контроля. Интенсивность и продолжительность изменений носит дозозависимый характер: в группе Т1+Д большинство качественных и количественных изменений нивелируется к 45 суткам, а в группе Т2+Д многие из них остаются, и адаптация органа к ним не наступает.

Ключевые слова: тироциты, тартразин, травма, гистоморфометрия

Для цитирования: Морозов В. Н., Лузин В. И. Влияние 60-ти дневного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение и морфометрические параметры щитовидной железы крыс // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 58–66. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-58-66.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**INFLUENCE OF 60-DAY ADMINISTRATION OF TARTRAZINE AND INFLECTION OF
A DEFECT IN THE TIBIA ON THE HISTOLOGICAL STRUCTURE
AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE RAT'S THYROID GLAND**

* © Морозов В.Н., Лузин В.И., 2023

Vitaliy N. Morozov¹, Vladislav I. Luzin²

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

²Sent Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

Abstract. Aim: to study the histological structure and histomorphometric parameters of the thyroid gland in rats in the period after the completion of the 60-day administration of tartrazine and the creation of a through defect in the tibiae. **Material and methods.** One hundred and fifty white male rats were divided into five groups: groups T1 and T2 - 60 days of exposure to tartrazine at a dosage of 750 and 1500 mg/kg; group K+D – 60-day administration of saline solution and infliction of a defect in the tibiae; groups T1+D and T2+D – 60-day exposure to tartrazine at a dosage of 750 and 1500 mg/kg and causing a defect in the tibia. The histological structure and histomorphometric parameters of the thyroid gland were studied on days 3, 10, 15, 24 and 45. **Results.** In the T1+D and T2+D groups, mainly small follicles, lined with cuboidal shaped cells, and in some of them - a flat or columnar shaped cells were detected in the center of the gland from days 3 to 15. Many thyrocytes had a vacuolated cytoplasm and an intensely stained nucleus. The heterogeneous colloid partially filled or was practically absent in the follicles cavity, anemia of the capillaries between them was determined. Singly areas of the organ parenchyma with a significant accumulation of lymphocytes were detected. Histomorphometric study showed a decrease in the internal diameter of the follicles, lumen-epithelial index and nucleo-cytoplasmic ratio and the raise in the height of the follicular epithelium and the area of the cytoplasm of follicular cells. **Conclusion.** Sixty-day administration of tartrazine to rats and artificial traumatic bone injury leads, in comparison with the data of control groups, to a more pronounced change in the histological picture and morphometric data of the thyroid gland. The intensity and duration of changes are dose-dependent: in the T1+D group, most of the qualitative and quantitative changes are smoothed out by 45 days, and in the T2+D group, many of them remain, and the body does not adapt to them.

Key words: thyrocytes, tartrazine, trauma, histomorphometry.

For citation: Morozov V. N., Luzin V. I. Influence of 60-day administration of tartrazine and infliction of a defect in the tibia on the histological structure and morphometric parameters of the rat's thyroid gland. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 58–66. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-58-66. (In Russ.).

Введение. Сегодня для предотвращения порчи продуктов, продления срока хранения, улучшения их вкуса, аромата и внешнего вида широко применяются пищевые добавки. В их число входят пищевые красители, которые улучшают цветовые характеристики выходного продукта, повышая его внешнюю привлекательность и спрос со стороны покупателей. Наиболее широко в пищевой и фармацевтической промышленности используются азокрасители из-за их цветостойкости и низкой стоимости. Их представитель тартразин (E102) придает продуктам питания, напиткам, лекарственным формам выраженный стойкий, насыщенный желтый и оранжевый цвет [1]. В последнее время интерес к данной пищевой добавке постоянно подогревается информацией, в которой описывается все больше побочных эффектов, выявляемых при ее изучении. Оксидативный стресс, вызываемый введением тартразина, приводит к развитию гепато- и нефротоксичности, нейротоксичности, а также к изменениям ядер эпителиальных клеток и форменных элементов крови [2, 3]. Кроме того, у детей и подростков выявлены симптомы гиперактивности и дефицита внимания, а также ускоренного полового созревания [4].

В более ранней публикации установлено, что 60-суточное введение тартразина вызывает ультрамикроскопические изменения в строении фолликулярных клеток щитовидной железы у крыс. Совокупность подобных изменений свидетельствует об их гипофункции [5], но информации о совместном влиянии длительного введения этой пищевой добавки и экспериментально смоделированной травмы кости в данных условиях нет.

Цель: изучить гистологическое строение и гистоморфометрические параметры щитовидной железы в период после завершения 60-суточного введения тартразина и искусственно созданного сквозного дефекта в большеберцовых костях.

Материалы и методы исследования. Из 150 белых половозрелых крыс-самцов массой 200–210 г были сформированы 5 групп по 30 особей каждая (табл. 1).

Таблица 1. Распределение лабораторных животных на группы
Table 1. Distribution of laboratory animals into groups

Название группы	Воздействие
Группа T1	Внутрижелудочное введение 1 мл раствора тартразина (производитель «Roha Dyechem Pvt Ltd», Индия) из расчета 750 мг/кг/массы тела ежедневно (60 суток)
Группа T2	В аналогичных условиях введение эквивалентного объема тартразина из расчета 1 500 мг/кг
Группа К+Д	Внутрижелудочное введение 1 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида ежедневно (60 суток). Далее стоматологическим бором в месте соединения проксимального конца и тела большеберцовых костей создавали сквозной округлый дефект [6]
Группа T1+Д	В условиях группы К+Д вводили 1 мл раствора тартразина из расчета 750 мг/кг массы тела вместо физиологического раствора
Группа T2+Д	В данной группе доза тартразина увеличена до 1 500 мг/кг массы тела

Содержание животных и манипуляции над ними проводили в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленными Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [7]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол № 2 от 25.03.2022 г. На 3, 10, 15, 24 и 45 сутки после экспериментальных воздействий крысы подвергались эвтаназии ингаляцией летальной дозы эфирного наркоза. Согласно стандартному протоколу, проводили гистологическую проводку образцов щитовидной железы, срезы (толщина – 5–6 мкм) подвергали окрашиванию гематоксилин-эозином. На аппаратном комплексе, состоящем из персонального компьютера с установленным программным обеспечением «Nis-Elements BR 4.60.00» («Nikon», Япония), микроскопа «Nikon Eclipse Ni» и цифровой камеры «Nikon DS-Fi3» («Nikon», Япония), изучали срезы на гистологических препаратах, фотографии при разных увеличениях, а также проводили морфометрию. В центре и на периферии щитовидной железы измеряли внутренний диаметр и высоту фолликулярных клеток и далее вычисляли просвет-эпителиальный индекс как отношение первого параметра ко второму. В фолликулярных клетках производили замеры таких параметров, как площадь ядер и цитоплазмы с последующим подсчетом ядерно-цитоплазматического отношения.

Цифровые значения загружали в лицензионные компьютерные программы «MS Excel» и «Statistica 5.1.» («StatSoft», США). Данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением среднего значения изучаемого показателя, среднеквадратического отклонения и стандартной ошибки, а также величины отклонения в процентах (параметров экспериментальных групп от таковых контрольных групп). Тип распределения данных определяли при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для установления достоверности отличий использовали t-критерий Стьюдента (с уровнем статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. В ранние сроки эксперимента (3, 10 и 15 сутки) в группе T1+Д в центре железы выявляли преимущественно фолликулы небольших размеров, стенку которых выстилала клетка кубической формы. В единичных фолликулах встречались тироциты плоской или цилиндрической формы. Фолликулярные клетки характеризовались полиморфизмом. Меньшая часть тироцитов имела типичную морфологию, при этом больше встречалось эпителиоцитов с вакуолизированной цитоплазмой и интенсивно окрашенным плоским или умеренной интенсивности сферическим ядром, расположенным в центре или у базальной части клетки. Следует отметить, что меньшая часть клеток оставалась кубической формы, другие приобретали округлые контуры, третьи имели лишь куполообразный апикальный конец, а четвертые находились в полости фолликула, теряя связь с базальной мембраной. Различия в морфологии клеток привели к расположению ядер на разных уровнях. Неоднородный коллоид частично заполнял или практически отсутствовал в полости фолликулов. Между фолликулами в тонких прослойках соединительной ткани лишь в некоторых капиллярах определяли форменные элементы крови. Единично выявляли участки паренхимы органа со значительным скоплением лимфоцитов. К 24 суткам появлялись фолликулы, полностью заполненные коллоидом, но при этом он был неоднородной консистенции. Типичные эпителиоциты в стенке фолликулов встречались чаще. Степень заполнения коллоидом полости фолликула прямо пропорционально зависела от наличия типичных тироцитов. На периферии и в центре железы вокруг фолликулов определялись капилляры с форменными элементами крови. К последним суткам наблюдения большая часть фолликулов железы была заполнена в основном однородным коллоидом, в котором часто встречались резорбционные вакуоли. В одном случае был выявлен фолликул, заполненный слущенными, плотно упакованными эпителиоцитами. В поле зрения значительно уменьшилось количество морфологически не типичных тироцитов.

Гистоморфометрическое исследование показало, что в группе Т1+Д внутренний диаметр фолликулов в периферической зоне щитовидной железы уменьшался по сравнению с данными группы Т1 с 3 по 24 сутки на 3,86; 4,07; 3,90; 3,05 %, высота фолликулярного эпителия – увеличивалась как в центральной, так и периферической зонах органа с 3 по 45 сутки на 10,65 %, 8,41 %, 9,44 %, 7,80 %, 5,12 % и на 6,15 %, 8,02 %, 8,15 %, 6,18 %, 5,66 %; просвет-эпителиальный индекс снижался в центральной зоне с 3 по 24 сутки на 4,25 %, 3,87 %, 4,78 %, 4,18 % и на 24 сутки на 3,69 % в периферической зоне. Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток была больше аналогичного значения в группе Т1 с 3 по 15 сутки на 4,77 %, 3,47 %, 4,26 % в центральной зоне и – 24 сутки на 3,65 % в периферической зоне.

Сравнение параметров группы Т1+Д с таковыми группы К+Д показало, что внутренний диаметр фолликулов был меньше на 3 сутки на 2,91 % в центральной зоне, высота фолликулярного эпителия была больше с 3 по 45 сутки на 6,33 %, 4,92 %, 5,54 %, 4,79 %, 3,73 % (в центральной зоне) и на 5,27 %, 5,89 %, 5,60 %, 4,25 %, 3,38 % (в периферической зоне); просвет-эпителиальный индекс был меньше на 3, 24 сутки на 3,07 %, 2,70 % в центральной зоне и на 10 сутки на 2,68 % в периферической зоне; а площадь цитоплазмы фолликулярных клеток – больше с 3 по 15 сутки на 5,61 %, 4,83 %, 5,20 % и с 3 по 24 сутки на 4,02 %, 4,64 %, 3,57 %, 3,68 %. Ядерно-цитоплазматическое отношение уменьшалось с 3 по 24 сутки на 4,07 %, 4,26 %, 4,25 %, 2,53 % и с 3 по 15 сутки на 3,64 %, 3,82 %, 3,76 % в центре и периферии железы соответственно.

В первой половине эксперимента (3, 10 и 15 сутки) в группе Т2+Д наблюдалась общая с предыдущим воздействием совокупность изменений тироцитов щитовидной железы, но имелся и ряд отличий. Среди полиморфных клеток в дополнении определялись тироциты призматической формы с эксцентрично расположенным ядром (в апикальном или дистальном концах клетки), реже оно локализовалось в середине клетки, при этом типичные фолликулярные клетки встречались редко. Центральные отделы железы имели тонкие прослойки соединительной ткани, только на периферии органа под капсулой между фолликулами располагались капилляры, которые содержали скудное количество форменных элементов крови. В конце эксперимента на 24 и 45 сутки наблюдения появились фолликулы, заполненные неоднородным коллоидом с единичными резорбционными вакуолями и десквамированными эпителиоцитами, а также немногочисленные типичные тироциты преимущественно кубической формы. Выявлялись очаги, содержащие скопления лимфоцитов, а также заполненные слушленным эпителием фолликулы. Капиллярная сеть четко определялась между фолликулами благодаря наличию в ней форменных элементов крови (рис. 1).

В группе Т2+Д при морфометрии установлено, что внутренний диаметр фолликулов щитовидной железы был меньше данных группы Т2 с 3 по 24 сутки на 5,44 %, 4,72 %, 5,14 %, 4,89 % (в центральной зоне) и с 3 по 45 сутки на 6,19 %, 6,02 %, 6,18 %, 6,40 %, 4,66 % (в периферической зоне); высота фолликулярного эпителия была больше соответственно с 3 по 45 сутки на 16,35 %, 14,91 %, 14,11 %, 12,54 %, 6,44 % и на 13,07 %, 12,63 %, 11,56 %, 10,62 %, 10,24 %; просвет-эпителиальный индекс – был меньше в эти же дни наблюдения на 7,61 %, 6,89 %, 7,63 %, 7,48 %, 6,76 % и на 8,08 %, 8,39 %, 8,98 %, 8,57 %, 7,32 %; площадь цитоплазмы фолликулярных клеток была больше с 3 по 15 сутки 7,87 %, 6,92 %, 5,07 % и на 24 сутки на 4,09 %. Ядерно-цитоплазматическое отношение было меньше на 3 сутки на 4,23 % в периферической зоне железы.

При сравнении гистоморфометрических параметров групп Т2+Д и К+Д выявлено, что внутренний диаметр фолликулов щитовидной железы уменьшался с 3 по 10 сутки в центральной зоне на 4,47 %, 3,41 % и с 3 по 24 сутки на 4,50 %, 4,02 %, 4,63 %, 4,56 % в периферической зоне; высота фолликулярного эпителия увеличивалась с 3 по 45 сутки на 8,74 %, 7,23 %, 6,90 %, 7,35 %, 4,26 % и на 8,68 %, 7,11 %, 7,52 %, 7,66 %, 4,77 % соответственно; просвет-эпителиальный индекс – уменьшался с 3 по 45 сутки на 4,87 %, 4,66 %, 5,10 %, 4,75 %, 4,81 % и с 3 по 15 сутки на 5,88 %, 5,22 %, 4,68 %; площадь ядер фолликулярных клеток – уменьшалась на 10 сутки на 3,92 % и с 3 по 10 сутки на 4,42 %, 4,09 %. Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток была больше параметров группы сравнения с 3 по 45 сутки на 9,48 %, 8,81 %, 6,72 %, 6,45 %, 5,31 % (в центре железы) и на 5,95 %, 6,00 %, 6,04 %, 5,81 %, 5,23 % (на периферии железы), а ядерно-цитоплазматическое отношение – меньше в те же сроки на 6,85 %, 5,76 %, 5,94 %, 5,26 %, 3,13 % и на 6,55 %, 5,49 %, 5,18 %, 4,92 %, 3,94 % соответственно (табл. 2).

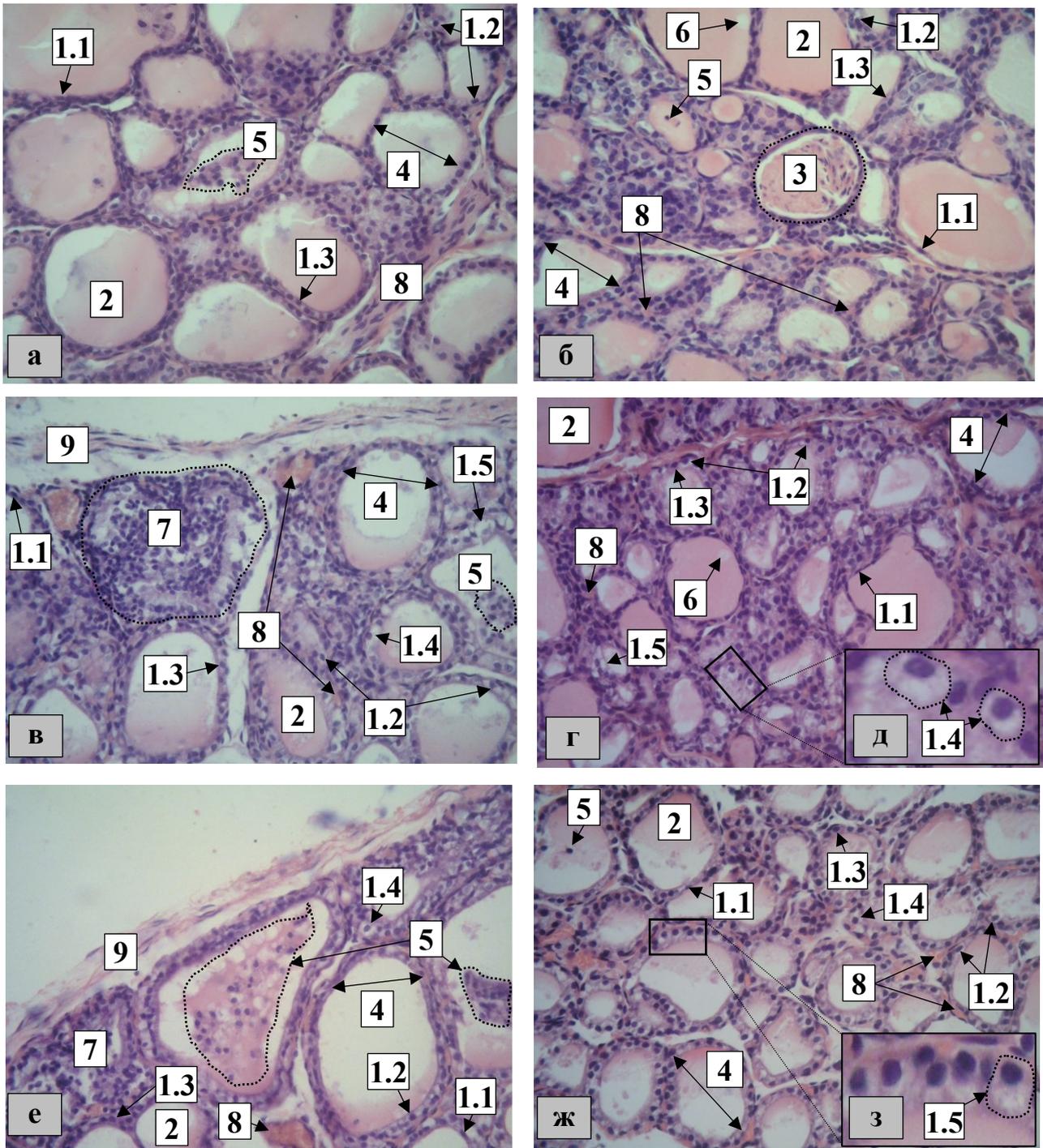


Рис. 1. Структура щитовидной железы половозрелых животных

Примечание: 3 сутки наблюдения: а – группа К+Д, в – группа Т1+Д, е – группа Т2+Д; 24 сутки эксперимента: б – группа К+Д, г, д – группа Т1+Д, ж, з – группа Т2+Д): 1 – фолликулярная клетка (1.1 – плоской формы, 1.2 – со светлой цитоплазмой и ядром темно-фиолетового цвета, 1.3 – кубической формы, 1.4 – набухшая, кубической формы, 1.5 – набухшая, призматической формы), 2 – полость фолликула с коллоидом, 3 – полость фолликула, заполненная слизистыми, плотно упакованными эпителиоцитами, 4 – фолликул, 5 – эпителиоциты в полости фолликула, 6 – вакуоль, расположенная в коллоиде, 7 – участок железы, имеющий скопления лимфоцитов, 8 – сосуд, 9 – капсула. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: $\times 400$ (а-г, е, ж), $\times 1000$ (д, з)

Fig. 1. The structure of the thyroid gland in sexually mature animals

Note: 3rd day of observation: а – group K+D, в – group T1+D, е – group T2+D; Day 24 of the experiment: б – group K+D, г, д – group T1+D, ж, з – group T2+D): 1 – follicular cell (1.1 – flat, 1.2 – with light cytoplasm and a dark purple nucleus color, 1.3 – cubic shape, 1.4 – swollen, cubic shape, 1.5 – swollen, prismatic shape), 2 – follicle cavity with colloid, 3 – follicle cavity filled with desquamated, tightly packed epithelial cells, 4 – follicle, 5 – epithelial cells in the cavity follicle, 6 – vacuole located in a colloid, 7 – area of the gland with accumulations of lymphocytes, 8 – vessel, 9 – capsule. Hematoxylin-eosin staining. Magnification: $\times 400$ (а-d, f, g), $\times 1000$ (d, h)

Таблица 2. Морфометрические показатели щитовидной железы крыс в период реадaptации после 60-суточного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях (M ± m)
Table 2. Morphometric parameters of the thyroid gland of rats during the readaptation period after 60-day administration of tartrazine and a defect in the tibia (M ± m)

Срок реадaptации, сут	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота фолликулярного эпителиа, мкм	Просвет-эпителиальный индекс	Площадь ядер фолликулярных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение
Группа T1						
3	64,08 ± 0,97	6,98 ± 0,11*	8,24 ± 0,10*	23,98 ± 0,51	34,66 ± 0,39	0,720 ± 0,006
	88,83 ± 0,69	6,21 ± 0,09*	14,33 ± 0,14*	16,93 ± 0,37	27,27 ± 0,46	0,680 ± 0,010
10	64,48 ± 0,95	7,31 ± 0,09*	8,30 ± 0,08*	24,47 ± 0,43	34,77 ± 0,36	0,738 ± 0,006
	88,96 ± 0,93	6,30 ± 0,05*	14,31 ± 0,23	17,17 ± 0,31	27,25 ± 0,46	0,680 ± 0,009
15	64,75 ± 1,00	7,45 ± 0,11	8,34 ± 0,09	24,90 ± 0,37	34,81 ± 0,46	0,757 ± 0,007
	89,21 ± 0,78	6,34 ± 0,05	14,32 ± 0,18	17,40 ± 0,40	27,23 ± 0,52	0,677 ± 0,009
24	64,20 ± 1,26	7,65 ± 0,10	8,34 ± 0,11	25,41 ± 0,30	34,81 ± 0,73	0,778 ± 0,009
	88,30 ± 0,78	6,47 ± 0,07	14,45 ± 0,16	17,44 ± 0,40	27,18 ± 0,36	0,698 ± 0,009
45	64,95 ± 1,00	8,11 ± 0,08	8,32 ± 0,11	25,83 ± 0,46	35,04 ± 0,49	0,787 ± 0,007
	88,34 ± 0,83	6,60 ± 0,11	14,70 ± 0,30	17,81 ± 0,39	27,18 ± 0,43	0,717 ± 0,005
Группа T2						
3	64,67 ± 0,94	6,79 ± 0,13	8,39 ± 0,08	23,24 ± 0,42	34,89 ± 0,34	0,711 ± 0,011
	89,54 ± 0,87	6,02 ± 0,08	14,75 ± 0,19	16,22 ± 0,41	27,66 ± 0,44	0,670 ± 0,006
10	64,91 ± 0,67	7,05 ± 0,07	8,39 ± 0,09	24,14 ± 0,40	34,93 ± 0,35	0,735 ± 0,008
	89,70 ± 1,01	6,11 ± 0,03	14,80 ± 0,27	16,91 ± 0,27	27,53 ± 0,53	0,672 ± 0,007
15	65,10 ± 0,74	7,24 ± 0,80	8,43 ± 0,10	24,49 ± 0,35	35,05 ± 0,52	0,745 ± 0,008
	89,77 ± 0,80	6,26 ± 0,02	14,98 ± 0,16	17,20 ± 0,25	27,62 ± 0,48	0,675 ± 0,006
24	65,31 ± 1,00	7,51 ± 0,10	8,45 ± 0,12	24,82 ± 0,28	35,05 ± 0,51	0,767 ± 0,008
	89,18 ± 1,15	6,42 ± 0,06	14,97 ± 0,21	17,53 ± 0,31	27,63 ± 0,29	0,690 ± 0,006
45	65,80 ± 1,00	8,05 ± 0,09	8,46 ± 0,10	25,35 ± 0,49	35,25 ± 0,39	0,780 ± 0,008
	88,95 ± 0,89	6,41 ± 0,10	15,03 ± 0,29	17,63 ± 0,39	27,52 ± 0,50	0,705 ± 0,008
Группа K+D						
3	64,02 ± 0,62	7,27 ± 0,11	8,14 ± 0,07	25,08 ± 0,31	34,38 ± 0,33	0,778 ± 0,008
	87,96 ± 0,82	6,26 ± 0,08	14,40 ± 0,19	17,21 ± 0,24	27,04 ± 0,39	0,686 ± 0,007
10	64,02 ± 0,80	7,56 ± 0,09	8,20 ± 0,09	25,15 ± 0,24	34,32 ± 0,35	0,781 ± 0,006
	87,83 ± 0,94	6,43 ± 0,08	14,30 ± 0,08	17,31 ± 0,18	27,10 ± 0,40	0,698 ± 0,004
15	63,70 ± 0,96	7,73 ± 0,10	8,20 ± 0,11	25,96 ± 0,46	34,50 ± 0,52	0,784 ± 0,004
	88,31 ± 0,89	6,49 ± 0,05	14,30 ± 0,12	17,82 ± 0,32	27,10 ± 0,34	0,708 ± 0,006
24	63,86 ± 0,91	7,87 ± 0,10	8,21 ± 0,07	26,01 ± 0,36	34,44 ± 0,57	0,791 ± 0,006
	87,46 ± 0,80	6,59 ± 0,06	14,36 ± 0,21	18,02 ± 0,22	27,18 ± 0,32	0,711 ± 0,006
45	64,96 ± 0,96	8,22 ± 0,08	8,28 ± 0,06	26,24 ± 0,57	34,47 ± 0,53	0,798 ± 0,007
	87,49 ± 0,77	6,75 ± 0,04	14,48 ± 0,19	18,23 ± 0,44	27,16 ± 0,35	0,720 ± 0,008
Группа T1+D						
3	62,16 ± 0,55*	7,73 ± 0,10*^	7,89 ± 0,08*^	24,73 ± 0,33	36,31 ± 0,42*^	0,746 ± 0,007*
	85,40 ± 0,73*^	6,59 ± 0,07*^	13,93 ± 0,20	16,78 ± 0,15	28,13 ± 0,29*	0,725 ± 0,007*
10	62,41 ± 0,64	7,93 ± 0,10*^	7,98 ± 0,08^	24,49 ± 0,22	35,98 ± 0,35*^	0,748 ± 0,009*
	85,34 ± 0,95^	6,80 ± 0,08*^	13,92 ± 0,11*	16,96 ± 0,22	28,36 ± 0,39*	0,671 ± 0,004*
15	62,16 ± 0,98	8,16 ± 0,09*^	7,94 ± 0,11*	25,28 ± 0,34	36,30 ± 0,46*^	0,751 ± 0,007*
	85,73 ± 0,94*	6,86 ± 0,06*^	13,89 ± 0,17	17,34 ± 0,21	28,07 ± 0,26*	0,681 ± 0,006*
24	62,88 ± 0,91	8,25 ± 0,12*^	7,99 ± 0,07*^	25,32 ± 0,30	35,73 ± 0,52	0,771 ± 0,006*
	85,61 ± 0,78^	6,87 ± 0,18*^	13,92 ± 0,17^	17,52 ± 0,22	28,16 ± 0,27*^	0,691 ± 0,007
45	63,67 ± 0,63	8,53 ± 0,09*^	8,08 ± 0,10	25,41 ± 0,55	35,80 ± 0,50	0,778 ± 0,006
	86,01 ± 1,03	6,98 ± 0,51*^	14,16 ± 0,18	17,80 ± 0,25	27,79 ± 0,29	0,695 ± 0,007
Группа T2+D						
3	61,16 ± 0,57*^	7,90 ± 0,09*^	7,75 ± 0,08*^	24,18 ± 0,36	37,64 ± 0,40*^	0,725 ± 0,008*
	84,00 ± 0,88*^	6,80 ± 0,08*^	13,56 ± 0,20*^	16,45 ± 0,22*	28,65 ± 0,36*	0,641 ± 0,006*^
10	61,84 ± 0,69*^	8,10 ± 0,10*^	7,81 ± 0,08*^	24,16 ± 0,27*	37,34 ± 0,36*^	0,738 ± 0,008*
	84,30 ± 1,29*^	6,88 ± 0,09*^	13,55 ± 0,20*^	16,60 ± 0,18*^	28,73 ± 0,44*	0,660 ± 0,006*

Срок ре-адаптации, сут	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота фолликулярного эпителиа, мкм	Просвет-эпителиальный индекс	Площадь ядер фолликулярных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение
15	61,75 ± 1,02* 84,22 ± 0,96*^	8,26 ± 0,17*^ 6,98 ± 0,07*^	7,79 ± 0,07*^ 13,63 ± 0,20*^	24,89 ± 0,23 17,08 ± 0,25	36,82 ± 0,49*^ 28,74 ± 0,30*^	0,738 ± 0,004* 0,671 ± 0,007*
24	62,12 ± 0,79^ 83,47 ± 0,87*^	8,45 ± 0,10*^ 7,10 ± 0,08*^	7,82 ± 0,07*^ 13,69 ± 0,27^	25,00 ± 0,34 17,33 ± 0,27	36,67 ± 0,63* 28,75 ± 0,30*^	0,750 ± 0,008* 0,676 ± 0,008*
45	63,03 ± 1,04 84,80 ± 1,01^	8,57 ± 0,11*^ 7,07 ± 0,09*^	7,88 ± 0,08*^ 13,94 ± 0,19^	25,22 ± 0,49 17,55 ± 0,24	36,30 ± 0,48* 28,59 ± 0,30*	0,773 ± 0,007* 0,6911 ± 0,007*

Примечание: * – достоверное отличие от группы K+D; ^ – достоверное отличие от групп T1 и T2

Note: * – significant difference from the K+D group; ^ – significant difference from groups T1 and T2

Употребление тартразина разной дозировки, согласно уже опубликованным материалам исследования, на ультраструктурном уровне подтверждает зависимое от концентрации пищевого красителя уменьшение функции фолликулярных клеток (через нарушение структуры ДНК ядра и митохондрий на фоне оксидативного стресса) [5]. При этом по принципу обратной связи на фоне гипофункции эпителиоцитов повышается уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [8]. После прекращения воздействия тартразина наносился травматический дефект в большеберцовых костях. Данная травма практически не влияет на уровень ТТГ [9], поэтому повышенный тартразином уровень ТТГ может постепенно приближаться к значениям интактных животных. При этом длительная стимуляция фолликулярных клеток, находящихся в гипофункции, со стороны данного гормона приводит к гипертрофии эпителиальных клеток и позитивно влияет на развитие капиллярной сети [10]. Согласно работам исследователей, в данном случае гипертрофия связана не с увеличением активности клеток, а с нарушением клеточного обмена [8]. Имеются данные о том, что тартразин способен повреждать плазмолемму и работу митохондрий, нарушая синтез аденозинтрифосфата, тем самым изменяя уровень Na⁺ в сыворотке крови и клетке [11]. В свою очередь, накопление ионов натрия, связывающих воду в цитоплазме клеток, способствует увеличению их объема, что проявляется в виде вакуолярной (гидропической) дистрофии. [8]. Совокупность вышеизложенного помогает объяснить наличие немногочисленных форменных элементов крови в капиллярах, полиморфизм тироцитов и, как следствие, увеличение их высоты, а также просвет-эпителиального индекса, что указывает лишь на возрастающие количественные, но не качественные изменения после приема пищевого красителя и дефекта кости в первой половине эксперимента.

Экспериментальные работы показывают, что после отмены ряда воздействующих факторов структурно-функциональные изменения фолликулярных клеток могут быть обратимыми [8]. Также репаративный остеогенез сопровождается увеличением синтеза кальцитонина парафолликулярными клетками [12]. Функциональная активность последних прямо пропорционально связана с работой тироцитов [13]. Это дает возможность предположить, что после отмены пищевого красителя начинается постепенное восстановление структурно-функциональной активности данных клеток. С учетом длительного воздействия ТТГ на тироциты, которые находились в гипофункции (причина – оксидативный стресс, вызванный тартразином), позитивная динамика гистологической картины и морфометрических параметров эпителиоцитов начинает проследиваться на 24 сутки в группе T1+Д и к 45 суткам – в T2+Д группе по сравнению с контролем.

Заключение. 60-суточное введение крысам тартразина в различных дозах с последующим моделированием травматического повреждения кости приводит к более выраженным изменениям гистологической картины и морфометрических данных щитовидной железы по сравнению с данными групп контроля. Интенсивность и продолжительность изменений носит дозозависимый характер: в группе T1+Д большинство изменений, как качественных, так и количественных, нивелируется к 45 суткам, а в группе T2+Д многие из них остаются, и адаптация органа к ним не наступает.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international IC-MJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rovina K., Siddiquee S., Shaarani S. M. A Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2017. Vol. 47, no 4. P. 309–324. doi: 10.1080/10408347.2017.1287558.
2. Vega-Cabanillas R., Sisniegas M., Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lymphocytes of BALB/c *Mus musculus* // *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2021. Vol. 38, no 4. P. 587–594. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.9356.
3. Demircigil N., Gul M., Gokturk N., Kustepe E. K., Bag H. G., Erdemli M. E. Thymoquinone played a protective role against tartrazine-induced hepatotoxicity // *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2023. Vol. 26, no. 1. P. 99–106. doi: 10.22038/IJBMS.2022.67341.14763.
4. Mindang E. L. N., Awounfack C. F., Ndinteh D. T., Krause R. W. M., Njamen D. Effects of Tartrazine on Some Sexual Maturation Parameters in Immature Female Wistar Rats // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. Vol. 19, no. 16. P. 10410. doi: 10.3390/ijerph191610410.
5. Морозов В. Н. Влияние 60-дневного введения тартразина в различных дозах на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы крыс // *Медицинская наука и образование Урала.* 2022. Т. 23, № 4. С. 76–79. doi: 10.36361/18148999_2022_23_4_76.
6. Лузин В. И., Ивченко Д. В., Панкратьев А. А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных // *Український медичний альманах.* 2005. Т. 8, № 2. С. 162.
7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012.
8. Elkalawy S. A. M., Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats // *The Egyptian Journal of Histology.* 2013. Vol. 36, no 1. P. 92–102. doi: 10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac.
9. Gibson S. C., Hartman D. A., Schenck J. M. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2005. Vol. 23. P. 909–929. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.015.
10. Бильжанова Г. Ж., Чекуров И. В., Вишневская Т. Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз – стресс» // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2016. № 2 (58). С. 177–180.
11. Al-Seenia M. N., El Rabeyb H. A., Al-Hameda A. M., Zamazami M. A. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats // *Toxicology Reports.* 2018. Vol. 5. P. 146–155. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.12.022.
12. Мироманов А. М., Гусев К. А. Гормональная регуляция остеогенеза : обзор литературы // *Травматология и ортопедия России.* 2021. Т. 27, № 4. С. 120–130. doi: 10.21823/2311-2905-1609.
13. Махмуров А. М., Юлдашева М. А., Юлдашев А. Ю. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии // *Вестник экстренной медицины.* 2019. Т. 12, № 2. С. 55–60.

References

1. Rovina K., Siddiquee S., Shaarani S. M. A Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2017; 47 (4): 309–324. doi: 10.1080/10408347.2017.1287558.
2. Vega-Cabanillas R., Sisniegas M., Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lymphocytes of BALB/c *Mus musculus*. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2021; 38 (4): 587–594. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.9356.
3. Demircigil N., Gul M., Gokturk N., Kustepe E. K., Bag H. G., Erdemli M. E. Thymoquinone played a protective role against tartrazine-induced hepatotoxicity. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2023; 26 (1): 99–106. doi: 10.22038/IJBMS.2022.67341.14763.
4. Mindang E. L. N., Awounfack C. F., Ndinteh D. T., Krause R. W. M., Njamen D. Effects of Tartrazine on Some Sexual Maturation Parameters in Immature Female Wistar Rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (16): 10410. doi: 10.3390/ijerph191610410.
5. Morozov V. N. Effect of 60-day administration of tartrazine in various doses on the ultrastructure of rat's thyroid gland follicular cells. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of Ural.* 2022; 23 (4): 76–79. (In Russ.). doi: 10.36361/18148999_2022_23_4_76.
6. Luzin V. I., Ivchenko D. V., Pankrat'ev A. A. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrain'skij medichnij al'manah= Ukrainian Medical Almanac.* 2005; 8 (2): 162. (In Russ.).
7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012.

8. Elkalawy S. A. M., Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. The Egyptian Journal of Histology. 2013; 36 (1): 92–102. doi: 10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac.
9. Gibson S. C., Hartman D. A., Schenck J. M. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. Emerg. Med. Clin. N. Am. 2005; 23: 909–929. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.015.
10. Bil'zhanova G. Zh., Chekurov I. V., Vishnevskaya T. Ya. Morphofunctional profile of the thyroid gland of male Wistar rats in the framework of the experimental model «Hypothyroidism-stress». Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Izvestia Orenburg State Agrarian University. 2016; (2 (58)): 177–180. (In Russ.).
11. Al-Seenia M. N., El Rabeyb H. A., Al-Hameda A. M., Zamazami M. A. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats. Toxicology Reports. 2018; 5: 146–155. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.12.022.
12. Miromanov A. M., Gusev K. A. Hormonal regulation of osteogenesis: a review of the literature. Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia. 2021; 27 (4): 120–130. (In Russ.).
13. Mahmurov A. M., Yuldasheva M. A., Yuldashev A. Yu. Ultrastructure of thyroid follicle cells in hypo- and hypercalcemia. Vestnik ekstremnoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine. 2019; 12 (2): 55–60. (In Russ.).

Информация об авторах

В.Н. Морозов, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

В.И. Лузин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск, Россия, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

Information about the authors

V.N. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

V.I. Luzin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Sent Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 07.02.2023; одобрена после рецензирования 28.08.2023; принята к публикации 11.12.2023.

The article was submitted 07.02.2023; approved after reviewing 28.08.2023; accepted for publication 11.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-67-75

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИЦИТОКИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ
СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Сергей Владимирович Нагуманов, Аделя Тафкильевна Абдрашитова, Евгений Антонович Попов
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: провести анализ эффективности использования антицитокиновых препаратов (тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба) в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании на основании прогнозирования клинических исходов с использованием прогностических шкал, при однократном введении у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование было включено три группы пациентов, разделенных в соответствии с полученным антицитокиновым препаратом: тоцилизумаб (65 человек), олокизумаб (56 обследованных) и сарилумаб (26 больных). Все пациенты проходили лечение в перепрофилированном инфекционном стационаре для пациентов с COVID-19 на базе Александрo-Мариинской областной клинической больницы (г. Астрахань) в период с января по август 2021 г. При поступлении в стационар и через 2 суток после введения препарата производилось прогнозирование тяжести течения и исхода заболевания с помощью прогностических шкал: 4С Mortality Score, COVID-GRAM, ШОКС-КОВИД. **Результаты.** Включенные в анализ пациенты были сопоставимы по демографическим характеристикам и базовым исходным параметрам во всех группах. При сравнительном анализе эффективности применения антицитокиновых препаратов с использованием шкалы 4С Mortality Score было выявлено дальнейшее ухудшение прогноза клинического исхода в группах, получавших тоцилизумаб ($p = 0,002$) и сарилумаб ($p = 0,031$). При использовании прогностической шкалы COVID-GRAM также было отмечено дальнейшее ухудшение прогноза в группах тоцилизумаб ($p = 0,004$) и олокизумаб ($p = 0,005$). Шкала ШОКС-КОВИД показала дальнейшее ухудшение прогноза в группе тоцилизумаб ($p = 0,001$). **Заключение.** Применение у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 препаратов на основе моноклональных антител против ИЛ-6 и его рецепторов не выявило достоверной положительной динамики в изменении прогноза клинического исхода через 2 суток после введения данных препаратов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, прогностические шкалы, антицитокиновые препараты

Для цитирования: Нагуманов С. В., Абдрашитова А. Т., Попов Е. А. Оценка эффективности применения антицитокиновых препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 67–75. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-67-75.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE USE OF PROGNOSTIC SCALES TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF THE USE
OF ANTI-CYTOKINE DRUGS IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COURSE
OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION**

* © Нагуманов С.В., Абдрашитова А.Т., Попов Е.А., 2023

Abstract. The aim. To analyze the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs (tocilizumab, olokizumab and sarilumab) in a single-center retrospective cohort study based on the prediction of clinical outcomes using prognostic scales, with a single administration in patients with moderate to severe course of a new coronavirus infection. **Materials and methods.** The retrospective cohort study included three groups of patients with single administration of tocilizumab (65 patients), olokizumab (56 patients) and sarilumab (26 patients). All patients were treated in a repurposed infectious diseases hospital for patients with COVID-19 on the basis of Alexandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital in the period January- August 2021. Upon admission to the hospital and 2 days after administration of the drug, patients were predicted the severity of the course and outcome using prognostic scales: 4C Mortality Score, COVID-GRAM, SHOCS-COVID. **Results.** A comparative analysis of the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs using the 4C Mortality Score scale revealed a further deterioration in the prognosis of clinical outcome in the groups receiving tocilizumab ($p = 0,002$) and sarilumab ($p = 0,031$). When using the COVID-GRAM predictive scale, further deterioration of the prognosis was also noted in the tocilizumab ($p = 0,004$) and olokizumab ($p = 0,005$) groups. The SHOCS-COVID scale showed a further deterioration in the prognosis in the tocilizumab group ($p = 0,001$). **Conclusion.** The use of drugs based on monoclonal antibodies against IL-6 and its receptors in patients with moderate to severe COVID-19 did not reveal significant positive dynamics in changing the prognosis of clinical outcome 2 days after administration of these drugs.

Keywords: new coronavirus infection, prognostic scales, anti-cytokine drugs

For citation: Nagumanov S. V., Abdrashitova A. T., Popov E. A. The use of prognostic scales to assess the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs in patients with moderate and severe course of a new coronavirus infection. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 67–75. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-67-75. (In Russ.).

Введение. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции было выявлено, что у определенной части пациентов наблюдается избыточный воспалительный ответ со стороны иммунной системы, сопровождающийся неконтролируемым выбросом провоспалительных цитокинов, что может привести к нарушению функции отдельных органов и систем, вплоть до развития ряда критических, жизнеугрожающих состояний для организма, таких как полиорганная недостаточность и септический шок [1]. Гиперпродукция цитокинов в результате неконтролируемой воспалительной реакции, получившая условное название в научной литературе «цитокиновый шторм или буря», явление в медицине не новое. В 1993 г. Дж. Феррара был первым исследователем, который использовал понятие «цитокиновый шторм» при описании пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» [2]. До пандемии новой коронавирусной инфекции феномен «цитокинового шторма или бури» уже описывался при различных вирусных инфекциях, включая такие нозологии, как тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS) [3].

Выдвинутое предположение о значении избыточной, неконтролируемой продукции цитокинов в патогенезе тяжелого повреждения легких, других органов и систем выступило основой для начала всестороннего изучения целесообразности применения антицитокиновых препаратов при новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Во время пандемии наибольшее распространение в лечебной практике получили антицитокиновые препараты из числа ингибиторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, олокозумаб, сарилумаб) и интерлейкина-1 (анакинра, канакинумаб). Тоцилизумаб стал первым препаратом, получившим широкое распространение при терапии COVID-19. Его первоначальное включение в терапию новой коронавирусной инфекции основывалось на том, что начиная с 2017 г. тоцилизумаб был разрешен к применению у пациентов с гемобластомами. У данной категории больных он показал эффективность при терапии синдрома высвобождения цитокинов [6]. На сегодняшний момент ни один из вышеперечисленных препаратов официально не зарегистрирован для лечения тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, их текущее использование происходит из позиции off-label.

Опубликованные результаты многих клинических исследований, посвященных изучению применения препаратов данной фармакологической группы в лечении пациентов с COVID-19, не позволяют однозначно судить об их эффективности, поскольку зачастую положительный эффект вследствие их применения получен в небольших наблюдениях, тогда как в крупных и контролируемых исследованиях результаты выглядят менее убедительными. Учитывая вышеизложенное, считаем актуальным

проведение исследования с использованием прогностических шкал для оценки эффективности применения антицитокриновых препаратов при новой коронавирусной инфекции.

Цель: провести анализ эффективности использования антицитокриновых препаратов (тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба) в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании на основании прогнозирования клинических исходов с использованием прогностических шкал, при однократном введении у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование проведено в Александрово-Мариинской областной клинической больнице (г. Астрахань). В исследование включены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, госпитализированные в период с января по август 2021 г. и получившие лечение одним из антицитокриновых препаратов: тоцилизумаб («Актемра») (ТОЦ) – 65 пациентов, сарилумаб («Кевзара») (САР) – 26 больных, олокизумаб («Артлегиа») (ОЛО) – 56 пациентов. Введение препаратов производилось однократно: тоцилизумаб (400 мг) и сарилумаб (200 мг) – внутривенное введение, олокизумаб (160 мг) – подкожное введение.

С целью поиска новых цифровых решений для оценки эффективности применения антицитокриновых препаратов в раннем периоде после их использования были использованы следующие оценочные шкалы: шкала 4С Mortality Score [7], шкала COVID-GRAM [8], Шкала оценки клинического состояния (ШОКС-КОВИД) [9].

Результат, рассчитанный по шкале 4С Mortality Score, коррелирует с одной из 4 интервальных групп:

- 0–3 балла (группа низкого риска, внутригоспитальная летальность составляет 1,2–1,7 %);
- 4–8 баллов (группа среднего риска, внутригоспитальная летальность – 9,1–9,9 %);
- 9–14 баллов (группа высокого риска, внутригоспитальная летальность – 31,4–34,9 %);
- ≥ 15 баллов (группа очень высокого риска, внутригоспитальная летальность – 61,5–66,2 %).

Результат по шкале COVID-GRAM коррелирует с одной из 3 групп прогноза:

- низкий риск (риск критического течения заболевания $\leq 1,7$ %);
- умеренный риск (прогнозируемый риск критического течения заболевания от 1,7 до 40,4 %);
- высокий риск (риск критического течения заболевания $\geq 40,4$ %).

Рассчитанный результат по шкале ШОКС-КОВИД коррелирует с одной из 5 интервальных групп:

- 1–2 балла (легкая степень тяжести);
- 3–5 баллов (умеренная степень тяжести);
- 6–9 баллов (средняя степень тяжести);
- 10–14 баллов (тяжелая степень тяжести);
- ≥ 14 баллов (крайне тяжелая степень тяжести).

При поступлении в инфекционный стационар и через 48 ч после введения антицитокринового препарата производили расчет по вышеперечисленным шкалам. При проведении статистической обработки полученных данных проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные количественных показателей отражены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (Q25–Q75). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений. Оценку статистической значимости полученных различий проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы «IBM SPSS Statistics 22» («IBM», США).

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и полу. В каждой группе преобладали пациенты с избыточной массой тела. Среди сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Чуть реже встречалась патология печени и почек, онкологические и системные заболевания, различные виды деменции (рис. 1). Статистически значимых различий между группами по догоспитальной экспозиции, объему поражения легких (по данным КТ), среднему времени введения препарата от начала заболевания и основными лабораторными показателями не выявлено.

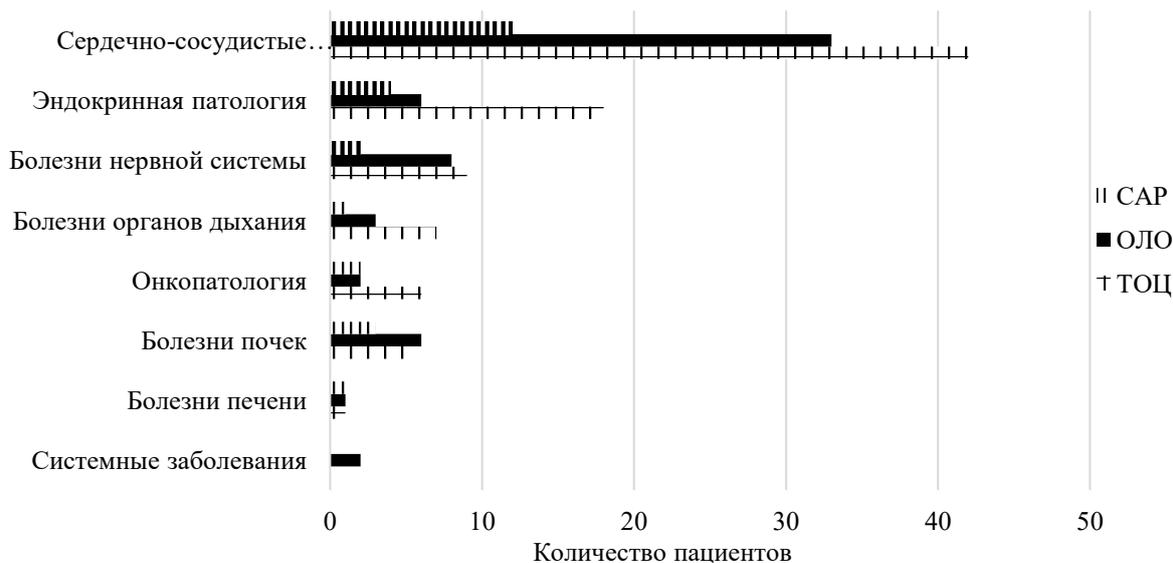


Рис. 1. Сопутствующие патологии у пациентов
Fig. 1. Concomitant pathologies in patients

При проведении анализа показателя по шкале 4C Mortality Score в зависимости от введенного препарата удалось выявить наличие достоверных различий в группах ТОЦ и САР. В группе ТОЦ медиана оценок по шкале 4C Mortality Score при поступлении больных была равна 11 (9–13), что соотносилось с высоким риском внутригоспитальной летальности. Через 48 ч после введения препарата Ме (Q25-Q75) увеличилась до 12 (9–14) ($p = 0,002$) и оставалась в той же группе риска. В группе САР медиана оценок по шкале 4C Mortality Score при поступлении больных оценивалась в 6,5 (4–10,5) (средняя группа риска), через 48 ч после введения препарата также наблюдался прирост в прогностической оценке до 8 (5–10,75) с сохранением группы риска ($p = 0,031$). В группе ОЛО Ме (Q25-Q75) при поступлении у пациентов составила 11 (9–13) (группа высокого риска), через 48 ч после введения препарата значимых изменений в прогнозе не зафиксировано, Ме (Q25-Q75) равна 11 (9–13,5) ($p = 0,169$) (рис. 2).

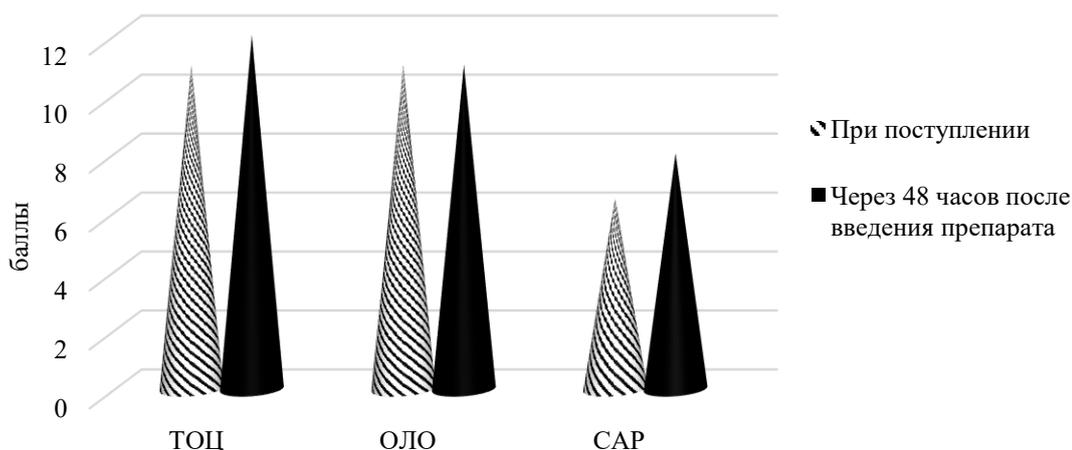


Рис. 2. Динамика показателя шкалы 4C Mortality score
Fig. 2. Dynamics of the 4C Mortality score indicator

При анализе прогностического показателя по шкале COVID-GRAM в зависимости от полученного препарата выявили наличие достоверных различий в группах ТОЦ и САР. В группе ТОЦ медиана оценок по шкале COVID-GRAM при поступлении больных составила 142 (122,5–159), что соотносится с группой высокого риска, через 48 ч после введения медиана оценок продолжила рост и была равна 146,5 (131–182,75) ($p = 0,004$). В группе САР Ме (Q25-Q75) оценок по шкале COVID-GRAM была равна 122 (100,5–140,5) (группа умеренного риска), через 48 ч после введения препарата наблюдалось снижение до 113,5 (105,25–132,75) с сохранением группы риска, но это не было статистически достоверно ($p = 0,645$). В группе ОЛО медиана оценок по шкале COVID-GRAM при поступлении была равна 141 (126,5–155) (группа высокого риска), через 48 ч после введения наблюдался статистически значимый прирост до 152 (131–173) ($p = 0,005$) с сохранением группы риска (рис. 3).

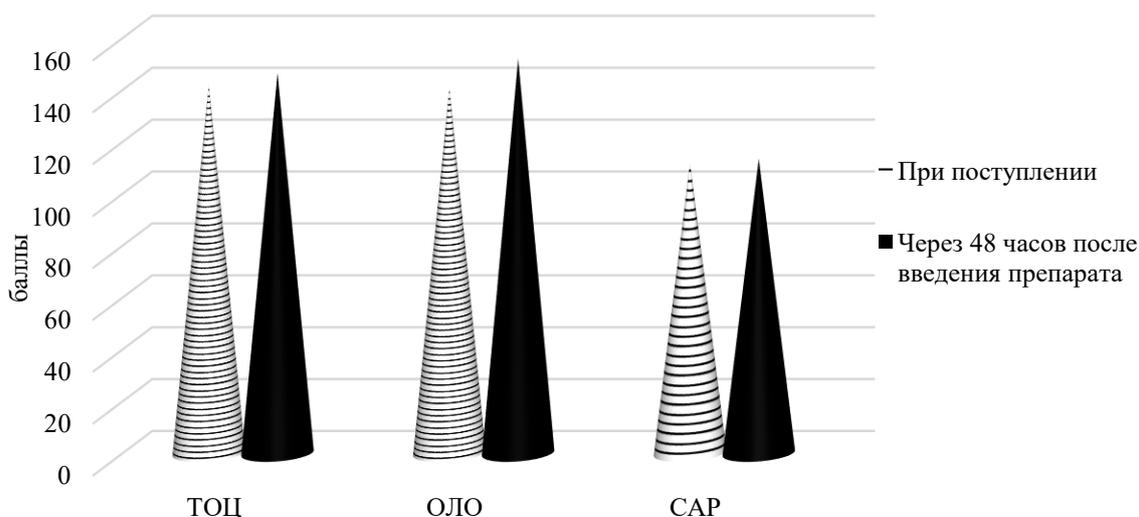


Рис. 3. Динамика показателя шкалы COVID-GRAM
Fig. 3 Dynamics of the COVID-GRAM scale indicator

При анализе показателя по шкале ШОКС-КОВИД в зависимости от полученного препарата выявили наличие достоверных различий только в группе ТОЦ: медиана оценок по шкале ШОКС-КОВИД при поступлении равнялась 8 (7–10) (средняя степень тяжести) и через 48 ч после введения наблюдался достоверный прирост до 10 (8–11) ($p = 0,005$) с переходом в группу тяжелой степени тяжести. В группах САР и ОЛО статистически значимых изменений не зафиксировано, все оценки оставались в пределах одной группы средней степени тяжести. В группе САР Ме (Q25-Q75) при поступлении была равна 7 (5–9) и осталась на прежнем уровне через 48 ч после введения (Ме (Q25-Q75) = 7 (5–8), $p = 0,260$). Аналогичная картина наблюдалась и в группе ОЛО, где Ме (Q25-Q75) при поступлении больных составила 9 (8–11) и осталась без изменений через 48 ч (Ме (Q25-Q75) = 9 (8–11), $p = 0,255$) (рис. 4).

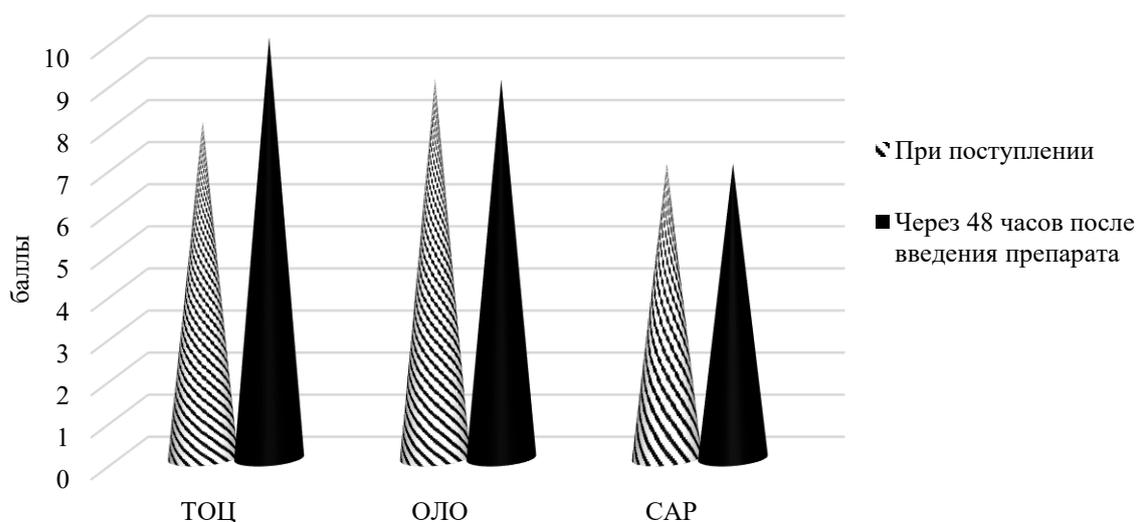


Рис. 4. Динамика показателя шкалы ШОКС-КОВИД
Fig. 4. Dynamics of the SHOCS-COVID scale indicator

Проведен анализ эффективности использования антицитокиновых препаратов (тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба) в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании на основании прогнозирования клинических исходов с использованием прогностических шкал, при однократном введении пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Все три препарата входят во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава Российской Федерации, при этом за рубежом наибольшее распространение получили только тоцилизумаб и сарилумаб. Данные препараты включены в национальные рекомендации во многих странах мира (США, Великобритания и т.д.) [10, 11]. Что касается оценки эффективности применения антицитокиновых препаратов, то согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 17 (14.12.2022)» Минздрава Российской Федерации, основным критерием эффективности патогенетической терапии является динамика клинических показателей после введения препарата: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO₂. При этом отмечается, что эффект от блокаторов ИЛ-6 и ИЛ-1 должен наступить в течение 12 часов. Если эффект от патогенетической терапии не получен, необходимо предполагать развитие других причин, ведущих к ухудшению состояния.

Только три рекомендуемых клинических показателя можно выразить в цифровом виде (лихорадка, одышка и SpO₂), два других показателя: самочувствие и аппетит, во многом подвержены субъективной оценке. С целью поиска новых цифровых решений для оценки эффективности применения антицитокиновых препаратов в раннем периоде после их использования в работе были применены оценочные прогностические шкалы 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД.

Острая потребность в быстрой и точной оценке состояния пациента при поступлении и прогнозировании потенциального исхода заболевания с целью своевременной коррекции лечения существовала с самого начала пандемии. Для решения данной задачи предпринимались попытки применять уже существующие на то время шкалы qSOFA, CURB-65, APACHE II и прочие аналогичные шкалы, но в дальнейшем накопление и систематизация все большего объема данных, связанного с COVID-19, привели к созданию специфических шкал, связанных непосредственно с новой коронавирусной инфекцией.

В данной работе были использованы две зарубежные и одна отечественная шкала. Шкала 4C Mortality Score была разработана в 2020 г. в Великобритании и апробирована на выборке, превышающей 55 тыс. пациентов с новой коронавирусной инфекцией [12]. Шкала COVID-GRAM была разработана на анализе 1 590 пациентов, проходивших лечение в 575 госпиталях, в феврале-марте 2020 г. в Китае [13]. Шкала ШОКС-КОВИД была разработана в МГУ им. М.В. Ломоносова, проявила свою прогностическую ценность в исследованиях ПУТНИК и БИСКВИТ (суммарно 137 пациентов) [9].

Опубликованные результаты многих клинических исследований, посвященных изучению препаратов антицитокиновой направленности в лечении пациентов с COVID-19, не позволяют однозначно судить об их эффективности и безопасности из-за разнородности исследований в виде значительных различий в выборе конечных точек и сроках введения препаратов, широкой вариабельности критериев включения и исключения пациентов. Большинство исследований изучает отдаленные результаты применения антицитокиновых препаратов и исходов заболевания. Самым крупным исследованием, посвященным изучению эффективности применения антицитокинового препарата, проведенным во время пандемии, является RECOVERY (Великобритания, апрель 2020 г. – январь 2021 г.), которое включало в себя 4 116 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Результаты исследования, которые продемонстрировали положительный эффект от введения тоцилизумаба в виде улучшения 28-дневной летальности (31 % по сравнению с 37 % в группе без тоцилизумаба), а также в улучшении вероятности выписки из стационара в течение 28 дней (57 % против 50 % в группе без тоцилизумаба), не были однозначно приняты в научном сообществе, что не позволяет завершить дискуссию в отношении эффективности применения антицитокиновых препаратов при новой коронавирусной инфекции [14, 15].

В открытых источниках не найдено работ, посвященных оценке эффективности антицитокиновых препаратов с использованием прогностических шкал в первые несколько суток после их введения. Представленная попытка использовать изменение показателя прогностической шкалы для оценки эффективности применения антицитокинового препарата показала, что данный способ является достаточно удобным и чувствительным инструментом для решения задач такого рода.

Заключение. Применение тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции не выявило достоверного улучшения в прогнозе течения и исхода данного заболевания через двое суток после применения данных препаратов.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Кантемирова Б. И., Василькова В. В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 130–137. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.
2. Ferrara J. L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease // Current opinion in immunology. 1993. Vol. 5, no. 5. P. 794–799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j.
3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections : causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Seminars in immunopathology. 2017. Vol. 39, no. 5. P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
4. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C. E., Ross R., Frydas I., Kritas S. K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2) : anti-inflammatory strategies // Journal of biological regulators and homeostatic agents. 2020. Vol. 34, no. 2. P. 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E.
5. Moradian N., Gouravani M., Salehi M. A., Heidari A., Shafeghat M., Hamblin M. R., Rezaei N. Cytokine release syndrome : inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality // European cytokine network. 2020. Vol. 31, no. 3. P. 81–93. doi: 10.1684/ecn.2020.0451.
6. Le R. Q., Li L., Yuan W., Shord S. S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A. T., Pazdur R. FDA approval summary : tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome // Oncologist. 2018. Vol. 23, no. 8. P. 943–947. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
7. Шкала 4C Mortality Score. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19>.
8. Шкала COVID-GRAM. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10303/covid-gram-critical-illness-risk-score>.

9. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) // Кардиология. 2020. Т. 60, № 11. С. 35–41.
10. COVID-19 Treatment. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
12. Knight S. R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T. M., Dunning J., Fairfield C. J., Gamble C., Green C. A., Gupta R., Halpin S., Hardwick H. E., Holden K. A., Horby P. W., Jackson C., Mclean K. A., Merson L., Nguyen-Van-Tam J. S., Norman L., Noursadeghi M., Olliaro P. L., Pritchard M. G., Russell C. D., Shaw C. A., Sheikh A., Solomon T., Sudlow C., Swann O. V., Turtle L. C., Openshaw P. J., Baillie J. K., Semple M. G., Docherty A. B., Harrison E. M. ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol : development and validation of the 4C Mortality Score // BMJ. 2020. Vol. 370. doi: 10.1136/bmj.m3339.
13. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C., Li Y., Guan W., Sang L., Lu J., Xu Y., Chen G., Guo H., Guo J., Chen Z., Zhao Y., Li S., Zhang N., Zhong N., He J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 // JAMA internal medicine. 2020. Vol. 180, no. 8. P. 1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
14. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : a randomised, controlled, open-label, platform trial // Lancet. 2021. Vol. 397, no. 10285. P. 1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
15. Yang C., Zhao H. Tocilizumab in COVID-19 therapy : who benefits, and how? // Lancet. 2021. Vol. 398, no. 10297. P. 299. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01380-5.

References

1. Kantemirova B. I., Vasilkova V. V. Polymorphism of genes in patients with new coronavirus infection COVID-19. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2022; 11 (3): 130–137. (In Russ.). doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.
2. Ferrara J. L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. Current Opinion in Immunology. 1993; 5 (5): 794–799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j.
3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Seminars in Immunopathology. 2017; 39 (5): 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
4. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 2020; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E.
5. Moradian N., Gouravani M., Salehi M. A., Heidari A., Shafeghat M., Hamblin M. R., Rezaei N. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality. European cytokine network. 2020; 31 (3): 81–93. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0451>.
6. Le R. Q., Li L., Yuan W., Shord S. S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A. T., Pazdur R. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. Oncologist. 2018; 23 (8): 943–947. doi:10.1634/theoncologist.2018-0028.
7. 4C Mortality Score Scale. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19>.
8. COVID-GRAM Scale. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10303/covid-gram-critical-illness-risk-score>.
9. Mareev V. Yu., Begrambekova Yu. L., Mareev Yu. V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19. Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS–COVID). Kardiologiya = Cardiology. 2020; 60 (11): 35–41. (In Russ.).
10. COVID-19 Treatment. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
12. Knight S. R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T. M., Dunning J., Fairfield C. J., Gamble C., Green C. A., Gupta R., Halpin S., Hardwick H. E., Holden K. A., Horby P. W., Jackson C., Mclean K. A., Merson L., Nguyen-Van-Tam J. S., Norman L., Noursadeghi M., Olliaro P. L., Pritchard M. G., Russell C. D., Shaw C. A., Sheikh A., Solomon T., Sudlow C., Swann O. V., Turtle L. C., Openshaw P. J., Baillie J. K., Semple M. G., Docherty A. B., Harrison E. M.; ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ. 2020; 370. doi: 10.1136/bmj.m3339.
13. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C., Li Y., Guan W., Sang L., Lu J., Xu Y., Chen G., Guo H., Guo J., Chen Z., Zhao Y., Li S., Zhang N., Zhong N., He J.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020; 180 (8): 1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.

14. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.

15. Yang C, Zhao H. Tocilizumab in COVID-19 therapy: who benefits, and how? *Lancet*. 2021; 398 (10297): 299. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01380-5.

Информация об авторах

С.В. Назуманов, аспирант кафедры госпитальной терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: vinn@inbox.ru.

А.Т. Абдрашитова, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: adelia-79@yandex.ru.

Е.А. Попов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань, e-mail: post@astgmu.ru.

Information about the authors

S.V. Nagumanov, postgraduate student of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: vinn@inbox.ru

A.T. Abdrashitova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of department of hospital therapy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: adelia-79@yandex.ru.

E.A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 21.04.2023; одобрена после рецензирования 22.11.2023; принята к публикации 29.11.2023.

The article was submitted 21.04.2023; approved after reviewing 22.11.2023; accepted for publication 29.11.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 612.172.1

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-76-87

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА
ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ:
ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТРОПОНИН Т
ИЛИ АМИНОТЕРМИНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ
ПРО-МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА В?**

*Ольга Владимировна Петрова¹, Диана Камильевна Твердохлебова¹,
Сергей Александрович Шашин²

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия

Аннотация. В литературе имеются данные о значении аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В при диагностике у пациентов с острым инфарктом миокарда. **Цель:** изучить дооперационные уровни аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В и высокочувствительного тропонина Т у пациентов с острым инфарктом миокарда, оценить значение аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В у пациентов с данной патологией. **Материалы и методы.** Ретроспективный анализ 50 историй болезни пациентов с острым инфарктом миокарда. **Результаты.** Изучение дооперационных уровней аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В у пациентов с острым инфарктом миокарда позволило обнаружить, что значения аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В при поступлении в стационар находились в диапазоне от 127 до 600 пг/мл; коррелировали с фракцией изгнания левого желудочка ($r = -0,42$, $p < 0,05$), степенью тяжести острой сердечной недостаточности ($r = +0,57$, $p < 0,05$), исходом острого инфаркта миокарда ($r = +0,45$, $p < 0,05$). Оценка значения аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В у пациентов с острым инфарктом миокарда на основании сопоставления с высокочувствительным тропонином Т не выявила преимуществ его использования при данной патологии: по диагностической и прогностической значимости аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В уступает высокочувствительному тропонину Т.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В, высокочувствительный тропонин Т

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шашин С. А. Диагностика острого инфаркта миокарда перед хирургическим вмешательством: высокочувствительный тропонин Т или аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В? // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 76–87. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-76-87.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION BEFORE SURGERY: HIGHLY SENSITIVE TROPONIN T OR AMINOTERMINAL FRAGMENT OF PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE TYPE B?

* © Петрова О.В., Твердохлебова Д.К., Шашин С.А., 2023

Abstract. Currently, there are data in the literature about the importance of the aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B in the diagnosis of patients with acute myocardial infarction. **The aim.** To study preoperative levels of aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B and high-sensitivity troponin T in patients with acute myocardial infarction and to assess the significance of aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B in patients with this pathology. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed 50 medical records of patients diagnosed with acute myocardial infarction. **The results.** Study of preoperative levels of aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B in patients with acute myocardial infarction showed that the values of aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B at hospital admission ranged from 127 to 600 pg/ml; correlated with left ventricular ejection fraction ($r = -0,42$, $p < 0,05$), severity of acute heart failure ($r = +0,57$, $p < 0,05$), and outcome of acute myocardial infarction ($r = +0,45$, $p < 0,05$). Assessment of the value of aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B in patients with acute myocardial infarction on the basis of comparison with high-sensitivity troponin T revealed no advantages of its use in this pathology as a marker of acute cardiomyocyte damage: aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B has less diagnostic and prognostic value than high-sensitivity troponin T. Diagnosis of acute myocardial infarction before surgery: highly sensitive troponin T or aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B?

Keywords: acute coronary syndrome; N-terminal fragment of the pro-brain natriuretic peptide type B; highly sensitive troponin T.

For citation: Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Shashin S. A. Diagnosis of acute myocardial infarction before surgery: high-sensitivity troponin T or amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B? Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 76–87. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-76-87. (In Russ.).

Введение. Удельный вес заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ) достигает 3,2 %, а летальность при данной патологии – до 12 %. Своевременная диагностика ОИМ позволяет улучшить качество жизни пациентов после перенесенного ОИМ: снизить частоту развития фатальных осложнений [1, 2, 3, 4].

Основным биохимическим маркером ОИМ является высокочувствительный тропонин Т (hsTnT), он входит в состав тропонинового комплекса, и участвует в сокращении миокарда [3, 4, 5]. Тем не менее в настоящее время в литературе имеются данные о диагностическом и прогностическом значении аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) у пациентов с ОИМ [5, 6, 7, 8, 9, 10]. NT-proBNP является пептидом, состоит из 32 аминокислот, синтез его происходит в несколько этапов: на 1 этапе – в кардиомиоцитах образуется proBNP (pro-brain natriuretic peptide, про-мозговой натрийуретический пептид), который состоит из 108 аминокислот, и не обладает гормональными эффектами; на 2 этапе – под действием протеазы proBNP расщепляется на BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP)), которые секретируются в кровь. BNP обладает гормональными эффектами: участвует в регуляции водно-солевого обмена и артериального давления. При развитии СН (в ответ на ишемию, повышение давления в камерах сердца и/или их растяжение) повышается их синтез в кардиомиоцитах и секреция в кровь [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Разброс мнений о значении NT-proBNP неоднороден [19, 20, 21, 22]. Сказанное обусловило интерес к изучению и сопоставлению дооперационных уровней NT-proBNP и hsTnT у пациентов с ОИМ.

Цель: изучить дооперационные уровни NT-proBNP и hsTnT у пациентов с ОИМ, оценить значение NT-proBNP у пациентов с данной патологией.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни пациентов с диагнозом ОИМ, поступивших на лечение в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава Российской Федерации (г. Астрахань). Согласно критерию включения были обследованы пациенты с диагнозом ОИМ в возрасте до 80 лет.

При поступлении в стационар у всех пациентов:

1) оценивали тяжесть состояния больного (тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН)) с помощью классификации Killip [2].

2) применяли инструментальные методы исследования: электрокардиографию, эхокардиографию и коронарографию. Оценку и интерпретацию результатов эхокардиографии проводили с помощью референтных интервалов (РИ), указанных в справочной литературе [23].

3) с помощью иммунохемилюминесцентного метода исследовали биохимические показатели крови – высокочувствительный тропонин Т (hsTnT, пг/мл) и аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP, пг/мл) на анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия). Биологическим материалом для лабораторных исследований служила кровь, взятие которой осуществляли в утренние часы натощак в вакуумные пробирки. Оценку и интерпретацию результатов исследования hsTnT проводили с учетом 99-й перцентили (то есть более 14 пг/мл), указанного в справочной литературе [5]; NT-proBNP – с помощью порогового значения для диагностики хронической сердечной недостаточности (cut off, то есть более 125 пг/мл), указанного в справочной литературе [16, 17, 18].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения «StatPlus» («AnalystSoft Inc.», США). Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25 %Q1; 75 %Q3]). Использован непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена с расчетом коэффициентов корреляции (r) и критериев статистической значимости (p). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: $\geq 0,7$ – выраженная; $0,4-0,69$ – умеренная; $\leq 0,39$ – слабая. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Сегодня данные о значениях NT-proBNP у пациентов с ОИМ весьма вариабельны и колеблются в диапазоне от 373 до 2 027 пг/мл. Это обусловлено тем, что на уровень NT-proBNP оказывают влияние такие факторы, как тяжесть сердечно-сосудистой патологии, возраст, пол, коморбидная патология (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, почечная и бронхолегочная патология) [19, 20, 21].

В связи с этим на первых этапах исследования у пациентов с ОИМ при поступлении в стационар был проведен анализ тяжести ОСН по шкале Killip, который выявил, что медиана тяжести ОСН составила 1,0 [1; 3]. На основании анализа пациентов разделили на 4-е группы (табл. 1): 1-я группа - 34 (68 %) пациента с 1-й степенью тяжести ОСН, 2-я группа - 4 (8 %) пациента со 2-й степенью тяжести ОСН, 3-я группа - 6 (12 %) пациентов с 3-й степенью тяжести ОСН, 4-я группа - 6 (12 %) пациентов с 4-й степенью тяжести ОСН.

Средний возраст пациентов в группах был практически одинаковым. Распределение больных по полу показало, что в группах преобладали мужчины. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 58,82 % случаев была выявлена у пациентов 1 группы, в 100 % случаев у пациентов 2, 3 и 4 групп (табл. 1).

Таблица 1. Демографические, анамнестические и клинические данные пациентов с ОИМ при поступлении в стационар

Table 1. Demographic, anamnestic and clinical data of patients with acute myocardial infarction on admission to the hospital

Признак	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Демографические и анамнестические данные пациентов				
Возраст, лет	68,0 [67; 78]	69,0 [60; 79]	69,0 [61; 76]	69,0 [65; 79]
Пол мужской	29 (85,3)	4 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)
Пол женский	5 (14,70)	–	–	–
Ишемическая болезнь сердца	20 (58,82)	4 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)

Признак	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Эпизод инфаркта миокарда первичный	14 (41,18)	–	–	–
Эпизод инфаркта миокарда: вторичный	20 (58,82)	4 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)
Сахарный диабет 2 типа	13 (38,23)	2 (50,0)	4 (66,66)	4 (66,66)
Артериальная гипертензия	12 (35,29)	2 (50,0)	4 (66,66)	4 (66,66)
Избыточная масса тела	13 (38,24)	2 (50,0)	4 (66,66)	4 (66,66)
Клинические данные пациентов				
Боль за грудиной	34 (100)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)
Иррадиация болей в шею, нижнюю челюсть, левую руку	34 (100)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)

Анализ коморбидной патологии выявил следующее (табл. 1):

1. Сахарный диабет 2 типа был выявлен у пациентов 1 группы в 38,23 %, у больных 2 группы – в 50 %, у пациентов 2 и 3 групп – в 66,66 % случаев.
2. Артериальная гипертензия обнаружена у пациентов 1 группы в 35,29 %, у больных 2 группы – в 50 %, у пациентов 2 и 3 групп – в 66,66 % случаев.
3. Избыточная масса тела выявлена у пациентов 1 группы в 38,24 %, у больных 2 группы – в 50 % случаев, у пациентов 2 и 3 групп – в 66,66 % случаев.

Возможно, при увеличении числа наблюдений (выборки) частота коморбидной патологии может измениться.

У пациентов 1 группы эпизод инфаркта миокарда в 41,2 % случаев был первичным, в 58,8 % – вторичным. У всех пациентов 2, 3 и 4 групп – ОИМ был вторичным. Течение ОИМ в группах было типичным и сопровождалось болевым синдромом с типичной локализацией болей: болью за грудиной с иррадиацией в левую руку, шею и нижнюю челюсть (табл. 2).

У всех пациентов ОИМ характеризовался изменениями на электрокардиограмме с подъемом сегмента ST и формированием патологических зубцов Q (табл. 2).

По локализации варианты ОИМ (табл. 2) были следующими:

- у пациентов 1 группы ОИМ нижней стенки левого желудочка диагностирован в 41,2 %, передней стенки левого желудочка – 29,4 %, переднеперегородочной – 20,6 %, боковой – 11,8 % случаев;
- у больных 2, 3 и 4 групп ОИМ в 100 % случаев был локализован в нижней стенке левого желудочка.

Вероятно, при увеличении числа наблюдений (выборки) вариабельность локализации ОИМ может измениться.

Размеры левого желудочка (КДОЛЖ и КСОЛЖ) у пациентов изменялись в пределах РИ. В то же время в группах отмечалась тенденция к недостоверному увеличению КДОЛЖ (у больных 2 группы отмечалось увеличение на 7 % по сравнению с 1 группой; у пациентов 3 группы – на 5,8 % по сравнению со 2 группой, у пациентов 4 группы – на 9,4 % по сравнению с 3 группой) и КСОЛЖ (у пациентов 2 группы зафиксировано увеличение на 18 % по сравнению с 1 группой; у больных 3 группы – на 20,31 % по сравнению со 2 группой, у пациентов 4 группы – на 15,58 % по сравнению с 3 группой) (табл. 2).

Значения ФИЛЖ в исследуемых группах были меньше РИ: у пациентов 1 группы – 50 %; 2 группы – 49 %; 3 группы – на 2,04 % по сравнению с 1 и 2 группами; у пациентов 4 группы – на 6,52 % по сравнению с 3 группой (табл. 2).

Выявленные изменения по результатам эхокардиографии послужили поводом для проведения чрескожной транслуминальной коронарографии и стентирования коронарных артерий. В 1 группе в 70,59 % случаев было выявлено поражение двух коронарных артерий; во 2, 3 и 4 группах – в 100 % случаях (табл. 2). Данные о подробностях и результатах стентирования исключены, так как эти сведения выходят за рамки проводимого исследования.

Таблица 2. Инструментальные данные пациентов с ОИМ при поступлении в стационар
Table 2. Instrumental data of patients with acute myocardial infarction on admission to the hospital

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Электрокардиография				
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, абс. число (%)	34 (100)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)
Инфаркт миокарда с формированием патологических зубцов Q, абс. число (%)	34 (100)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)
Локализация инфаркта миокарда, абс. число (%):				
• нижней стенки;	14 (41,2)	4 (100)	6 (100)	6 (100)
• передней стенки;	10 (29,4)	-	-	-
• перегородочной области;	7 (20,6)	-	-	-
• боковой стенки	4 (11,8)	-	-	-
Нарушение сердечного ритма, абс. число (%)	0 (0)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)
Нарушение проведения, абс. число (%)	0 (0)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)
Гипертрофия миокарда, абс. число (%)	0 (0)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)
Эхокардиография				
Конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) (РИ 65–193 мл)	113 [104; 121]	121 [119; 132]	128 [122; 134]	140 [164; 185]
Конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ) (РИ 65–193 мл)	54 [47; 63]	64 [47; 63]	77 [70; 90]	89 [80; 92]
Фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) (РИ более 60 %)	50,0 [48; 52]	49,0 [47; 51]	47,0 [46; 48]	46,0 [43; 48]
Коронарография				
Количество пораженных коронарных артерий более 70 %, абс. число (%):				
1	10 (29,41)	-	-	-
2	24 (70,59)	4 (100)	6 (100,0)	6 (100,0)

На втором этапе работы были проанализированы значения hsTnT и NT-proBNP при поступлении у пациентов с ОИМ (табл. 3). Из представленных в таблице 3 данных видно, что значения hsTnT в исследуемых группах были выше 99-й перцентили (14 пг/мл). У пациентов 1 группы значения hsTnT в 22,35 раза выше 99-й перцентили; 2 группы – в 28,57 раз выше 99-й перцентили и на 27,79 % выше, чем в 1 группе; 3 группы – в 38,71 раз выше 99-й перцентили и на 35,5 % выше, чем в 2 группе; 4 группы – в 394,92 раза выше 99-й перцентили и на 10,20 % достоверно выше ($p < 0,001$), чем в 3 группе. А также значения hsTnT у больных был достоверно выше, чем у пациентов 1 и 2 групп.

У 14 пациентов 1 группы значения NT-proBNP были ниже значения cut off, у 20 пациентов – выше значения cut off; а в сумме значения NT-proBNP у пациентов 1 группы были выше значения cut off в 1,55 раз (табл. 3).

У пациентов 2 группы – в 2,25 раз выше значения cut off и на 44,84 % выше, чем в 1 группе; 3 группы – в 2,84 раза выше значения cut off и на 26,70 % выше, чем во 2 группе; 4 группы – в 3,44 раза выше значения cut off и на 20,79 % выше, чем в 3 группе (табл. 3).

Таблица 3. hsTnT и NT-proBNP у пациентов с ОИМ при поступлении в стационар
Table 3. Highly sensitive troponin T and aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide type B in patients with acute myocardial infarction on admission to the hospital

Показатель, единицы измерения	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Высокочувствительный тропонин Т				
Me (25 %Q1; 75 %Q3), пг/мл	313,0 [200,0; 416,0]	400,0 [388,0; 419,0]	542,0 [474,0; 662,0]	5529 ¹ [9865; 11150]
Аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В				
Me (25 %Q1; 75 %Q3), пг/мл	194,0 [142,0; 280,0]	281,0 [270,0; 283,0]	356,0 [304,0; 381,0]	430,0 [424; 600,0]

Примечание: ¹ – достоверность различий между группами

У пациентов 1 группы послеоперационный период протекал без осложнений; у больных 2 группы он осложнился нарушением сердечного ритма и проведения. У 6 пациентов 3 группы – осложнился нарушением сердечного ритма и проведения, у 1 пациента этой группы – острой левожелудочковой недостаточностью. У 6 пациентов 4 группы осложнился нарушением сердечного ритма и проведения, и у 3 пациентов из 6 с высокими значениями hsTnT (7573, 10110, 101100) - острой левожелудочковой недостаточностью (табл. 4).

Таблица 4. Течение послеоперационного периода у пациентов с ОИМ
Table 4. The course of the postoperative period in patients with acute myocardial infarction

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Нарушение сердечного ритма, абс. число (%)	0	4 (100)	6 (100)	6 (100)
Нарушение проведения, абс. число (%)	0	4 (100)	6 (100)	6 (100)
Острая левожелудочковая недостаточность, абс. число (%)	0	0	1 (16,67)	3 (50)
Госпитальная летальность, абс. число (%)	0	0	0	3 (50)

При сопоставлении значений hsTnT и NT-proBNP при поступлении у пациентов с ОИМ обнаружено, что:

1. У 14 пациентов (в анамнезе отсутствовало указание на ИБС, эпизод ОИМ был первичным) 1 группы значения NT-proBNP были ниже значения cut off, в то же время значения hsTnT были выше 99-й перцентили.

2. У 3 пациентов 3 группы неблагоприятный исход сопровождался высокими значениями hsTnT (7573, 10110, 101100, в 540 раз и более 99-й перцентили (14 пг/мл)), в то же время значения NT-proBNP (381,3, 453,5, 600) были в 3 раза выше значения cut off.

Для определения значения NT-proBNP у пациентов с ОИМ на третьем этапе исследования был проведен корреляционный анализ между NT-proBNP и hsTnT, клинико-инструментальными данными пациентов. Результаты представлены в таблице 5.

Из представленных в таблице 5 данных видно, что у пациентов 1 группы, не выявлена корреляция между NT-proBNP и hsTnT. Также не обнаружены «традиционные корреляции» между NT-proBNP и эхокардиографическими показателями. Не обнаружены корреляции между уровнями hsTnT и эхокардиографическими показателями.

У пациентов 2 группы выявлена положительная сильная корреляция между уровнями NT-proBNP и hsTnT. Не обнаружены корреляции между NT-proBNP и эхокардиографическими показателями, уровнем hsTnT и эхокардиографическими показателями.

У пациентов 3 группы получены диаметрально противоположные данные: отрицательная сильная корреляция между уровнями NT-proBNP и hsTnT. Обнаружены «традиционные корреляции» между NT-proBNP и эхокардиографическими показателями (между NT-proBNP и КСОЛЖ – положительная умеренная, между NT-proBNP и ФИЛЖ – отрицательная сильная). А также hsTnT и эхокардиографическими показателями (между hsTnT и КДОЛЖ – положительная умеренная, между hsTnT и ФИЛЖ – положительная сильная).

Таблица 5. Коэффициенты корреляции (r) между биохимическими и эхокардиографическими показателями у пациентов с ОИМ
 Table 5. Correlation coefficients (r) between biochemical and echocardiographic parameters in patients with acute myocardial infarction

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	NT-proBNP	hsTnT	NT-proBNP	hsTnT	NT-proBNP	hsTnT	NT-proBNP	hsTnT
hsTnT	+0,15 (p>0,05)	–	+0,96	–	-0,77	–	+0,81	–
NT-proBNP	–	+0,15 (p > 0,05)	–	+0,96	–	-0,77	–	+0,81
КДОЛЖ	-0,07 (p>0,05)	+0,50 (p > 0,05)	+0,09	+0,28	-0,29	+0,65	+0,86	+0,51
КСОЛЖ	+0,18 (p>0,05)	+0,11 (p > 0,05)	-0,18	+0,05	+0,49	+0,001	+0,96	+0,93
ФИЛЖ	+0,34 (p > 0,05)	-0,35 (p > 0,05)	+0,13	+0,23	-0,80	+0,90	+0,52	+0,33

Примечание: жирным и курсивом выделены значения коэффициент корреляции выше 4

У пациентов 4 группы получены результаты, противоположные 3 группе: положительная сильная корреляция между NT-proBNP и hsTnT. Обнаружены «традиционные корреляции» между NT-proBNP и эхокардиографическими показателями (между NT-proBNP и КДОЛЖ – положительная сильная, между NT-proBNP и КСОЛЖ – положительная сильная, между NT-proBNP и ФИЛЖ – положительная умеренная). Аналогично отмечены корреляции между уровнями hsTnT и эхокардиографическими показателями (между hsTnT и КДОЛЖ – положительная умеренная, между hsTnT и КСОЛЖ – положительная сильная).

Учитывая неоднородность данных корреляционного анализа в исследуемых группах, всех пациентов объединили в одну группу и изучили взаимосвязь между биохимическими показателями и эхокардиографическими у больных с ОИМ. Изучение выявило:

- отсутствие взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и КДОЛЖ ($r = +0,12$, $p > 0,05$), hsTnT и КДОЛЖ ($r = +0,21$, $p > 0,05$), hsTnT и КДОЛЖ ($r = +0,32$, $p > 0,05$), hsTnT и ФИЛЖ ($r = +0,08$, $p > 0,05$);
- положительную слабую корреляцию между NT-proBNP и КСОЛЖ ($r = +0,37$, $p < 0,05$);
- отрицательную слабую корреляцию между NT-proBNP и ФИЛЖ ($r = -0,42$, $p < 0,05$);
- положительная умеренную корреляцию между NT-proBNP и hsTnT ($r = +0,51$, $p < 0,05$).

Кроме того, провели корреляционный анализ между биохимическими показателями и степенью тяжести ОИМ, количеством пораженных коронарных артерий и исходом заболевания, который выявил:

- между NT-proBNP и степенью тяжести ОИМ положительную умеренную корреляцию ($r = +0,57$, $p < 0,05$), между hsTnT и степенью тяжести ОИМ положительную умеренную корреляцию ($r = +0,68$, $p < 0,05$);
- между NT-proBNP и количеством пораженных коронарных артерий положительную слабую корреляцию ($r = +0,23$, $p < 0,05$), между hsTnT и количеством пораженных коронарных артерий положительную слабую корреляцию ($r = +0,19$, $p < 0,05$);
- между NT-proBNP и исходом ОИМ положительную умеренную корреляцию ($r = +0,45$, $p < 0,05$), между hsTnT и исходом ОИМ положительную сильную корреляцию ($r = +0,95$, $p < 0,05$).

Пациентов с ОИМ по степени тяжести ОИМ разделили на четыре группы. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, наличию коморбидной патологии и в то же время не сопоставимы по полу и численности.

Течение ОИМ в исследуемых группах было типичным, с подъемом сегмента ST и формированием патологических зубцов Q, частота локализации ОИМ от 41 до 100 % отмечалась в нижней стенке левого желудочка, с поражением двух коронарных артерий от 70–100 % случаев, со снижением значений фракции изгнания левого желудочка от 43 до 50 %.

При поступлении значения NT-proBNP в исследуемых группах выше порогового значения (125 пг/мл), и находились в пределах от 127 до 600 пг/мл. Сопоставить полученные нами данные по NT-proBNP у пациентов с ОИМ с данными других исследователей не представилось возможным, поскольку эти авторы изучали значение пептида у пациентов с разной степенью выраженности гемодинамических нарушений. Так, E.T. Radwan с соавторами [15], изучая значения NT-proBNP у пациентов

с ОИМ, обнаружил, что они находились в диапазоне от 1687 до 3251 пг/мл, исследуемую группу составили пациенты с ФИЛЖ менее 36 %. В то же время в работе А. Kurtul с соавторами [22] у пациентов с ОИМ и ФИЛЖ ниже 36 % значения NT-proBNP находились в диапазоне от 147 до 9885 пг/мл. У Е.В. Шрейдер с соавторами [1] значения NT-proBNP от 451,2 до 761,5 пг/мл (пациенты были с ФИЛЖ более 53 %). Что указывает на необходимость детализации и персонализации значений пептида у пациентов с ОИМ [6].

При анализе значений NT-proBNP в исследуемых группах выявили некоторые особенности, а именно:

1. У 14 пациентов 1 группы значения NT-proBNP были на границе порогового значения и в среднем составили 136,0 пг/мл (диапазон от 127–163,0 пг/мл). У этих пациентов эпизод ИМ был первичным и в анамнезе отсутствовал диагноз ИБС.

2. У 20 пациентов 1 группы значения NT-proBNP в среднем составили 260,0 пг/мл (диапазон от 169,0–453,5 пг/мл). У пациентов 2 группы – 280 пг/мл (от 260,0 до 304 пг/мл), 3 группы – 356 пг/мл (от 290,0 до 455 пг/мл), 4 группы – 408 пг/мл (от 304,0 до 600 пг/мл). У этих пациентов эпизод ИМ был вторичным, и в анамнезе присутствовал диагноз ИБС.

Таким образом, кроме ФИЛЖ как диагностического маркера СН, на значения пептида оказывает влияние эпизод ОИМ. При первичном эпизоде ОИМ статистически гемодинамика страдала реже, о чем свидетельствуют значения ФИЛЖ (50 %), поэтому и значения пептида у 14 пациентов 1 группы находились около порогового значения. Наличие в анамнезе ОИМ сопровождается нарушением гемодинамики, о чем свидетельствует снижение ФИЛЖ, и значения пептида у таких пациентов в 2 раза и более выше порогового значения. Соответственно, дооперационные значения NT-proBNP у пациентов с ОИМ могут указывать на степень тяжести гемодинамических нарушений.

При анализе данных обнаружено, что тяжесть ОЧН оказывает влияние на значения NT-proBNP: с увеличением степени тяжести в исследуемых группах отмечается увеличение значения NT-proBNP. Корреляционный анализ выявил между NT-proBNP и степенью тяжести ОЧН положительную умеренную корреляцию ($r = +0,57$, $p < 0,05$). Таким образом, дооперационные значения NT-proBNP у пациентов с ОИМ могут указывать на степень тяжести ОЧН.

Не выявили взаимосвязь между NT-proBNP и количеством пораженных артерий в отличие от данных Е.В. Шрейдер с соавторами [1]. Дооперационные значения NT-proBNP у пациентов с ОИМ не отражают степень тяжести поражения коронарного русла с точки зрения расчета количества пораженных коронарных артерий. Вероятно, что имеющиеся результаты могут говорить о массе или объеме пораженного миокарда, поскольку зоны кровоснабжения определенными коронарными артериями обладают индивидуальной вариабельностью.

Имеются данные о том, что дооперационные значения NT-proBNP у пациентов с ОИМ указывают на неблагоприятный исход заболевания [15, 22]. Выявили взаимосвязь между NT-proBNP и исходом ОИМ.

При сопоставлении значений NT-proBNP со значениями hsTnT у пациентов с ОИМ обнаружили, что:

- у 14 пациентов 1 группы значения hsTnT многократно выше 99 перцентили, в отличие от значений NT-proBNP у этих пациентов (в пределах порогового значения).
- у пациентов 4 группы с 4 степенью тяжести ОЧН значения hsTnT многократно выше, чем у пациентов 1, 2 и 3 групп, в отличие от значений NT-proBNP в этих группах.
- у пациентов 4 группы с неблагоприятным исходом значения hsTnT достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с благоприятным исходом, в отличие от NT-proBNP, значения которого у пациентов с неблагоприятным исходом были практически одинаковые с пациентами с благоприятным исходом. Кроме того, не обнаружили описанную в литературе [12, 14, 19, 20, 21] сильную корреляцию между hsTnT и NT-proBNP.

Заключение. ОИМ – острое заболевание, которое характеризуется остро возникшей окклюзией (тромбозом или эмболией) коронарной артерии и/или артерий, в результате чего нарушается кровоснабжение миокарда и развивается некроз кардиомиоцитов с последующим высвобождением тропонина Т (TnT) в кровеносное русло. TnT есть маркер повреждения кардиомиоцитов, его значения указывают на острое повреждение кардиомиоцитов, объем (размер) повреждения, обратимость и необратимость повреждения, исход заболевания [5, 20, 21]. Результаты представленных исследований также подтверждают эти данные.

С другой стороны, на фоне хронической гипоксии миокарда происходит растяжение и гипертрофия миокарда, повышение давления в камерах сердца, которые являются стимулами для синтеза и секреции натрийуретических пептидов [6, 24]. Таким образом, NT-proBNP может служить маркером хронических заболеваний сердца, уступая, однако, тропониновому тесту в отношении быстроты проявления.

Выводы:

1. Изучение дооперационных уровней аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В у пациентов с ОИМ позволило обнаружить, что значения его при поступлении в стационар были в диапазоне от 127 до 600 пг/мл; коррелировали с фракцией изгнания левого желудочка ($r = -0,42$, $p < 0,05$), степенью тяжести острой сердечной недостаточности ($r = +0,57$, $p < 0,05$), исходом ОИМ ($r = +0,45$, $p < 0,05$).

2. Оценка значения аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В у пациентов с острым инфарктом миокарда на основании сопоставления с высокочувствительным тропонином Т не выявила преимуществ его использования при данной патологии в качестве маркера острого повреждения кардиомиоцитов: по диагностической и прогностической значимости аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В уступает высокочувствительному тропонину Т, что может ограничивать использование данного показателя в повседневной клинической практике для диагностики и прогнозирования острого инфаркта миокарда.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Шрейдер Е. В., Шахнович Р. М., Босых Е. Г., Руда М. Я. Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиология. 2010. № 2. С. 15–20.
2. Bergmark B. A., Mathenge N., Merlini P. A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes // *Lancet*. 2022. Vol. 399, no. 10332. P. 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6.
3. Хоролец Е. В., Шлык С. В. Прогноз пациентов острым инфарктом миокарда на госпитальном этапе лечения // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 1. С. 74.
4. Inciardi R. M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology*. 2020. Vol. 5, no. 7. P. 819–824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
5. Петрова О. В., Егорова Т. Г., Шабанова Г. Р., Бренцис З. Ю. Динамика тропонина Т, фракции МВ креатинфосфокиназы и миоглобина у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце // *Астраханский медицинский журнал*. 2012. Т. 7, № 2. С. 83–86.
6. Петрова О. В. Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных : дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2022. 274 с.
7. Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С., Нагирняк О. А. Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018. Т. 17, № 4. С. 19–25.
8. Garg P., Morris P., Fazlanie A. L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome : from history to high-sensitivity cardiac troponin // *Internal and emergency medicine*. 2017. Vol. 12, no. 2. P. 147–155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
9. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) : Evidence from a meta-analysis // *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. Vol. 63, no. 3. P. 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.

10. Perrone M. A., Spolaore F., Ammirabile M., Romeo F., Caciagli P., Ceriotti F., Bernardini S. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19 : A multicenter study // *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. 2021. Vol. 32. P. 100715. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100715.
11. Cao G., Zhao Z., Xu Z. Distribution Characteristics of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Culprit Lesion in Acute Myocardial Infarction Patients Based on Coronary Angiography Diagnosis // *Comput. Math. Methods Med*. 2022 Vol. 2022. P. 2420586. doi: 10.1155/2022/2420586.
12. Arcari A., Luciani M., Cacciotti L., Musumeci M. B., Spuntarelli V., Pistella E., Martolini D., Manzo D., Pucci M., Marone C., Melandri S., Ansalone G., Santini C., Martelletti P., Volpe M., De Biase L. Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients // *Internal and emergency medicine*. 2020. Vol. 15, no. 8. P. 1467–1476. doi:10.1007/s11739-020-02498-7.
13. Barragán A., Lacalzada J., de la Rosa A., De Vera A. M., Duque A., Perera C., Lara A., Laynez I. Relationship between slightly elevated NT-proBNP and alterations in diastolic function detected by echocardiography in patients without structural heart disease // *International journal of cardiology*. 2008. Vol. 129, no. 3. P. 430–432. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.097.
14. Zhao X. Y., Li J. X., Tang X. F., Xu J. J., Song Y., Jiang L., Chen J., Song L., Gao L. J., Gao Z., Qiao S. B., Yang Y. J., Gao R. L., Xu B., Yuan J. Q. Prognostic value of NT-proBNP in stable coronary artery disease in Chinese patients after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era // *Biomedical and environmental sciences : BES Biomed Environ Sci*. 2018. Vol. 31, no. 12. P. 859–866. doi: 10.3967/bes2018.117.
15. Radwan H., Selem A., Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome // *Journal of the Saudi Heart Association*. 2014. Vol. 26, no. 4. P. 192–198. doi: 10.1016/j.jsha.2014.04.004.
16. Петрова О. В., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Голубкина С. А. Пат. 2712634 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с ишемической митральной недостаточностью. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2019127138; заявл. 27.08.2019; опубл. 30.01.2020. Бюл. № 4.
17. Петрова О. В., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Голубкина С. А. Пат. 2712629 Рос. Федерация, МПК G01N33/50, A61B5/145 Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с постинфарктной аневризмой левого желудочка. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2019127139; заявл. 27.08.2019; опубл. 30.01.2020. Бюл. № 4.
18. Петрова О. В., Мотрева А. П., Тарасов Д. Г. Дооперационные уровни аминотерминального промозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных // *Астраханский медицинский журнал*. 2013. Т. 8, № 3. С. 74–79.
19. de Falco R., Vargas M., Palma D., Savoia M., Miscioscia A., Pinchera B., Vano M., Servillo G., Gentile I., Fortunato G. B-Type Natriuretic Peptides and high-sensitive troponin I as COVID-19 survival factors : which one is the best performer // *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, no. 12. P. 2726. doi: 10.3390/jcm10122726.
20. De Michieli L., Ola O., Knott J. D., Akula A., Mehta R. A., Hodge D. O., Dworak M., Yang E. H., Ghara-cholou M., Singh G., Singh R., Gulati R., Jaffe A. S., Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and risk stratification in COVID-19 // *Clinical chemistry*. 2021. Vol. 67, no. 8. P. 1080–1089. doi: 10.1093/clinchem/hvab062.
21. Reynen S., Schlossbauer M., Hubauer U., Hupf J., Mohr A., Orso E., Zimmermann M., Luchner A., Maier L. S., Wallner S., Jungbauer C. G. Urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide : prognostic value in patients with acute chest pain // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, no. 3. P. 2293–2305. doi: 10.1002/ehf2.13332.
22. Kurtul A., Yarlioglu M., Murat S. N., Duran M., Acikgoz S. K., Sensoy B., Ergun G., Cetin M., Ornek E. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Level is Associated With Severity and Complexity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome // *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2016. Vol. 22, no. 1. P. 69–76. doi: 10.1177/1076029614541954.
23. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigh J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, no. 1. P. 1–39e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
24. Кивва В. Н., Абрамова Т. Н. Патогенез сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал*. 2009. Т. 4, № 1. С. 73–81.

References

1. Shreider E. V., Shakhnovitch R. M., Bositykh E. G., Ruda M. YA. Peculiarities of dynamics and prognostic value of NT-proBNP level in different variants of treatment of patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya = Cardiology*. 2010; 2: 15–20 (in Russ).
2. Bergmark B. A., Mathenge N., Merlini P. A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022; 399 (10332): 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6.

3. Khorolets E.V., Shlyk S.V. Forecast of patients with acute myocardial infarction at the state treatment station. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 1: 74 (in Russ).
4. Inciardi R. M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (7): 819–824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
5. Petrova O. V., Egorova T. G., Shabanova G. R., Brentsis Z. Yu. The dynamics of troponin T, fractions MB creatine phosphate kinase and myoglobin in patients with ischemic heart disease after coronary bypass crafting on the working. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2012; 7 (2): 83–86 (in Russ).
6. Petrova O. V. *Molekuljarnye prediktory oslozhnenij v rannem posleoperacionnom periode u kardiohirurgicheskij bol'nyh*: dissertation of Doctor of Medical Sciences. Astrakhan, 2022. 274 p. (In Russ).
7. Neverova Yu. N., Tarasov R. S., Nagirnyak O. A. Main predictors of in-hospital adverse outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with multivessel disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2018; 17 (4): 19–25 (in Russ).
8. Garg P., Morris P., Fazlanie A. L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017; 12 (2): 147–155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
9. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020; 63 (3): 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
10. Perrone M. A., Spolaore F., Ammirabile M., Romeo F., Caciagli P., Ceriotti F., Bernardini S. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2021; 32; 100715. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100715.
11. Cao G., Zhao Z., Xu Z. Distribution Characteristics of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Culprit Lesion in Acute Myocardial Infarction Patients Based on Coronary Angiography Diagnosis. *Comput Math Methods Med*. 2022; 2022: 2420586. doi: 10.1155/2022/2420586.
12. Arcari L., Luciani M., Cacciotti L., Musumeci M. B., Spuntarelli V., Pistella E., Martolini D., Manzo D., Pucci M., Marone C., Melandri S., Ansalone G., Santini C., Martelletti P., Volpe M., De Biase L. Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *Intern Emerg Med*. 2020; 15 (8): 1467–1476. doi:10.1007/s11739-020-02498-7.
13. Barragán A., Lacalzada J., de la Rosa A., De Vera AM., Duque A., Perera C., Lara A., Laynez I. Relationship between slightly elevated NT-proBNP and alterations in diastolic function detected by echocardiography in patients without structural heart disease. *Int J Cardiol*. 2008; 129 (3): 430–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.097.
14. Zhao X. Y., Li J. X., Tang X. F., Xu J. J., Song Y., Jiang L., Chen J., Song L., Gao L. J., Gao Z., Qiao S. B., Yang Y. J., Gao R. L., Xu B., Yuan J. Q. Prognostic value of NT-proBNP in stable coronary artery disease in Chinese patients after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Biomed Environ Sci*. 2018; 31 (12): 859–866. doi: 10.3967/bes2018.117.
15. Radwan H., Selem A., Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2014; 26(4): 192–198. doi: 10.1016/j.jsha.2014.04.004.
16. Petrova O. V., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G., Golubkina S. A. Method for predicting cardiovascular complications in patients with ischemic heart disease in combination with ischemic mitral insufficiency. Patent PF, no. 2712634, 2019 (in Russ).
17. Petrova O. V., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G., Golubkina S. A. Method for predicting cardiovascular complications in patients with ischemic heart disease in combination with postinfarction left ventricular aneurysm. Patent PF, no. 2712629, 2019 (in Russ).
18. Petrova O. V., Motreva A. P., Tarasov D. G. Preoperative of N-terminal pro-brain natriuretic in cardiosurgical patients. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8 (3): 74–79 (in Russ).
19. de Falco R., Vargas M., Palma D., Savoia M., Miscioscia A., Pinchera B., Vano M., Servillo G., Gentile I., Fortunato G. B-Type Natriuretic Peptides and high-sensitive troponin I as COVID-19 survival factors: which one is the best performer. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (12): 2726. doi: 10.3390/jcm10122726.
20. De Minchieli L., Ola O., Knott J. D., Akula A., Mehta R.A., Hodge D. O., Dworak M., Yang E. H., Ghara-cholou M., Singh G., Singh R., Gulati R., Jaffe A. S., Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and risk stratification in COVID-19. *Clin. Chem*. 2021; 67 (8): 1080–1089. doi: 10.1093/clinchem/hvab062.
21. Reynen S., Schlossbauer M., Hubauer U., Hupf J., Mohr A., Orso E., Zimmermann M., Luchner A., Maier L.S., Wallner S., Jungbauer C.G. Urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide: prognostic value in patients with acute chest pain. *ESC Heart Fail*. 2021; 8 (3): 2293–2305. doi: 10.1002/ehf2.13332.
22. Kurtul A., Yarlioglu M., Murat S. N., Duran M., Acikgoz S. K., Sensoy B., Ergun G., Cetin M., Ornek E. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Level is Associated With Severity and Complexity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2016; 22 (1): 69–76. doi: 10.1177/1076029614541954.

23. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigh J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.

24. Kivva V. N., Abramova T. N. Pathogenesis of heart failure. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2019; 4 (1): 73–81 (in Russ).

Информация об авторах

О.В. Петрова, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: students_asma@mail.ru.

Д.К. Твердохлебова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: tverdiana@mail.ru.

С.А. Шашин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

Information about the authors

O.V. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: students_asma@mail.ru.

D.K. Tverdokhlebova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: tverdiana@mail.ru.

S.A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru*

* Статья поступила в редакцию 18.04.2023; одобрена после рецензирования 30.11.2023; принята к публикации 07.12.2023.

The article was submitted 18.04.2023; approved after reviewing 30.11.2023; accepted for publication 07.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.39-021.3

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-88-96

**ПРЕДИКТОРЫ ПОЗДНИХ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ ВЫКИДЫШЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ПРЕРЫВАНИЯ**

*Татьяна Викторовна Раченкова, Юлия Алексеевна Дударева

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Аннотация. Цель исследования. Оценка факторов риска поздних выкидышей в зависимости от клинического фенотипа прерывания. **Материалы и методы.** В исследование вошли 156 женщин. Основную группу составили 66 пациенток с поздним самопроизвольным абортom в сроке гестации 12,0–21,6 недель, из них 47 с выкидышем на фоне истмико-цервикальной недостаточности или с преждевременным излитием околоплодных вод, 19 женщин с поздним выкидышем на фоне кровяных выделений. Контрольную группу составили 90 пациенток, беременность которых закончилась срочными родами. **Результаты.** Анализ распространенности экстрагенитальной патологии выявил у женщин с поздним выкидышем высокую частоту анемии (31,8; $p = 0,000$), ожирения (12,12 % $p = 0,013$), заболеваний желудочно-кишечного тракта (12,12 %; $p = 0,004$). При анализе гинекологической патологии обнаружено, что хирургическое лечение шейки матки в 9,6 раз чаще встречалось у пациенток основной группы по сравнению с контрольной (10,6 и 1,1 %; $p = 0,008$; ОШ = 10,68, ДИ 1,28–89,04), частота аномалий развития матки – в 7,5 раз чаще в группе с кровяными выделениями по сравнению с группой пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (15,8 и 2,1 %; $p = 0,035$; ОШ = 8,63, ДИ 0,84–88,97). Значимыми факторами риска поздних выкидышей являются преждевременные роды (18,2 %, $p = 0,000$), неразвивающаяся беременность (18,2 %; $p = 0,026$), медицинские аборты (42,6 %; $p = 0,003$). При анализе течения беременности выявлены прогностически неблагоприятные маркеры выкидыша: угроза прерывания настоящей беременности (53,0 %; $p = 0,000$), истмико-цервикальная недостаточность (19,1 %; $p = 0,000$) и нарушения биоценоза влагалища (71,2 %, $p = 0,000$). **Заключение.** Наличие экстрагенитальной патологии, отягощенного акушерского анамнеза и осложненного течения беременности характерно для пациенток с поздними самопроизвольными абортами, что требует наблюдения за данной категорией пациенток на этапе прегравидарной подготовки, лечение экстрагенитальной патологии, а также своевременной профилактики, диагностики и лечения осложнений разных этапов беременности.

Ключевые слова: поздний самопроизвольный аборт, фенотип прерывания, предикторы

Для цитирования: Раченкова Т. В., Дударева Ю. А. Предикторы поздних самопроизвольных выкидышей в зависимости от фенотипа прерывания // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 88–96. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-88-96.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**PREDICTORS OF LATE SPONTANEOUS MISCARRIAGES DEPENDING
ON THE PHENOTYPE OF ABORTION**

Tat'yana V. Rachenkova, Yuliya A. Dudareva
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

* © Раченкова Т. В., Дударева Ю. А., 2023

Abstract. The aim. Assessment of risk factors for late miscarriages depending on the clinical phenotype of abortion. **Materials and methods.** The study included 156 women. The main group consisted of 66 patients with late spontaneous abortion at a gestational age of 12,0–21,6 weeks, 47 of them with miscarriage on the background of isthmic-cervical insufficiency or premature rupture of amniotic fluid, 19 with late miscarriage against the background of blood discharge. Control group – 90 patients whose pregnancy ended in term delivery. **Results.** Analysis of the prevalence of extragenital pathology revealed a high incidence of anemia (31,8 %; $p = 0,000$), obesity (12,12 %, $p = 0,013$), and gastrointestinal diseases (12,12 %; $p = 0,004$) in women with late miscarriage. When analyzing gynecological pathology, it was revealed that surgical treatment of the cervix was 9,6 times more common in patients of the main group compared to the control group (10,6 and 1,1 %; $p = 0,008$; OR = 10,68 CI 1,28–89,04), the frequency of abnormalities in the development of the uterus – 7,5 times more often in the group with bleeding compared to the group of patients with isthmic-cervical insufficiency (15,8 and 2.1 %; $p = 0,035$; OR = 8,63 CI 0,84–88,97). Significant risk factors for late miscarriages are preterm birth (18,2 %, $p = 0,000$), non-developing pregnancy (18,2 %; $p = 0,026$), medical abortions (42,6 %; $p = 0,003$). When analyzing the course of pregnancy, prognostically unfavorable markers of miscarriage were identified: the threat of termination of a real pregnancy (53,0 %; $p = 0,000$), isthmic-cervical insufficiency (19,1 %; $p = 0,000$) and violations of the vaginal biocenosis (71,2 %, $p = 0,000$). **Conclusion.** Thus, the presence of extragenital pathology, aggravated obstetric anamnesis and complicated course of pregnancy is typical for patients with late spontaneous abortions, which requires monitoring of this category of patients at the stage of preconception preparation, treatment of extragenital pathology, as well as timely prevention, diagnosis and treatment of complications at different stages of pregnancy.

Keywords: late spontaneous abortion, phenotype of abortion, predictors

For citation: Rachenkova T. V., Dudareva Yu. A. Predictors of late spontaneous miscarriages depending on the phenotype of abortion. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 88–96. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-88-96. (In Russ.).

Введение. В настоящее время одной из актуальных проблем акушерства остается невынашивание беременности, частота которого достигает 20 % и не имеет тенденции к снижению [1]. Согласно современным данным, частота выкидышей во II триместре составляет около 1 % от общего числа родов [2]. Недавний метаанализ показал, что риск выкидыша увеличивается с последовательным биологическим градиентом от 11 % у женщин, у которых не было выкидышей в анамнезе, до 64 % – у женщин, у которых в анамнезе было 6 или более выкидышей [3]. Существуют данные о более низких концентрациях и более медленном росте уровня гормонов фетоплацентарного комплекса у женщин с выкидышем в анамнезе по сравнению с беременными с неотягощенным акушерским анамнезом, что свидетельствует о фетоплацентарной дисфункции у данной категории пациенток, относящихся к группе высокого перинатального риска [4].

Механизм и клинические проявления выкидыша непосредственно зависят от крайне разнообразных причин, приведших к прерыванию беременности, таких как врожденная и приобретенная патология матки, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), патология плаценты, инфекционные факторы, эндокринные и иммунологические нарушения [3]. Так, сокращение матки и повышение его тонуса стимулируют отслойку плодного яйца, что клинически проявляется кровотечением, тогда как при ИЦН самопроизвольный аборт обусловлен преждевременным ремоделированием шейки матки, приводящим к разрыву плодных оболочек и излитием околоплодных вод [5]. Установлено, что частота повторных выкидышей во II триместре различна для разных фенотипов самопроизвольного прерывания – начальных клинических признаков самопроизвольного аборта [3]. Наибольшая частота повторных потерь беременности во II триместре установлена для выкидышей, клинически манифестирующих с ИЦН и составляет 28 % [3]. Установлено, что сочетание ИЦН с поздними самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами в анамнезе и угрозой прерывания беременности во II триместре повышает риск прерывания беременности до 71,4 % [6].

Самопроизвольные аборты, ранними клиническими проявлениями которых являются кровянистые выделения на фоне отслойки плодного яйца, часто связаны с различными вариантами тромбофилии, приводящими к снижению плацентарной перфузии вследствие тромбообразования в сосудах маточно-плацентарного русла, развитию васкулитов и инфарктов плаценты [7]. Установлено, что сочетание ретрохориальной гематомы на ранней и поздней стадии имплантации, связанной с патологией системы гемостаза (гиперкоагуляция), с наследственной тромбофилией повышает риск репродуктивных потерь за счет формирования первичной плацентарной недостаточности [8]. Основными факторами

риска формирования плацентарной недостаточности, приводящими к невынашиванию беременности, являются экстрагенитальные заболевания беременной (хроническая артериальная гипертензия; заболевания почек; эндокринная патология, включающая метаболический синдром; сахарный диабет; заболевания щитовидной железы; врожденная патология системы гемостаза; острые инфекционные заболевания и т.д.), осложненное течение беременности, неадекватное питание, повреждающее действие факторов окружающей среды, хронические интоксикации (алкоголь, курение, употребление наркотиков) [9]. Первичная плацентарная недостаточность и нарушение процессов ангиогенеза и структурной дифференцировки ворсин хориона являются причиной самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 14–16 недель [10].

В настоящее время продолжается поиск предикторов поздних самопроизвольных выкидышей, в том числе в зависимости от клинического фенотипа прерывания.

Цель: оценить факторы риска поздних выкидышей в зависимости от клинического фенотипа прерывания.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное поперечное (одномоментное) контролируемое исследование в период 2018–2021 гг. В исследование вошли 156 женщин. Основную группу составили 66 пациенток с поздним самопроизвольным абортom в сроке гестации 12,0–21,6 недель, из них у 47 женщин – безболевая форма с выкидышем на фоне ИЦН (укорочение шейки матки ≤ 25 мм и/или дилатация цервикального канала ≥ 10 мм) и/или с клиническими признаками в виде излития околоплодных вод (1А группа), у 19 женщин – с поздним выкидышем с клиническими проявлениями в виде кровяных выделений и выраженного болевого синдрома. В контрольную группу вошли 90 пациенток, беременность которых закончилась срочными родами.

Критерии включения в основную группу: одноплодная беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем в сроке гестации 12,0–21,6 недель, согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии включения в 1А группу: длина шейки матки менее 25 мм и/или открытие шейки матки более 1 см и/или излитие околоплодных вод.

Критерии включения в 1В группу: обильные кровяные выделения из половых путей, схваткообразные боли в нижних отделах живота.

Контрольная группа – беременности, закончившиеся родами в доношенном сроке, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из обеих групп: септический (инфицированный) выкидыш, многоплодная беременность, наличие врожденных пороков развития, экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, отказ женщины от участия в исследовании.

Для проведения анализа использована медицинская документация (обменно-уведомительные карты, индивидуальные карты беременной и родильницы, истории болезни), на основании которой был осуществлен анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Все пациентки проходили лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколам ведения самопроизвольного аборта. Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и утверждена на заседании локального комитета по этике при Алтайском государственном медицинском университете Минздрава России, протокол № 11 от 24.12.2021 г.

С помощью программного обеспечения проведена проверка на соответствие нормальному распределению с использованием теста на равенство дисперсий (двухвыборочного F -теста). После чего осуществлено сравнение количественных признаков с применением двухвыборочного t -теста с одинаковыми или различными дисперсиями в зависимости от полученных результатов. Абсолютное число и доля значений заданы для качественных признаков. Формула для нахождения доли: где n – общее число исследуемых пациентов, m из них обладают изучаемым признаком. Стандартная ошибка доли – корень из дисперсии:

$$\sigma_{p^*} = \sqrt{\frac{p^*(1-p^*)}{n}}$$

Оценку достоверности различий между показателями в двух выборках проводили на основании критерия χ^2 . Производили расчет отношения шансов с указанием 95 % интервала. Обработку и графическую визуализацию данных осуществляли при помощи пакета прикладных программ «Statistica 12.0» и «Excel 2010».

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что возраст пациенток основной и контрольной групп был сопоставим и составил $29,4 \pm 6,2$ и $28,7 \pm 4,8$ лет ($p > 0,05$), при этом у женщин первой подгруппы (с ИЦН) – $30,4 \pm 6,0$, в группе с кровотечением – $27,0 \pm 6,2$ лет, без значимых различий ($p > 0,05$).

При оценке показателя индекса массы тела (ИМТ) при постановке на диспансерное наблюдение установлено, что основная и контрольная группа были сопоставимы по ИМТ ($26,1 \pm 5,6$ и $25,7 \pm 5,2$ кг/м², $p > 0,05$, 0,88), также не выявлено статистических различий между показателями ИМТ в 1А и 1В подгруппах основной группы ($26,6 \pm 5,5$ и $24,7 \pm 5,8$, $p > 0,05$, $p = 0,068$).

Анализ распространенности экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах выявил высокую заболеваемость анемией у женщин с поздним самопроизвольным выкидышем. Так, данная патология в 28 раз чаще встречалась у женщин основной группы по сравнению с контрольной, соответственно 31,8 и 1,1; ($p = 0,000$, ОШ = 41,53, ДИ 5,41–318,75), в 25 раз чаще у пациенток с безболевым выкидышем по сравнению с контрольной (27,7 и 1,1 %, $p = 0,000$, ОШ = 34,03, ДИ 3,12–194,01) и в 38 раз чаще у пациенток с болевой формой выкидыша по сравнению с контрольной (42,1 и 1,1, $p = 0,000$, ОШ = 64,73, ДИ 7,38–567,69). В то же время различий между частотой анемии в подгруппах не наблюдалось (27,7 и 42,1, $p = 0,254$). Ожирение в 5 раз чаще встречалось у женщин основной группы по сравнению с контрольной, соответственно 12,12 и 2,27 %, $p = 0,013$, ОШ = 6,07, ДИ 1,24–29,06. В то же время различий между частотой ожирения в подгруппах основной группы не наблюдалось (10,6 ± 2,7 и 15,8 ± 19,8 %, $p = 0,562$).

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит) в 11 раз чаще встречалась у женщин основной группы по сравнению с контрольной, соответственно 12,12 и 1,1 %, $p = 0,004$, ОШ = 12,12, ДИ 1,50–100,75). Кроме того, частота данной патологии в 4 раза чаще встречалась в подгруппе пациенток с кровотечениями по сравнению с подгруппой пациенток с ИЦН (26,3 и 6,38 %, $p = 0,025$, ОШ 5,24, ДИ 1,11–24,74). То есть статистически значимые различия между основной и контрольной группами обусловлены различиями между подгруппой с болевой формой выкидыша основной группы и группой контроля (1,1 и 26,3 %, $p = 0,000$), тогда как различий по распространенности патологии ЖКТ между подгруппой с безболевым выкидышем основной группы и группой контроля выявлено не было (6,38 и 1,1 %, $p = 0,082$).

При анализе распространенности заболеваний щитовидной железы статистически значимых различий между основной и контрольной группами выявлено не было (10,6 и 18,9 %, $p = 0,157$), как и в подгруппах 1А и 1В основной группы (10,6 % и 10,5 %, $p = 0,989$).

Также основная и контрольная группы были сопоставимы по частоте заболеваний мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит), (13,6 и 10,0 %, $p = 0,482$), статистически значимых различий между частотой данной патологии в подгруппах основной группы выявлено не было (17,0 и 5,2 %, $p = 0,208$).

При анализе частоты гипертонии (нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, гипертоническая болезнь) статистически значимых различий между основной и контрольной группами выявлено не было (3,0 и 5,6 %, $p = 0,452$), как и между подгруппами с безболевым и болевой формой выкидыша (4,3 и 0 %, $p = 0,361$) (рис. 1).

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) во время беременности в 3 раза чаще была диагностирована у пациенток основной группы с частотой 25,8 %, тогда как в контрольной группе частота ОРВИ составила 8,9 % ($p = 0,005$, ОШ 3,56, ДИ 1,43–8,85). Между подгруппами основной группы различий по частоте ОРВИ во время беременности выявлено не было (29,8 и 15,8 %, $p = 0,239$).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по частоте никотинзависимых пациенток ($7,6 \pm 1,2$ % и $7,8 \pm 0,6$ %, $p = 0,963$), как и подгруппы основной группы ($10,6 \pm 2,7$ % и 0 %; $p = 0,139$).

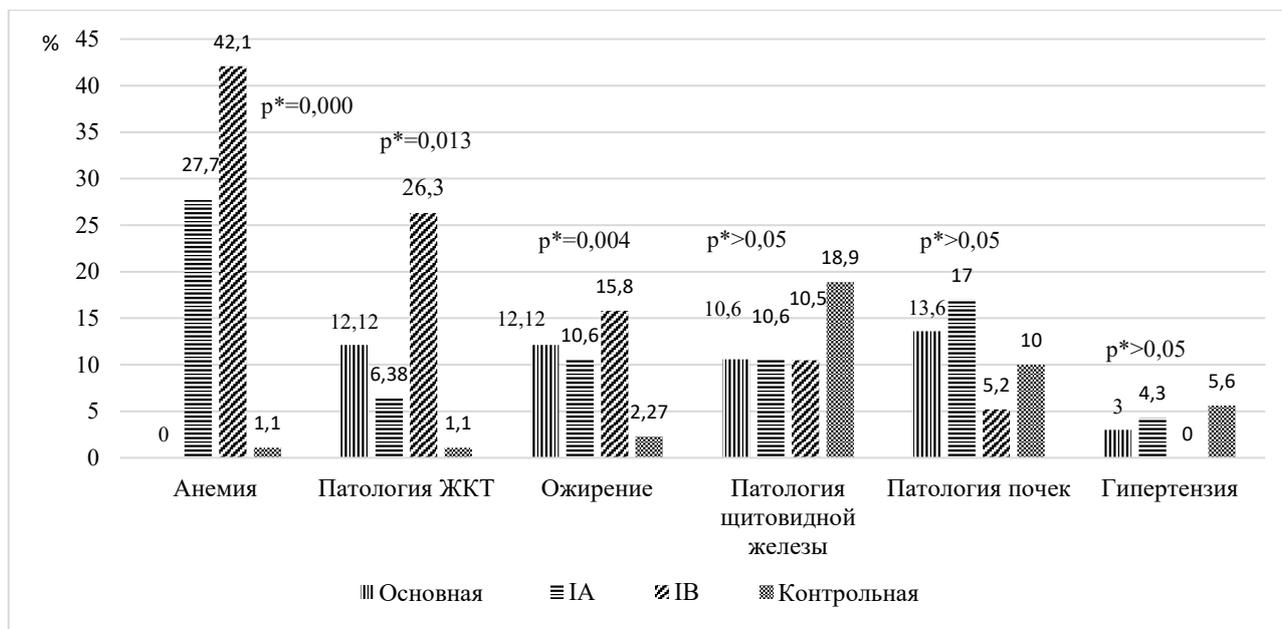


Рис. 1. Анализ соматической патологии у женщин сравниваемых групп

Fig. 1. Analysis of somatic pathology in women of the compared groups.

Примечание: p – уровень значимости различий между основной и контрольной группой*

При анализе частоты гинекологической патологии выявлено следующее: патология шейки матки в 3 раза чаще встречалась у женщин контрольной группы по сравнению с основной, соответственно 65,6 и 22,7 %, $p = 0,000$, ОШ = 6,47, ДИ 3,15–13,31, тогда как частота данной патологии не имела статистически значимых различий в подгруппах с болевой и безболевой формами выкидыша основной группы (21,3 и 26,3 %, $p = 0,658$). Однако хирургическое лечение шейки матки (лазеротерапия, диатермоэлектрокоагуляция) в 9,6 раз чаще встречалось у пациенток основной группы по сравнению с контрольной (10,6 и 1,1 %, $p = 0,008$, ОШ = 10,68, ДИ 1,28–89,04). Различий между частотой хирургического лечения в подгруппах основной группы не было найдено (14,9 и 5,3 %, $p = 0,075$).

Частота аномалий развития матки (двурогая матка) выявлена в 6,1 % в основной группе и в 1,1 % в контрольной группе без статистически значимых различий ($p = 0,083$), однако частота аномалий развития матки в 7,5 раз чаще встречалась в подгруппе 1В по сравнению с 1А группой (15,8 и 2,1 %, $p = 0,035$, ОШ = 8,63, ДИ 0,84–88,97).

Частота доброкачественных новообразований матки и придатков не имела статистически значимых различий в основной и контрольной группах (7,6,3 и 3,3 %, $p = 0,185$), как и в подгруппах основной группы (6,4 и 10,5 %, $p = 0,565$).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по частоте внутриматочных манипуляций (цервикогистероскопия, вакуумная аспирация плодного яйца) (31,9 и 23,3 %, $p = 0,329$), как и подгруппы с болевым и безболевым фенотипом выкидыша (26,3 и 42,6 %, $p = 0,654$) (рис. 2).

Анализ акушерского анамнеза показал, что частота первых беременностей в 2 раза чаще встречается в группе пациенток с доношенной беременностью по сравнению с группой пациенток, беременность которых закончилась самопроизвольным выкидышем (основная группа) (27,8 и 13,6 %, $p = 0,035$, ОШ = 2,44, ДИ 1,05–5,65), и в 1,7 раза чаще по сравнению с группой пациенток, у которых самопроизвольный выкидыш клинически проявлялся кровотечением (подгруппа 1В) (27,8 и 15,8 %, $p = 0,046$, ОШ = 3,01, ДИ 1,15–7,92). Статистических различий в отношении первобеременных между подгруппами 1А и 1В основной группы выявлено не было. Соответственные различия обнаружены при анализе распространенности повторнобеременных среди сравниваемых групп: в основной группе данная категория пациенток встречается чаще, чем в контрольной группе (86,4 и 72,2 %, $p = 0,035$, ОШ = 2,44, ДИ 1,05–5,56) без статистически значимых различий между подгруппами 1А и 1В (87,2 и 84,2 %, $p = 0,746$).

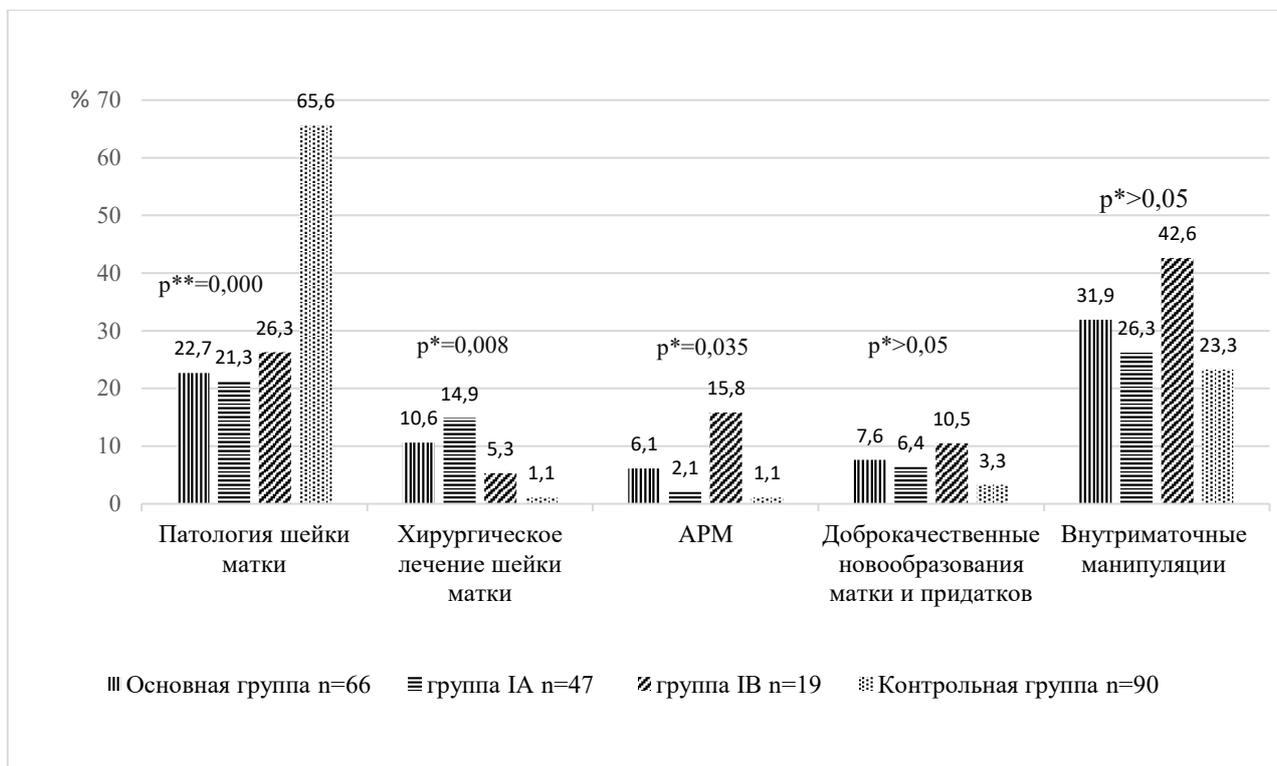


Рис. 2. Анализ гинекологических заболеваний у женщин сравниваемых групп
Fig. 2. Comparative analysis of of gynecological diseases in women of the compared groups
 Примечание: p^* – уровень значимости различий между основной и контрольной группой
 p^{**} – уровень значимости различий между контрольной и основной группой
 АРМ – аномалии развития матки

Таблица. Анализ акушерского анамнеза у женщин сравниваемых групп
Table. Analysis of obstetric anamnesis in women of the compared groups

Акушерский анамнез	Основная группа			Контрольная группа n = 90 (4)	p 1–4	p 2–3
	Основная группа n = 66 (1)	Группа 1А n = 47 (2)	Группа 1В n = 19 (3)			
Преждевременные роды, %	18,2	3,6	1,1	6,0	0,000	0,305
Самопроизвольное прерывание беременности до 21,6 недель, %	19,7	3,8	14,4	0,9	0,384	0,234
Неразвивающаяся беременность в сроке до 21,6 недель, %	18,2	3,6	6,7	0,6	0,026	0,305
Медицинский аборт, %	31,8	4,4	26,7	1,1	0,483	0,003

Преждевременные роды в 16 раз чаще встречались в группе пациенток, беременность которых закончилась самопроизвольным абортom по сравнению с группой женщин с доношенной беременностью (18,2 и 1,1 %, $p = 0,000$, ОШ = 19,78, ДИ 2,50–156,4). Частота преждевременных родов в подгруппе с безболевогой формой выкидыша составила 21,3 %, в подгруппе с болевой формой – 10,5 % без статистически значимых различий ($p = 0,305$).

При анализе частоты выкидышей в основной и контрольной группах различий выявлено не было (19,7 и 14,4 %, $p = 0,384$), как и в подгруппах 1А и 1В основной группы (23,4 и 10,5, $p = 0,234$), однако анализ показал, что неразвивающиеся беременности в 2,7 раз чаще встречаются в основной группе по сравнению с контрольной (18,2 и 6,7 %, $p = 0,026$, ОШ = 3,1, ДИ 1,10–8,78), тогда как у пациенток с различным фенотипом прерывания беременности не имеет статистически значимых различий (21,3 и 10,5 %, $p = 0,305$).

Медицинские аборты выявлены в основной группе с частотой 31,8 %, в контрольной – 26,7 %, без статистически значимых различий ($p = 0,483$), но при сравнении подгрупп 1А и 1В было выявлено, что медицинские аборты в группе пациенток с ИЦН в 8 раз чаще присутствуют в анамнезе по сравнению с группой пациенток с кровотечением (42,6 и 5,3 %, $p = 0,003$, ОШ = 14,07, ДИ 1,74–114,06).

При анализе течения настоящей беременности выявлено, что беременность протекала на фоне

угрозы прерывания в 2,6 раз чаще в основной группе по сравнению с контрольной, соответственно 53,0 % и 20,0 % ($p = 0,000$). В частоте угрозы прерывания беременности в подгруппах с безболевым и болевой формам выкидыша статистически значимых различий не было (53,2 и 52,6 %, $p = 0,967$).

В подгруппе с безболевым фенотипом ИЦН была диагностирована у 19,1 % пациенток, тогда как в подгруппе с болевой формой и контрольной группе случаев ИЦН выявлено не было.

Частота внутриматочных гематом в 26 раз чаще встречалась в основной группе по сравнению с контрольной, 28,8 и 1,1 % соответственно ($p = 0,000$, ОШ 35,98, ДИ 4,67–277,18). Также статистически значимые различия выявлены между подгруппами основной группы: гематомы в 4,2 раза чаще осложняли течение беременности подгруппы с болевым фенотипом по сравнению с подгруппой с безболевым формой выкидыша (63,2 и 14,9 %, $p = 0,000$, ОШ 9,8, ДИ 2,86–33,53).

Нарушения биоценоза влагалища в основной группе встречались в 3 раза чаще, чем в контрольной, соответственно 71,2 и 23,3 %, $p = 0,000$, ОШ = 8,13, ДИ 3,94–16,75. Статистически значимых различий между частотой данной патологии в подгруппах основной группы не было (68,1 и 78,9 %, $p = 0,378$) (рис. 3).

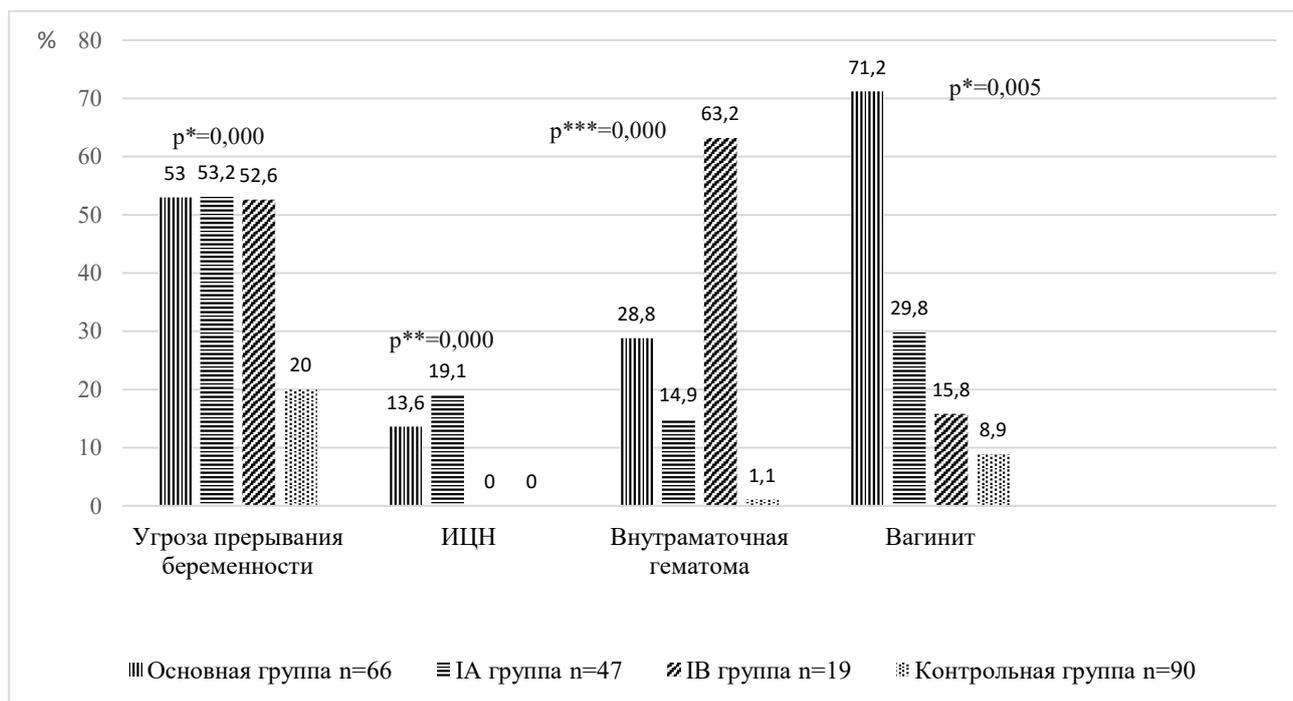


Рис. 3. Особенности течения беременности у женщин сравниваемых групп

Fig. 3. Features of the course of pregnancy in women of the compared groups

Примечание: p^ – значимость различий в основной и контрольной группе;*

*p^{**} – уровень значимости различий между безболевым и болевым формам выкидыша;*

*p^{***} – уровень значимости различий между болевой и безболевым формам*

Обсуждение. На основании проведенного исследования установлено, что отягощенный соматический анамнез, прежде всего анемия, выявленная у каждой третьей пациентки с поздним самопроизвольным выкидышем (31,8 %, $p = 0,000$), ожирение, встречающееся в 5 раз чаще у пациенток основной группы (12,12 %, $p = 0,013$, ОШ = 6,07, ДИ 1,24–29,06) и ОРВИ, осложняющие течение беременности каждой четвертой пациентки основной группы (25,8 %; $p = 0,005$), повышают риск поздних репродуктивных потерь. При анализе гинекологических заболеваний установлено, что хирургическое лечение патологии шейки матки является прогностически неблагоприятным маркером поздних самопроизвольных выкидышей, преимущественно в 1А группе, что, вероятно, связано с повышенным риском формирования ИЦН (10,6 %, $p = 0,008$).

При анализе акушерского анамнеза выявлено, что повторная беременность повышает риск позднего выкидыша независимо от его клинического фенотипа (86,4 %, $p = 0,035$). Значимым фактором риска позднего выкидыша являются преждевременные роды, присутствующие у каждой пятой пациентки основной группы (18,2 %, $p = 0,000$). Неразвивающаяся беременность также встречается у каждой пятой пациентки с поздним самопроизвольным абортom независимо от фенотипа прерывания и

является прогностически неблагоприятным маркером поздних репродуктивных потерь (18,2 %, $p = 0,026$). Медицинские аборт как фактор риска позднего выкидыша наиболее значимы в группе с безболевым формой выкидыша, встречающиеся у каждой второй пациентки данной группы, что связано с дилатацией цервикального канала при проведении манипуляции и повышенном риске формирования ИЦН при последующих беременностях (53,2 %, $p = 0,003$).

Наиболее значимыми факторами риска поздних репродуктивных потерь являются угроза прерывания беременности, осложняющая течение половины беременностей, закончившихся поздним выкидышем (53,0 %, $p = 0,000$); ИЦН, диагностированная у каждой пятой пациентки с поздним самопроизвольным аборт, начальным клиническим признаком которого было преждевременное излитие околоплодных вод (13,6 %, $p = 0,000$) и нарушение биоценоза влагалища, выявленное в 3 раза чаще у пациенток, беременность которых закончилась выкидышем независимо от фенотипа прерывания (71,2 %; $p = 0,000$; ОШ 8,13 ДИ 9,94-16,75).

Заключение. Наличие экстрагенитальной патологии, отягощенного акушерского анамнеза и осложненного течения беременности характерно для пациенток с поздними самопроизвольными абортами. Необходимо обеспечить наблюдение за данной категорией пациенток уже на этапе прегравидорной подготовки, направленной на поиск и возможную коррекцию этиологических факторов прошлых репродуктивных потерь и лечение экстрагенитальной патологии, что осуществимо только в условиях междисциплинарного взаимодействия специалистов. Также необходимо обеспечить своевременную профилактику, диагностику и лечение осложнений разных этапов беременности.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Выкидыш (самопроизвольный аборт) : клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2021. 51 с.
2. Coomarasamy A., Devall A. J., Brosens J. J., Quenby S., Stephenson M. D., Sierra S., Christiansen O. B., Small R., Brewin J., Roberts T. E., Dhillon-Smith R., Harb H., Noordali H., Papadopoulou A., Eapen A., Prior M., Di Renzo G. C., Hinshaw K., Mol B. W., Lumsden M. A., Khalaf Y., Shennan A., Goddijn M., van Wely M., Al-Memar M., Bennett P., Bourne T., Rai R., Regan L., Gallos I. D. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 223, no. 2. P. 167–176.
3. Sneider K., Christiansen O. B., Sundtoft I. B., Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16–27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016. Vol. 95, no. 12. P. 1383–1390.
4. Lisova K. M., Kalinovska I. V., Pryimak S. H., Tokar P. Y., Varlas V. N. Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage // *Journal of Medicine and Life*. 2021. Vol. 14, no. 4. P. 487–491.
5. Казадаева Н. В., Пономарева И. М. Гетерогенность этиологии и течения самопроизвольного аборта // ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника № 15» г.о. Самара: 70 лет созидания и развития – к новым достижениям: мат-лы научно-практической конференции / под ред. Т. А. Лариной, И. М. Назаркиной. Самара : Самарский государственный медицинский университет, 2018. С. 156–159.
6. Каплан Ю. Д., Захаренкова Т. Н. Причины невынашивания беременности у женщин с коррегированной шейкой матки // *Проблемы здоровья и экологии*. 2017. Т. 54, № 4. С. 17–21.
7. Андреева М. Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией (материнская, фетальная) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. 48 с.
8. Николаева А. Е., Папаян Л. П., Капустин С. И., Кутушева Г. Ф., Кутуева Ф. Р., Рухляда Н. Н. Ретрохориальная гематома как фактор риска возникновения гематологических осложнений беременности // *Вестник гематологии*. 2018. Т. 14, № 1. С. 22–27.
9. Дударева Ю. А., Гурьева В. А. Антенатальные аспекты формирования репродуктивного здоровья // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017. Т. 17, № 6. С. 19–24. doi: 10.17116/rosakush201717619-24.

10. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Тимохина Е. В., Белоцерковцева Л. Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 120 с.

References

1. Miscarriage (spontaneous abortion): Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2021, 52 p. (In Russ.).
2. Coomarasamy A., Devall A. J., Brosens J. J., Quenby S., Stephenson M. D., Sierra S., Christiansen O. B., Small R., Brewin J., Roberts T. E., Dhillon-Smith R., Harb H., Noordali H., Papadopoulou A., Eapen A., Prior M., Di Renzo G. C., Hinshaw K., Mol B. W., Lumsden M. A., Khalaf Y., Shennan A., Goddijn M., van Wely M., Al-Memar M., Bennett P., Bourne T., Rai R., Regan L., Gallos I. D. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020; 223 (2): 167–176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
3. Sneider K., Christiansen O. B., Sundtoft I. B., Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16–27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016; 95 (12): 1383–1390. doi:10.1111/aogs.13027.
4. Lisova K. M., Kalinovska I. V., Pryimak S. H., Tokar P. Y., Varlas V. N. Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage. *Journal of Medicine and Life*. 2021; 14 (4): 487–491. doi: 10.25122/jml-2021-0089.
5. Kazadaeva, N. V. Ponomareva I. M. Heterogeneity of the etiology and course of spontaneous abortion. Materials of the scientific-practical conference “Samara city clinical polyclinic No. 15 Samara: 70 years of creation and development – to new achievements”. Samara: Samara State Medical University; 2018: 156–159. (In Russ.).
6. Kaplan Yu. D., Zakharenkova T. N. Miscarriage causes in women with cervical correction. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of health and ecology* 2017; 4 (54): 17–21 (In Russ.).
7. Andreeva M. D. Issues of pathogenesis and prevention of repeated reproductive losses in patients with thrombophilia (maternal, fetal). Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2016. 22 p. (In Russ.).
8. Nikolaeva A. E., Papayan L. P., Kapustin S. I., Kutusheva G. F., Kutueva F. R., Rukhlyada N. N. Retrochorial hematoma as a risk factor for hematological complications during pregnancy. *Vestnik gematologii = Bulletin of hematology*. 2018; 14 (1): 22–27. (In Russ.).
9. Dudareva Yu. A., Guryeva V. A. Antenatal aspects of the formation of reproductive health. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2017; 6 (17): 19–24. (In Russ.).
10. Strizhakov A. N., Ignatko I. V., Timohina E. V., Belocerkovceva L. D. Fetal growth restriction: pathogenesis, diagnosis, treatment, obstetric management. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Т.В. Раченкова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, e-mail: tatyana.rachenkova25@gmail.com.

Ю.А. Дударева, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru.

Information about the authors

T.V. Rachenkova, graduate student of department, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: tatyana.rachenkova25@gmail.com

Yu.A. Dudareva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 20.12.2022; одобрена после рецензирования 27.09.2023; принята к публикации 04.12.2023.

The article was submitted 20.12.2022; approved after reviewing 27.09.2023; accepted for publication 04.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК:579.61:616.212:578.834.1

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-97-102

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ У ЛИЦ,
ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19**

*Виталий Александрович Романов¹, Инна Владимировна Духанина¹,
Александр Владимирович Афанасьев¹, Марина Юрьевна Гульнева¹,
Николай Викторович Семечкин¹

¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция 2019 года сопровождается поражением ряда органов, тканей, систем организма человека, в том числе, микробиома. Однако некоторые стороны влияния этой инфекции на состояние микробиоты отдельных биотопов у лиц, привитых вакциной Гам-КОВИД-Вак, требует дальнейших исследований. **Цель:** изучить особенности микробиоты носовой полости у вакцинированных Гам-КОВИД-Вак и не вакцинированных лиц, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 60 человек в возрасте от 18 до 23 лет, разделенных на 3 равноценные группы: 1 группа – вакцинированные, заболевшие после вакцинации, 2 группа – не вакцинированные, переболевшие, 3 группа (контрольная) – не переболевшие и не вакцинированные. У всех обследованных лиц с помощью общепринятых бактериологических методов исследован муконазальный секрет из носовой полости. **Результаты.** В группе не вакцинированных и переболевших лиц перенесенная коронавирусная инфекция вызывала существенное изменение состава микробиоты носовой полости в виде достоверного увеличения числа условно-патогенных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp*;) относительно аналогичных показателей контрольной группы (не переболевших и не вакцинированных). У вакцинированных и переболевших лиц по сравнению с контрольной группой изменения не достоверны. **Заключение.** Перенесение COVID-19 у лиц, привитых вакциной Гам-КОВИД-Вак, не приводит к изменениям микробиоты полости носа. У не вакцинированных лиц, перенесших COVID-19, констатируются достоверные изменения микробиоты с увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: COVID-19, микробиота носовой полости, условно-патогенные микроорганизмы

Для цитирования: Романов В. А., Духанина И. В., Афанасьев А. В., Гульнева М. Ю., Семечкин Н. В. Особенности микробиоты носовой полости у лиц, переболевших Covid-19 // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 97–102. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-97-102.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**NASAL CAVITY MICROBIOTA FEATURES AMONG PEOPLE
WHO HAVE HAD COVID-19**

Vitaliy A. Romanov¹, Inna V. Dukhanina¹, Aleksandr V. Afanas'ev¹, Marina Yu. Gul'neva¹,
Nikolay V. Semechkin¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract. The new coronavirus infection of 2019 is accompanied by damage to a number of organs, tissues, systems of the human body, including the microbiome. However, some aspects of the influence of this infection on the state of the microbiota of individual biotopes in individuals vaccinated with the Gam-COVID-Vac vaccine require further research. **Purpose:** to study the characteristics of the nasal microbiota in vaccinated

* © Романов В.А., Духанина И.В., Афанасьев А.В., Гульнева М.Ю., Семечкин Н.В., 2023

Gam-COVID-Vac and non-vaccinated individuals who have had COVID-19. **Materials and methods:** 60 people aged 18 to 23 years old were examined, divided into 3 equal groups: group 1 – vaccinated, sick after vaccination, group 2 – not vaccinated, recovered, group 3 (control) – not sick and not vaccinated. In all examined persons, muconasal secretions from the nasal cavity were examined using conventional bacteriological methods. **Results.** In the group of unvaccinated and recovered patients, the coronavirus infection caused a significant change in the composition of the nasal cavity microbiota in the form of a significant increase in the number of opportunistic microorganisms (*S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp;) relative to similar indicators in the control group (who had not recovered from the disease and were not vaccinated). In vaccinated and recovering individuals compared with the control group, the changes are unreliable. Conclusion: Transmission of COVID-19 in individuals vaccinated with the Gam-COVID-Vac vaccine does not lead to changes in the nasal microbiota. Significant changes in the microbiota with an increase in the number of opportunistic microorganisms were found in unvaccinated individuals who underwent COVID-19.

Keywords: COVID-19, nasal microbiota, opportunistic pathogens.

For citation: Romanov V. A., Dukhanina I. V., Afanas'ev A. V., Gul'neva M. Yu., Semechkin N. V. Nasal cavity microbiota features among people who have had COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 97–102. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-97-102. (In Russ.).

Введение. Новая коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) – глобальная проблема, от которой страдают миллионы людей и погибают сотни тысяч человек. Наиболее распространенными клиническими проявлениями данного заболевания являются повышение температуры тела и лихорадка, сухой кашель, одышка, мышечная слабость, боль в мышцах и различной степени выраженности дыхательные нарушения. Могут наблюдаться также кашель, одышка, боль в горле, ринорея, заложенность носа, острый тонзиллит и т.д. Обонятельная дисфункция стоит на отдельной ступени признаков: она признана важным симптомом COVID-19 и все более широко применяется в качестве инструмента для выявления пациентов с COVID-19, в частности, у бессимптомных носителей корона вируса [1, 2]. Ряд исследований продемонстрировал влияние новой коронавирусной инфекции на микробиом организма человека. Не исключено, что ряд вышеперечисленных симптомов при Covid-19 может быть связан не только с эффектами SARS-CoV-2, но и с нарушениями в составе микробиот различных биотопов [3, 4].

Выполненные исследования показывают негативное влияние новой коронавирусной инфекции на микробиом организма человека [5, 6]. Так, было продемонстрировано, что после перенесенной коронавирусной инфекции достоверно повышалось, как у непривитых, так и не привитых вакциной Гам-КОВИД-Вак, количество условно-патогенных микроорганизмов в составе микробиоты слизистых оболочек носа и толстого кишечника, в том числе, *S. aureus*, представителей семейства Enterobacteriaceae, грибов рода *Candida* [7, 8, 9].

Было также установлено, что у пациентов с коронавирусной инфекцией, в отличие от здоровых взрослых лиц, имелись существенные различия в составе микробиоты верхних дыхательных путей. Показано, что количество таких бактерий, как *Haemophilus* и *Moraxella* было увеличено у пациентов, в то время как *Streptococcus*, *Neisseria*, *Actinobacillus* – у здоровых лиц группы контроля.

Анализ желудочно-кишечных расстройств при Covid-19 позволил установить, что наиболее распространенными симптомами была диарея и рвота, в меньшей мере - анорексия и боли в животе; среди пациентов с тяжелым течением инфекции доля желудочно-кишечных симптомов была выше, чем у пациентов с легкой степенью. Авторы связывают эти особенности с фекальной трансмиссией представителей микробиоты толстого кишечника в иные биотопы [10].

Учитывая высокую значимость микробиома в обеспечении гомеостаза организма человека, дальнейшее исследование различных микробиот человека, в том числе, при Covid-19, представляется актуальной задачей, имеющей важное научно-практическое значение.

Цель: изучить особенности микрофлоры носовой полости у лиц, привитых вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) и у не вакцинированных, перенесших Covid-19.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 60 человек в возрасте от 18 до 23 лет. Они были разделены на 3 равноценные группы (по 20 человека в каждой):

1 группа – вакцинированные, переболевшие Covid-19 (причем люди сначала вакцинировались, а затем заболели);

2 группа – не вакцинированные, переболевшие Covid-19;

3 группа – не переболевшие и не вакцинированные люди (контрольная группа).

Пациенты были привиты вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V); все переболели в промежутке

1-3 месяцев после вакцинации вторым компонентом. Диагноз Covid-19 подтвержден результатами клинического осмотра и ПЦР-диагностики.

Отбор материала из носоглотки у всех обследованных лиц осуществляли стерильными сухими ватными тампонами; при отсутствии секрета использовали тампоны, смоченные в стерильном изотоническом растворе хлористого натрия. Материал из носа собирался стерильным тампоном, фиксированным на удлиненной петле. Все материалы были исследованы с помощью бактериологического метода с целью выделения чистых культур микроорганизмов и их идентификации в соответствии с общепринятыми микробиологическими методами [11]. Отобранный с соблюдением всех микробиологических методик материал непосредственно тампоном засеивали на питательные среды первичного посева: кровяной мясо-пептонный агар (МПА), молочно-желточно-солевой агар (МЖСА), коммерческую питательную среду для выделения стрептококков, среды Эндо и Сабуру. После инкубирования в течение 24-48 часов при 37° С просматривали чашки Петри, учитывая морфологические и культуральные свойства выросших колоний, готовили мазки-отпечатки и окрашивали их по Граму.

Для выделения стафилококков производили посев исследуемого материала на МЖСА. Изолировали не менее 3-4 колоний микроорганизмов, одинаковых по морфологическим и культуральным свойствам. Выделенные культуры стафилококка идентифицировали на основе схем первичной дифференцировки коагулазопозитивных и коагулазонегативных видов. При выделении более редких видов стафилококка использовались дополнительные дифференцирующие признаки рода, вошедшие в издание определителя бактерий Берджи (1998).

У всех штаммов стафилококка, выделенных от больных как в монокультуре, так и в ассоциациях, определяли каталазную, коагулазную, фибринолитическую, гемолитическую, лецитовителлазную, липазную, фосфатазную активности, способность аэробно и анаэробно расщеплять глюкозу, способность аэробно ферментировать мальтозу, D-маннитол, D-маннозу, D-трегалозу, D-галактозу, выделять теллуриредуктазу, образовывать пигмент и склонность к образованию хлопьев в соответствии с общепринятыми методиками.

Групповая идентификационная схема стрептококков (гемолитические стрептококки, в частности *Streptococcus pyogenes*, зеленящие стрептококки, энтерококки, группа оральных стрептококков) включала изучение морфологических и культуральных свойств колоний, характер гемолиза на кровяном агаре, характер роста в сахарном бульоне, способность расти на желчно-щелочном агаре (ЖЩА), на агаре, содержащем оптохин, редукцию метиленового синего и подвижность в столбике агара.

Определение вида выделенных в ходе исследования культур, относившихся к кишечной группе, проводили по биохимическим свойствам в соответствии с характеристиками отдельных видов бактерий по определителю Берджи (1998) с помощью общепринятых микробиологических методов, как с помощью коммерческих одноразовых идентификационных систем отечественного производства, так и с помощью тест – систем API 20 E для идентификации энтеробактерий.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вычисления критерия согласия Пирсона χ^2 с использованием программы Statistica 12.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Микробиологические исследования муконазального секрета лиц показали, что наиболее часто у всех обследованных лиц высевались *E. coli*, *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*. У здоровых лиц доля *E. coli*, *S. aureus* была равной, составляя соответственно по 7 %; несколько выше была доля *Streptococcus pyogenes* – 12,5 %. Более значительной была высеваемость микроорганизмов у не вакцинированных переболевших людей; у 20 % обследуемых были выделены *E. coli*, у 35 % – *S. aureus*, у 25 % – *Streptococcus pyogenes*. Наиболее высокая высеваемость микробов констатирована у не вакцинированных, переболевших лиц; у 40 % обследуемых были изолированы *E. coli*, у 55 % – *S. aureus*, у 70 % – *Streptococcus pyogenes*. Результаты микробиологических исследований муконазального секрета у всех обследованных лиц были подвергнуты статистической обработке и представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что у вакцинированных переболевших лиц, несмотря на более высокую высеваемость всех трех видов микроорганизмов, по сравнению с аналогичными показателями здоровых людей контрольной группы, не было установлено статистически достоверной разницы ($p > 0,05$). Эти данные позволяют судить только о тенденциях к нарушению микробиоты носовой полости. Наиболее высокие статистически достоверные показатели высеваемости *E. coli*, *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes* определены у не вакцинированных, переболевших лиц в сопоставлении с данными здоровых лиц группы контроля ($p < 0,05$).

Таблица. Результаты микробиологических исследований муконазального секрета у привитых и непривитых вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) лиц

Table. Results of microbiological studies of muconasal secretions in individuals vaccinated and unvaccinated with the Gam-COVID-Vac (Sputnik-V) vaccine

Виды микроорганизмов	Группы обследованных		
	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=20)
	Количество лиц с положительными бактериологическими пробами		
E. coli,	4	8*	2
S. aureus	7	11*	2
Streptococcus pyogenes	5	14* **	3

Примечание: 1 группа – вакцинированные, переболевшие; 2 группа – не вакцинированные, переболевшие; 3 группа – не переболевшие и не вакцинированные люди (контрольная группа). * – статистически достоверные различия по сравнению с показателями группы контроля ($p < 0,05$); ** – статистически достоверные различия показателей 2 группы по сравнению с показателями группы 1 ($p < 0,05$)

Выполненные исследования свидетельствуют о вовлеченности микробиоты носовой полости в патологический процесс при Covid-19, что подтверждается наличием дисбактериоза у непривитых переболевших лиц с увеличением доли E. coli, S. aureus, и, особенно, Streptococcus pyogenes в носовом секрете. Эти данные согласуются с результатами других авторов [1, 2, 3, 4, 5], показавших существенные изменения микробиома организма человека вследствие перенесения новой коронавирусной инфекции. У части лиц, привитых вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V), Covid-19 все же возник, однако тенденция к нарушению микробиоты носовой полости в этой ситуации не носит статистически достоверного характера [3]. Можно предположить, что защитный эффект прививки в отношении микробиоты носовой полости связан с иммунологическими механизмами. Исследования в этом направлении представляются достаточно перспективными. В целом, факт возникновения нарушений в микробиоте носовой полости в результате Covid-19 и их коррекция вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) имеет научное значение не только в понимании развития патологии при этой инфекции, но и в практическом плане для профилактики и лечения дисбактериоза, развивающегося при коронавирусной инфекции, и его последствий.

Заключение. Продемонстрировано развитие дисбактериоза в микробиоте носовой полости у невакцинированных переболевших Covid-19 лиц. Прививка вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V), даже если не защищает от этой инфекции (привитые заболевшие лица), предупреждает нарушения в микробиоте носовой полости.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Цай Монмо, Чэнь Юй, Чэнь Цзыюбин, Фан Цян, Хань Вэ Йли, Ху Шаохуа, Ли Цзяньпин, Ли Тонг, Лу Сяоян, Цюй Тинтин, Шэнь Иихонг, Шэн Цзифан, Ван Хуафен, Вэй Гоцин, Сюй Кайцзинь, Чжао Сюэхун, Чжун Зифен, Чжоу Цзяньбин. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Ханчжоу: Первая клиническая больница. Медицинский Факультет университета Чжэцзян, 2020. 68 с.

2. Nardelli C., Gentile I., Setaro M., Domenico C., Pinchera B., Riccardo Buonomo A., Zappulo E., Scotto R., Luca Scaglione G., Castaldo G., Capoluongo E. Nasopharyngeal Microbiome Signature in COVID-19 Positive Patients: Can We Definitely Get a Role to Fusobacterium periodonticum? // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021. Vol. 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.625581.

3. Гульнева М. Ю., Духанина И. В., Малафеева Э. В. Микробиом организма при перенесенной коронавирусной инфекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № S2. С. 39–40.
4. Bassis C., Tang A., Young V. B., Pynnonen M. A. The nasal cavity microbiota of healthy adults // *Microbiome*. 2014. Vol. 2. P. 2–27. doi: 10.1186/2049-2618-2-27.
5. Man V. H., de Steenuysen P., Bogart D. Microbiota of the respiratory tract: the key to respiratory health // *Nat. Rev. Microbiol.* 2017. Vol. 15, no. 5. P. 259–270.
6. Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O. V., Tukhvatullin A. I., Shcheblyakov D. V., Dzharullaeva A. S., Grousova D. M., Erokhova A. S., Kovyrshina A. V., Botikov A. G., Izhaeva F. M., Popova O., Ozharovskaya T. A., Esmagambetov I. B., Favorskaya I. A., Zrelkin D. I., Voronina D. V., Shcherbinin D. N., Semikhin A. S., Simakova Y. V., Tokarskaya E. A., Lubenets N. L., Egorova D. A., Shmarov M. M., Nikitenko N. A., Morozova L. F., Smolyarchuk E. A., Kryukov E. V., Babira V. F., Borisevich S. V., Naroditsky B. S., Gintsburg A. L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // *Lancet*. 2020. Vol. 396, no. 10255. P. 887–897.
7. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Зверева, Р. М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.
8. Львов Д. К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 1200 с.
9. SITC Statement on SARS-CoV-2 Vaccination and Cancer Immunotherapy. URL: <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cerim-munotherapy>.
10. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51, no. 9. P. 843–851.
11. Лабинская А. С. Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика / под ред. Н. Н. Костюкова. М.: Бином, 2013. Книга 3. Т. 1. 752 с.

References

1. Tsay Monmo, Chen' Yuy, Chen' Tszuyobin, Fan Tsyan, Khan' Ve Yli, Khu Shaokhua, Li Tszyan'pin, Li Tong, Lu Syaoyan, Tsyuy Tintin, Shen' Iikhong, Shen Tszifan, Van Khuafen, Vey Gotsin, Syuy Kaytszin', Chzhao Syuekhun, Chzhun Zifen, Chzhou Tszyan'in. Handbook for Prevention and Treatment of COVID-19. Hangzhou: First Clinical Hospital. Zhejiang University Faculty of Medicine; 2020. 68 p. (In Russ.).
2. Nardelli C., Gentile I., Setaro M., Domenico C., Pinchera B., Riccardo Buonomo A., Zappulo E., Scotto R., Luca Scaglione G., Castaldo G. and Capoluongo E. Nasopharyngeal Microbiome Signature in COVID-19 Positive Patients: Can We Definitely Get a Role to *Fusobacterium periodonticum*? // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.625581.
3. Gulneva M. Yu., Dukhanina I. V., Malafeeva E. V. Microbiome of the body in case of a coronavirus infection. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention.* 2022; 21 (S2): 39–40 (In Russ.).
4. Bassis C., Tang A., Young V. B., Pynnonen M. A. The nasal cavity microbiota of healthy adults. *Microbiome.* 2014; 2: 2–27. doi: 10.1186/2049-2618-2-27.
5. Man V. H., de Steenuysen P., Bogart D. Microbiota of the respiratory tract: the key to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (5): 259–270.
6. Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O. V., Tukhvatullin A. I., Shcheblyakov D. V., Dzharullaeva A. S., Grousova D. M., Erokhova A. S., Kovyrshina A. V., Botikov A. G., Izhaeva F. M., Popova O., Ozharovskaya T. A., Esmagambetov I. B., Favorskaya I. A., Zrelkin D. I., Voronina D. V., Shcherbinin D. N., Semikhin A. S., Simakova Y. V., Tokarskaya E. A., Lubenets N. L., Egorova D. A., Shmarov M. M., Nikitenko N. A., Morozova L. F., Smolyarchuk E. A., Kryukov E. V., Babira V. F., Borisevich S. V., Naroditsky B. S., Gintsburg A. L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet.* 2020; 396 (10255): 887–897.
7. Vaccines and vaccination: national guidance. Brief edition. Ed. V. V. Zverev, R. M. Haitov, Moscow : GEOTAR-Media; 2014. 640 p. (In Russ.)
8. Lvov D. K. Guide to Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Moscow : MIA; 2013. 1200 p. (In Russ.).
9. SITC Statement on SARS-CoV-2 Vaccination and Cancer Immunotherapy. URL: <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cerim-munotherapy>
10. Tian Y., Rong L., Nian W. et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020; 51 (9): 843–851.
11. Labinskaya A. S., Guide to Medical Microbiology. Opportunistic infections: causative agents and etiological diagnosis. Ed. Kostyukov N. N. Book 3, Volume 1. Moscow: Binom; 2013. 752. (In Russ.).

Информация об авторах

В.А. Романов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, e-mail: mister.bandicut@gmail.com.

И.В. Духанина, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, e-mail: inessaia@rambler.ru.

А.В. Афанасьев, ординатор по специальности «Клиническая лабораторная диагностика»; Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, e-mail: afanasev.sanya.1998@mail.ru.

М.Ю. Гульнева, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, e-mail: gulnevamar@mail.ru.

Н.В. Семечкин, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, nikolay1@gmail.com.

Information about the authors

В.А. Романов, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: mister.bandicut@gmail.com.

И.В. Духанина, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: inessaia@rambler.ru.

А.В. Афанасьев, resident in the specialty “Clinical laboratory diagnostics”; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: afanasev.sanya.1998@mail.ru.

М.Ю. Гульнева, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: gulnevamar@mail.ru.

Н.В. Семечкин, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: nikolay1@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 11.07.2023; одобрена после рецензирования 15.11.2023; принята к публикации 15.12.2023.

The article was submitted 11.07.2023; approved after reviewing 15.11.2023; accepted for publication 15.12.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616-092:615.015
doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-103-110

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ HIS-PHE-ARG-TRP-PRO-GLY-PRO
НА УРОВЕНЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В УСЛОВИЯХ
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ**

* Анна Леонидовна Ясенявская

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Депрессия, являясь гетерогенным расстройством, представляет собой одну из самых актуальных проблем медицины, что обусловлено ее высокой распространенностью и развитием тяжелых последствий, как медицинского, так и социального характера. В настоящее время существует острая необходимость изучения патофизиологических путей, обуславливающих развитие депрессии, с целью определения мишеней для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. **Цель:** изучить влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии. **Материалы и методы.** Эксперимент был проведен на нелинейных крысах-самцах 6 мес. возраста, в количестве 50 особей. Депрессивноподобное состояние моделировали путем обеспечения постоянного сенсорного контакта у крыс и ежедневных конфронтаций в течение 20 дней, формируя субмиссивный и агрессивный типы поведения. **Результаты.** Установлено, что His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии способствует восстановлению показателей цитокинового профиля, снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и увеличивая уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать стресс-индуцированную депрессию как иммунопосредованное состояние, что определяет необходимость разработки новых терапевтических и профилактических методов с учетом иммунологических этиологических и патогенетических механизмов. Анализ ключевых цитокинов нейроиммунных взаимодействий (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) у животных, подверженных действию стрессогенного фактора, индуцируемого развитие депрессии, под влиянием нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro показал, что один из путей реализации действия данного вещества нейропептидной структуры является восстановление цитокиновой регуляции.

Ключевые слова: стресс, депрессия, нейропептиды, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, интерлейкины.

Для цитирования: Ясенявская А.Л. Влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 103–110. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-103-110.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EFFECT OF THE NEUROPEPTIDE COMPOUND HIS-PHE-ARG-TRP-PRO-GLY-PRO ON
THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CONDITIONS OF
STRESS-INDUCED DEPRESSION**

Anna L. Yasenyavskaya

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

* © Ясенявская А.Л., 2023

Abstract. Depression, being a heterogeneous disorder, is one of the most pressing problems in medicine, due to its high prevalence and the development of severe consequences, both medical and social. Currently, there is an urgent need to study the pathophysiological pathways that determine the development of depression in order to identify targets for the development of innovative multi-targeted drugs. **Objective:** to study the effect of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of stress-induced depression. **Materials and methods.** The experiment was carried out on non-linear male rats 6 months old, age, in the amount of 50 individuals. A depressive-like state was modeled by providing constant sensory contact in rats and daily confrontations for 20 days, forming submissive and aggressive types of behavior. **Results.** It has been established that His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro in conditions of stress-induced depression helps restore the cytokine profile, reducing the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) and increasing the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). **Conclusion.** The results obtained allow us to consider stress-induced depression as an immune-mediated condition, which determines the need to develop new therapeutic and preventive methods taking into account immunological etiological and pathogenetic mechanisms. Analysis of key cytokines of neuroimmune interactions (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) in animals exposed to a stress factor that induces the development of depression under the influence of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro showed that one of the ways to realize the action of this substance with a neuropeptide structure is to restore cytokine regulation.

Keywords: stress, depression, neuropeptides, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, interleukins

For citation: Yasenyavskaya A. L. Effect of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of stress-induced depression. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 103–110. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-103-110. (In Russ.).

Введение. Депрессия, являясь гетерогенным расстройством, представляет собой одну из самых актуальных проблем медицины, что обусловлено ее высокой распространенностью и развитием тяжелых последствий, как медицинского, так и социального характера. Механизмы развития депрессии связаны с многообразием предрасполагающих факторов и патогенетических процессов, что приводит к отсутствию единой теории развития. На сегодняшний день одним из ведущих патогенетических звеньев развития депрессии рассматриваются нарушения механизмов нейроиммунных взаимодействий [1-8]. При депрессии установлена повышенная активность моноцитарно – макрофагального звена иммунитета, высокий уровень экспрессии провоспалительных генов, что, в свою очередь, способствует дисбалансу цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, которые опосредуют поведенческие и нейрохимические изменения при депрессии, приводя к нарушениям со стороны процессов нейропластичности, нейрогенеза и апоптоза [9, 10].

В настоящее время существует острая необходимость изучения патофизиологических путей, обуславливающих развитие депрессии, с целью определения мишеней для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. Следует отметить существенные научно-обоснованные качественные изменения в подходе поиска и синтеза новых химических соединений, обладающих тропностью по отношению к иммунной системе, а также веществ, которые с той или иной степенью специфичности действуют как индукторы естественных регуляторов иммуногенеза – цитокинов. На данный момент актуальным направлением, в котором за короткий период, около 20 лет, достигнуты значительные успехи, является разработка и изучение иммунотропных лекарственных средств на основе нейропептидов. В настоящий момент определен ряд пептидных соединений, действующих на основные компоненты иммунной системы: гуморальное, клеточного звена иммунитета, фагоцитоз и др. [11-13].

Цель: изучить влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на нелинейных крысах-самцах 6 мес. возраста, в количестве 50 особей, которые были разделены на группы: контроль – интактные животные, получавшие эквивалент воды для инъекций интраперитонеально в течение 20 дней (10 особей), стресс – группа животных с экспериментально созданной моделью депрессивноподобного состояния, получавших также воду для инъекций интраперитонеально в течение 20 дней (20 особей); опытные группы животных, получавшие с 1-го дня созданной модели депрессивноподобного состояния интраперитонеально изучаемое нейропептидное соединение His-

Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в дозе 100 мкг/кг/сут в течение 20 дней, по 20 животных в каждой группе.

Депрессивноподобное состояние моделировали путем обеспечения постоянного сенсорного контакта у крыс в течение 20 дней. С этой целью животные были размещены в клетки по две особи, которые были отделены друг от друга прозрачной перегородкой с отверстиями. Созданные условия давали возможность самцам видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга без физического взаимодействия. Каждый день перегородку снимали для осуществления физического контакта животных в течение 10 минут, в результате чего у них формировался субмиссивный и агрессивный типы поведения.

Содержание животных осуществлялось согласно рекомендациям Директивы N 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, используемых для научных целей» (Принята в Страсбурге 22.09.2010). Экспериментальные исследования одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 24 ноября 2015 г). Эвтаназия животных проведена методом декапитации с помощью гильотины (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

Соединение His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, состоящее из фрагмента адренкортикотропного гормона и С-концевого трипептида Pro-Gly-Pro, предоставлено Федеральным государственным бюджетным учреждением Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

Оценку изменений уровня цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии проводили посредством определения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Определение интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) проводили с использованием высокочувствительных наборов ELISA Kit for Interleukin 1 Beta (IL1b) («Cloud-Clone Corp.», Китай), ELISA Kit for Interleukin 4 (IL4) («Cloud-Clone Corp.», Китай), ELISA Kit for Interleukin 6 (IL6) («Cloud-Clone Corp.», Китай), ELISA Kit for Interleukin 10 (IL10) («Cloud-Clone Corp.», Китай) согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Статистическую обработку результатов проводили с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Средние показатели были оценены с помощью критерия Манна-Уитни-Уилкоксона после проверки типа распределения данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате определения концентрации цитокинов в сыворотке было установлено, что у животных, подверженных стрессогенному воздействию, приводящему к развитию депрессии, наблюдалось статистически значимое повышение уровня IL-1 β и IL-6 у особей с агрессивным типом поведения на 42% ($p < 0,05$) и 65% ($p < 0,05$), у крыс с субмиссивным типом на 60% ($p < 0,01$) и 87% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с интактными животными (рис. 1, 3).

Уровень IL-1 β , пг/мл

животные с агрессивным типом поведения

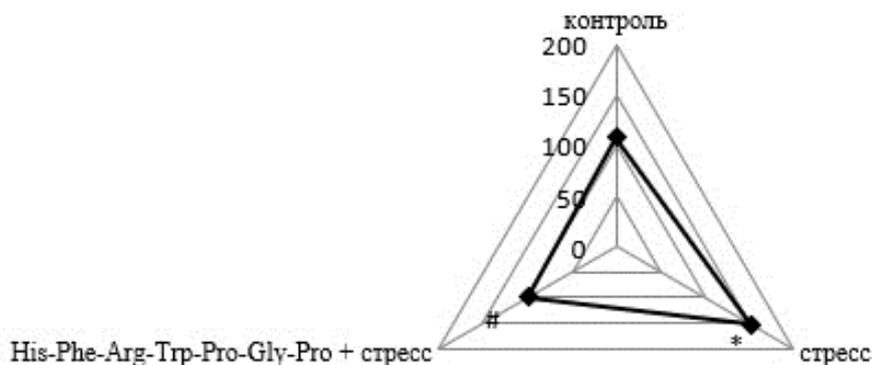




Рис. 1. Влияние нейропептидов на уровень IL-1β в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Fig. 1. Effect of neuropeptides on the level of IL-1β in the blood serum of white rats under conditions of stress-induced depression

*Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «стресс»*
*Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – relative to control; # – $p < 0,05$ – relative to the “stress” group*

Относительно концентрации противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 отмечалась тенденция к снижению, как у агрессивных, так и субмиссивных животных, в условиях стресс-индуцированной депрессии: IL-4 – в среднем на 27% ($p < 0,05$); IL-10 – в среднем на 30% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы (рисунок 2, 4).

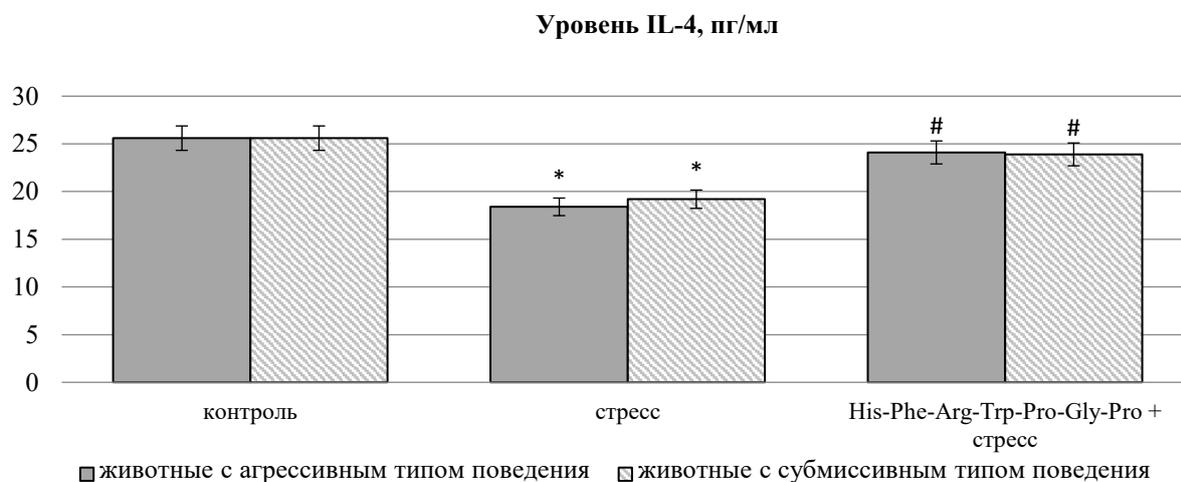


Рис. 2. Влияние нейропептидов на уровень IL-4 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Fig. 2. Effect of neuropeptides on the level of IL-4 in the blood serum of white rats under conditions of stress-induced depression

*Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «стресс»*
*Note: * – $p < 0,05$ – relative to control; # – $p < 0,05$ – relative to the “stress” group*

На фоне внутрибрюшинного введения изучаемого нейропептидного соединений глипролинового ряда в условиях стресс-индуцированной депрессии у животных с агрессивным типом поведения было отмечено снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 в среднем более чем на 35% ($p < 0,05$) по сравнению со стрессированными животными (рис. 1, 3).

У животных с субмиссивным типом поведения также наблюдалось снижение уровня IL-1β и IL-6 в сравнении со стрессированным контролем в среднем более чем на 40% ($p < 0,05$) (рис. 1, 3).

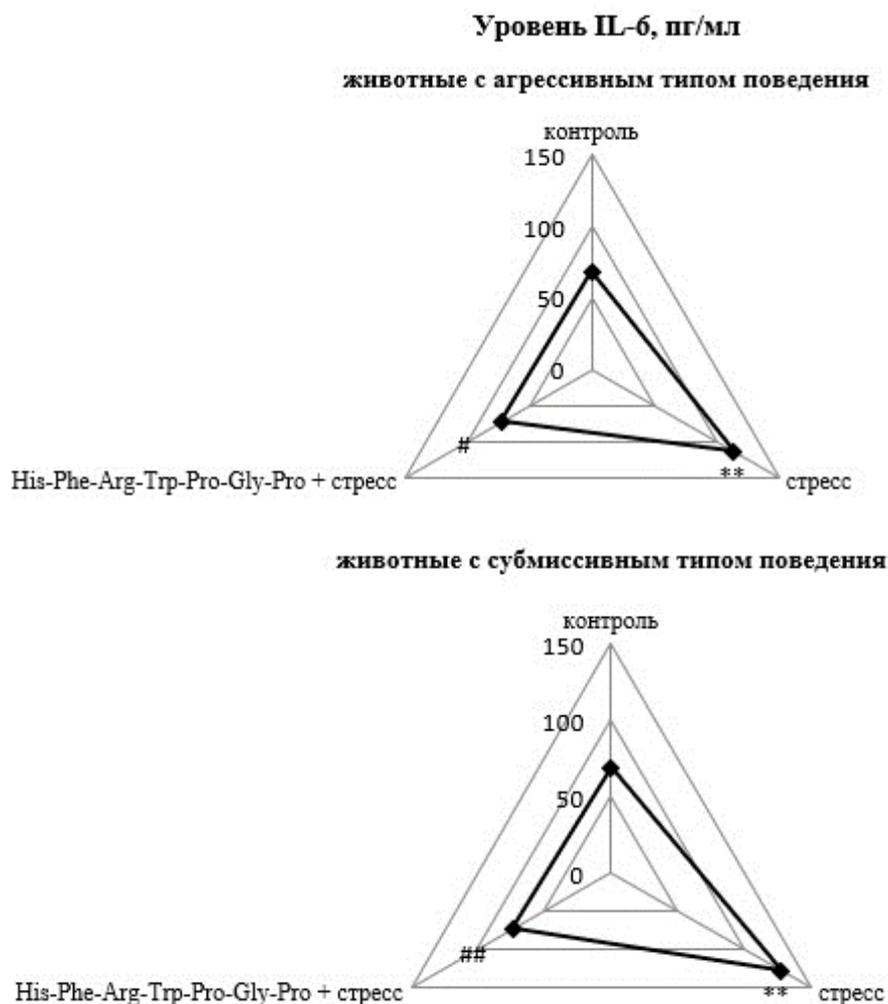


Рис. 3. Влияние нейропептидов на уровень IL-6 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Fig. 3. Effect of neuropeptides on the level of IL-6 in the blood serum of white rats under conditions of stress-induced depression

*Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – относительно группы «стресс»*
*Note: ** – $p < 0,01$ – relative to control; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – relative to the “stress” group*

Относительно показателей уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 при введении His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии отмечалось восстановление практически до контрольных значений данных параметров во всех группах: увеличение уровня IL-4 на 31% ($p < 0,05$) у агрессоров и 25% ($p < 0,05$) у жертв; увеличение уровня IL-10 на 28% ($p < 0,05$) при His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro у агрессоров и на 30% ($p < 0,05$) у жертв по сравнению с группой, подверженных стрессу (рис. 2, 4).

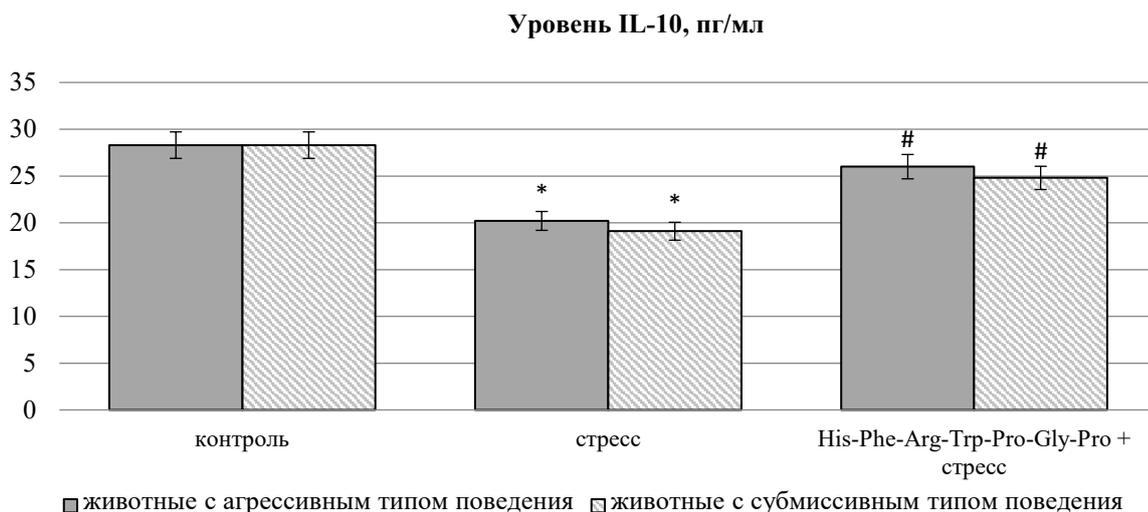


Рис. 4. Влияние нейропептидов на уровень IL-10 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии
Fig. 4. Effect of neuropeptides on the level of IL-10 in blood serum white rats under stress-induced depression

*Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «стресс»*
*Note: * – $p < 0,05$ – relative to control; # – $p < 0,05$ – relative to the “stress” group*

Установлено, что His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии способствует восстановлению показателей цитокинового профиля, снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и увеличивая уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10).

Закключение. Полученные результаты позволяют рассматривать стресс-индуцированную депрессию как иммуноопосредованное состояние, что определяет необходимость разработки новых терапевтических и профилактических методов с учетом иммунологических этиологических и патогенетических механизмов. Анализ ключевых цитокинов нейроиммунных взаимодействий – IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 – у животных, подверженных действию стрессогенного фактора, индуцируемого развитие депрессии, под влиянием нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro показал, что один из путей реализации действия веществ нейропептидной структуры является восстановление цитокиновой регуляции, посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и увеличения уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10).

Раскрытие информации. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The author declares that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Gałeczki P., Talarowska M. Inflammatory theory of depression // *Psychiatria Polska*. 2018. Vol. 30, № 52(3). P. 437-447. doi: 10.12740/PP/76863.
2. Gałeczki P., Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018. Vol. 3, № 80 (Pt C). P. 267-272. doi: 10.1016/j.pnpb.2017.05.023.
3. Волель Б. А., Сорокина О. Ю. Невротическая депрессия: подходы к терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 1 (2). С. 69-74. doi: 10.17116/jnevro20191191269
4. Bekhuis E., Olde Hartman T. C., Boschloo L., Lucassen P. L. A new approach to psychopathology: the example of depression // *Br. J. Gen. Pract.* 2019. Vol.69, № 680. P. 146-147. doi: 10.3399/bjgp19X701717.

5. Ушакова В. М., Морозова А. Ю., Резник А. М., Костюк Г. П., Чехонин В. П. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему // Молекулярная биология. 2020. Т. 54. № 5. С. 725-749.
6. Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В., Мазо Г. Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52, № 1. С. 31-48. doi: 10.31857/S0301179821010033.
7. Sarno E., Moeser A. J., Robison A. J. Neuroimmunology of depression // *Advances in pharmacology*. 2021. Vol. 91. P.259-292. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.004.
8. Галанин И. В., Нарышкин А. Г., Ляскина И. Ю., Скоромец Т. А. Морфометрические и функциональные изменения головного мозга при психических нарушениях и их динамика при медикаментозном лечении // Физиология человека. 2022. Т. 48, № 3. С. 81-89. doi 10.31857/S0131164622020060.
9. Гуменюк Л. Н., Белоус В. В., Блинова Е. В. Современные представления о роли провоспалительных медиаторов в патогенезе депрессии // Таврический журнал психиатрии. 2017. Т. 21, № 4(81). С. 5-10.
10. Hodes G. E., Ménard C., Russo S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // *Neurobiology of stress*. 2016. Vol. 4. P. 15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003
11. Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Нагаев И. Ю., Шаповал И. М., Щербенко В. Э., Руссу Л. И., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противомикробной и иммуномодулирующей активностью // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 2. С. 171-176.
12. Торховская Т. И., Белова О. В., Зими́на И. В., Крючкова А. В., Москвина С. Н., Быстрова О. В., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 6. С. 727–733.
13. Акентьева Н. П., Топунов А. Ф. Роль пептидов в тераностике онкологических заболеваний: монография. Москва : РАН, 2021. 172 с. ISBN 978-5-907366-48-0.

References

1. Gałecki P., Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatria Polska*. 2018; 52(3): 437-447. doi: 10.12740/PP/76863.
2. Gałecki P., Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018; 3 (80): 267-272. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.023.
3. Volel' B. A., Sorokina O. YU. Neurotic depression: approaches to therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after. S. S. Korsakova*. 2019;1 (2): 69-74. doi: 10.17116/jnevro20191191269 (In Russ.).
4. Bekhuis E., Olde Hartman T. C., Boschloo L., Lucassen P. L. A new approach to psychopathology: the example of depression. *Br. J. Gen. Pract.* 2019; 69 (680): 146-147. doi: 10.3399/bjgp19X701717.
5. Ushakova V. M., Morozova A. YU., Reznik A. M., Kostyuk G. P., Chkhonin V. P. Molekulyarno-biologicheskie aspekty depressivnykh sostoyanij: sovremennyy vzglyad na problemu. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular biology*. 2020; 54 (5): 725-749 (In Russ.).
6. Dubinina YE. YE., Shchedrina L. V., Mazo G. E. Basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part II. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2021; 52 (1): 31-48. doi: 10.31857/S0301179821010033 (In Russ.).
7. Sarno E., Moeser A. J., Robison A. J. Neuroimmunology of depression. *Advances in pharmacology*. 2021; 91: 259-292. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.004.
8. Galanin I. V., Naryshkin A. G., Lyaskina I. Yu., Skoromets T. A. Morphometric and functional changes in the brain in mental disorders and their dynamics during drug treatment. *Fiziologiya cheloveka = Human physiology*. 2022; 48 (3): 81-89. doi 10.31857/S0131164622020060. (In Russ.).
9. Gumenyuk L. N., Belous V. V., Blinova YE. V. Sovremennyye predstavleniya o roli provospalitel'nykh mediatorov v patogeneze depressii. *Tauride Journal of Psychiatry = Tavricheskij zhurnal psikiatrii*. 2017; 4(81): 5-10. (In Russ.).
10. Hodes G. E., Ménard C., Russo S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiology of stress*. 2016; 4: 15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003
11. Mezentseva M. V., Narovlyanskiy A. N., Nagayev I. Yu., Shapoval I. M., Shcherbenko V. E., Russu L. I., Myasoyedov N. F., Andreyeva L. A. Prospects for the creation of new peptide drugs with anti-infective and immunomodulatory activity. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2011; 1 (2): 171-176 (In Russ.).
12. Torkhovskaya T. I., Belova O. V., Zimina I. V., Kryuchkova A. V., Moskvina S. N., Bystrova O. V., Arion V. YA., Sergiyenko V. I. Neuropeptides, cytokines and thymic peptides as effectors of interaction between the thymus and the neuroendocrine system. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 727–733 (In Russ.).
13. Akent'yeva N. P., Topunov A. F. The role of peptides in theranostics of oncological diseases: monograph. Moscow: RAS, 2021: 172 с. ISBN 978-5-907366-48-0. (In Russ.).

Информация об авторе

А.Л. Ясенявская, кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Information about the author

A.L. Yaseniyavskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate professor, Head of Research Center, Associate professor of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia, e-mail: yasen_9@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.12.2023; одобрена после рецензирования 18.12.2023; принята к публикации 18.12.2023.

The article was submitted 15.12.2023; approved after reviewing 18.12.2023; accepted for publication 18.12.2023.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 611.96:616.3

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-111-116

ЭКЗОСКЕЛЕТНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОЙ АНАТОМИИ ПОСЛЕ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО РАНЕНИЯ ЛОПАТОЧНОЙ ОБЛАСТИ

* Александр Александрович Воробьев^{1,2}, Александр Сергеевич Баринов¹,
Екатерина Аркадьевна Баринава¹, Федор Андреевич Андриющенко³

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Федеральный центр поддержки разработки и производства экзопротезов и экзоскелетов, Волгоград, Россия

³Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Современное комплексное лечение раненых и пострадавших с боевыми повреждениями конечностей должно включать не только собственно хирургическое лечение, но и эффективную реабилитацию для максимального восстановления функции травмированных конечностей. Применение экзоскелетов в реабилитации пациентов с повреждениями лопатки и плечевого сустава позволяет ускорить укрепление мышц, восстановление двигательной активности и объема движений, а также улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов. Применение экзоскелетов в реабилитации пациентов с повреждениями лопатки и плечевого сустава является эффективным и перспективным подходом.

Ключевые слова: экзоскелет, реабилитация, повреждения лопатки, плечевой сустав, минно-взрывное повреждение, атрофия мышц, объем движений, физическая активность

Для цитирования: Воробьев А. А., Баринов А. С., Баринава Е. А., Андриющенко Ф. А. Экзоскелетная реабилитация в условиях измененной анатомии после огнестрельного ранения лопаточной области // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 111–116. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-111-116.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

ON THE ISSUE OF EXOSKELETAL REHABILITATION OF SHOULDER PERIARTHRITIS AFTER A GUNSHOT WOUND OF THE SCAPULAR AREA

Aleksandr A. Vorob'ev^{1,2}, Aleksandr A. Barinov¹, Ekaterina A. Barinova¹, Fedor A. Andryushchenko³

¹Volgograd state medical university, Volgograd, Russia

²Federal Center for Support of the Development and Production of Exoprostheses, Volgograd, Russia

³Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Modern comprehensive treatment of wounded and injured with combat injuries of limbs should include not only surgical treatment itself, but also effective rehabilitation for maximum restoration of the function of injured limbs. The use of exoskeletons in the rehabilitation of patients with shoulder blade and shoulder joint injuries can accelerate muscle strengthening, restore motor activity and range of motion, as well as improve the results of treatment and the quality of life of patients. The use of exoskeletons in the rehabilitation of patients with shoulder blade and shoulder joint injuries is an effective and promising approach.

Keywords: exoskeleton, rehabilitation, scapula injuries, shoulder joint, mine-explosive injury, muscle atrophy, range of motion, physical activity

* © Воробьев А.А., Баринов А.С., Баринава Е.А., Андриющенко Ф.А., 2023

For citation: Vorob'ev A.A., Barinov A.S., Barinova E.A., Andryushchenko F.A. On the issue of exoskeletal rehabilitation of shoulder peri-arthritis after a gunshot wound of the scapular area. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 111–116. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-111-116. (In Russ.).

Анализ опыта мировых войн и локальных вооруженных конфликтов показывает, что более 60% раненых имеют повреждения опорно-двигательного аппарата. Данные повреждения в 90% случаев требуют специализированного хирургического лечения. У половины раненных в конечности имеются огнестрельные переломы костей. Лечение пациентов с огнестрельными костно-мягкотканными дефектами конечностей требует нестандартных подходов и участия врачей различных специальностей [4, 5, 6].

Современное комплексное лечение раненых и пострадавших с боевыми повреждениями конечностей должно включать не только собственно хирургическое лечение, но и эффективную реабилитацию для максимального восстановления функции травмированных конечностей.

Традиционные методы реабилитации, хотя и эффективны, имеют свои ограничения и могут требовать продолжительного времени для достижения значимых результатов. В последнее время отмечается значительный рост интереса к экзоскелетам конечностей, что диктуется растущей потребностью в эффективных методах реабилитации и восстановления функции у пациентов с повреждениями или нарушениями движения в верхних конечностях. Экзоскелеты представляют собой инновационное решение, которое позволяет усилить или заменить функцию ослабленных или поврежденных мышц, предоставляя пациентам возможность восстановить двигательные навыки и повысить их независимость в повседневной жизни [3].

Клиническое наблюдение. В Волгоградский научный центр обратился мужчина 45 лет, получивший минно-взрывную травму. Имел место огнестрельный оскольчатый перелом акромиального и клювовидного отростков, верхнего края суставной поверхности правой лопатки со смещением отломков, частичным повреждением правой дельтовидной мышцы.

На момент обращения при внешнем осмотре имелось относительное снижение объема мышц правого надплечья, наиболее выражена атрофия правой дельтовидной мышцы. На коже втянутые рубцы на месте входного (в проекции нижнего угла лопатки) и выходного отверстий (на 2 см кзади от акромиальноключичного сустава). Активное отведение правой верхней конечности в плечевом суставе – 30°, сгибание в плечевом суставе – 80°. Пассивное отведение правой верхней конечности в плечевом суставе – 60°, сгибание в плечевом суставе – 135°. (рис. 1). Пациент отмечает значительный болевой синдром как в момент выполнения движения, так и состоянии покоя.



Рис. 1. Внешний вид кожных рубцов после ранения, объем движений в правом плечевом суставе до реабилитации

Fig. 1. Appearance of skin scars after injury, range of motion in the right shoulder joint before rehabilitation

На представленных рентгенограммах, выполненных на 4 сутки после травмы, визуализируется оскольчатый перелом акромиального и клювовидного отростков, ости, верхнего края суставной поверхности правой лопатки со смещением отломков. На рентгенограммах, выполненных на 25 сутки после травмы стояние отломков удовлетворительное. На рентгенограммах, выполненных на 59 сутки после травмы стояние отломков удовлетворительное, имеются признаки консолидации. (рис. 2).

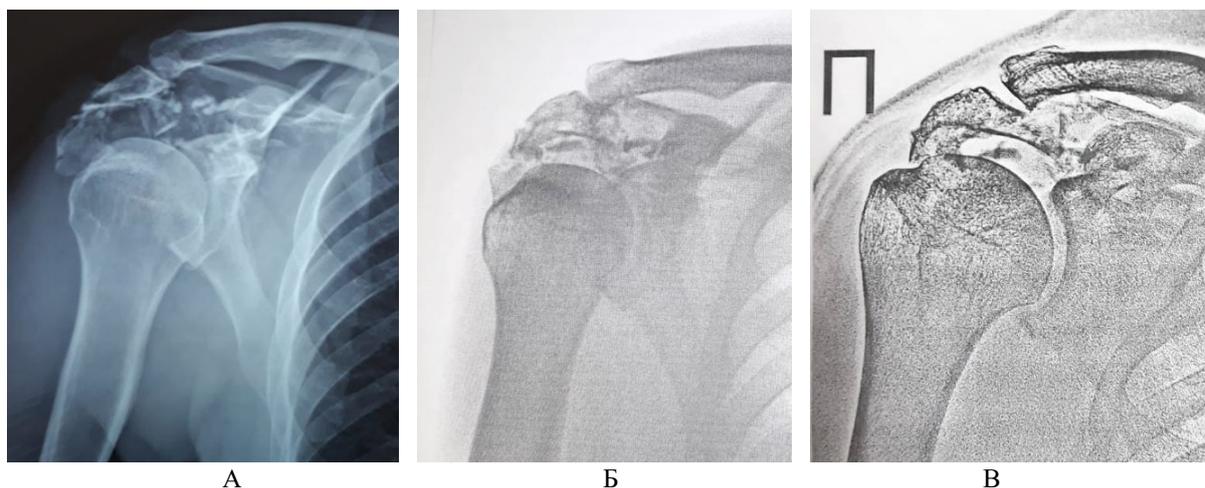


Рис. 2. Рентгенограммы пациента на 4 (А), 25 (Б) и 59 (В) сутки после травмы
Fig. 2. Radiographs of the patient on days 4 (A), 25 (Б) and 59 (B) after injury

Оценка клинической картины, рентгенологических данных позволили сделать заключение о недостаточности функции мышц ротаторной манжеты правого плечевого сустава (учитывая характер травмы вероятно повреждение *m. supraspinatus*, *m. infraspinatus*, *m. Subscapularis*) и частичном повреждении *m. Deltoideus* за счет непосредственного повреждения мышечной ткани в результате травматического воздействия, возможного повреждения ветвей нервов, иннервирующих указанные мышцы, а также в результате образования рубцов в период восстановления. Кроме этого, функция мышц могла быть снижена вследствие временной иммобилизацией конечности.

На электромиографии, выполненной в условиях военного госпиталя на 30 день после травмы, не отмечалось поражения ветвей плечевого сплетения.

После консолидации лопатки пациент нуждался в реабилитации для компенсации либо восстановления функции мышц ротаторной манжеты, увеличения объема движений в правом плечевом суставе.

Для пациента был изготовлен индивидуальный экзоскелет для правой верхней конечности «ЭК-ЗАР34». Использование экзоскелета позволило нивелировать вес верхней конечности пациента, что было использовано для активной разработки движений в суставе и укрепления мышц.

Был проведен курс реабилитации в течение 45 дней. Пациент выполнял комплекс упражнений, рассчитанный на использование экзоскелета, направленных на увеличение объема движений в правом плечевом суставе, а также для укрепления мышц правой верхней конечности. Экзоскелет также пациентом использовался в повседневной жизни.

Уже при первом использовании экзоскелета получено отведение правого плеча – 80°, сгибание до 145°.

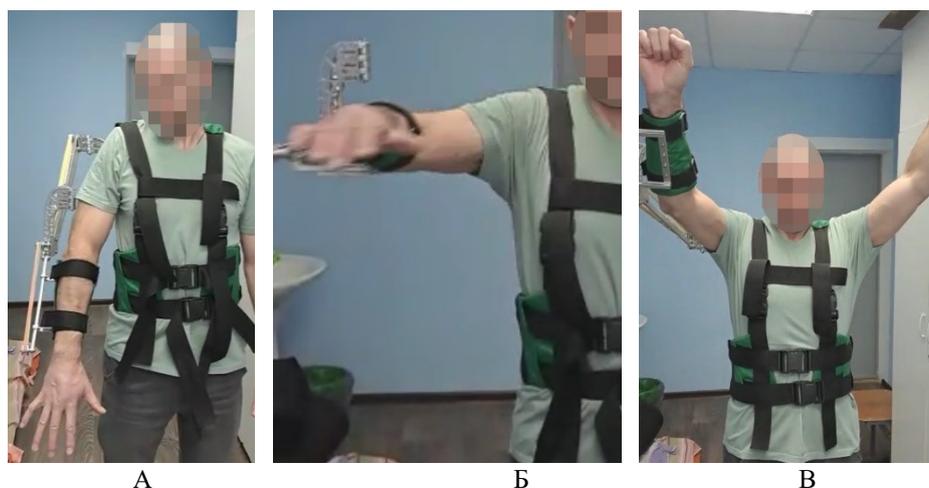


Рис. 3. Экзоскелет ЭКЗАР34 на правой верхней конечности (первая примерка):
А – внешний вид экзоскелета, Б – отведение правого плеча, В – сгибание правого плеча
Fig. 3. Exoskeleton EXAR34 on the right upper limb (first fitting): A – appearance of the exoskeleton,
Б – abduction of the right shoulder, В – flexion of the right shoulder

После проведения курса реабилитации с использованием экзоскелета отведение правого плеча – до 110° (с учетом движения лопатки), сгибание в плечевом суставе – до 160° . Атрофия мышц значительно уменьшилась. Функция верхней конечности полностью восстановлена. Полностью исчез болевой синдром как в покое, так и при движении руки. Пациент может поднимать правую верхнюю конечность с грузом, может выполнять подтягивания на перекладине и отжимания от пола.



Рис. 4. Объем движений в правом плечевом суставе после проведенной реабилитации с использованием экзоскелета «ЭКЗАР34»

Fig. 4. Range of motion in the right shoulder joint after rehabilitation using the EXAR34 exoskeleton

Заключение. Восстановление пациентов после огнестрельных повреждений конечностей представляет особую актуальность. Повреждения лопатки и плечевого сустава часто сопровождаются ограничением движения, слабостью мышц и снижением функциональности верхней конечности. Применение пассивного экзоскелета предоставляет уникальную возможность для ускоренного укрепления мышц и восстановления двигательной активности, а также улучшения координации движений пациента. Путем компенсации выпадающих функций мышц экзоскелет обеспечивают стабильность и возможность выполнять действия, которые без экзоскелета требовали бы значительного усилия. Применение экзоскелета у пациента с минно-взрывным повреждением лопатки показало, что уже на начальных этапах реабилитации за счет аппаратного увеличения силы поврежденных мышц конечности значительно увеличивается амплитуда движений в плечевом суставе, появляется возможность выполнять действия, для которых без применения экзоскелета недостаточно усилий поврежденного мышечного аппарата.

Использование экзоскелета позволяет не только компенсировать выпадающие функции мышц в результате нарушения иннервации, но и способствует восстановлению двигательной активности, укреплению атрофированных, а также рубцово-измененных мышц надплечья человека, в том числе после тяжелых высокоэнергетических травматических воздействий, таких как огнестрельные ранения.

В процессе реабилитации происходит укрепление как поврежденных мышц, так и неповрежденных мышц синергистов, а также мышц антагонистов, которые могут работать с большей амплитудой и с большей нагрузкой, что важно для работы плечевого сустава в целом. Таким образом, экзоскелет является необходимым дополнением для сбалансированной работы комплекса мышц надплечья и плеча, обеспечивающей нормальное функционирование плечевого сустава при снижении или выпадении функции тех или иных участников этой системы.

Усиление неповрежденных мышц синергистов и антагонистов, снижение болевой афферентации, приводит к ускоренному восстановлению объема движений в суставе при наличии контрактуры. Так, в представленном клиническом наблюдении уже через 1,5 месяца пациент смог вернуться к полноценной физической активности.

Экзоскелетная реабилитация способствует укреплению как поврежденных, так и неповрежденных мышц, что ведет к сбалансированной работе мышечной системы области надплечья и плеча. Это способствует нормальному функционированию плечевого сустава и ускоряет процесс восстановления объема движений. В результате пациенты могут вернуться к полноценной физической активности в более ранние сроки. Использование экзоскелетов в реабилитации представляет собой эффективный и перспективный подход, который может значительно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов с повреждениями лопатки и плечевого сустава.

Первый опыт использования экзоскелетной абилитации и реабилитации с помощью разработанного нами пассивного экзоскелета верхних конечностей «ЭКЗАР 34» свидетельствует о перспективности продолжения работ в данном направлении.

Считаем возможным использование экзоскелетной реабилитации с помощью пассивного экзоскелета верхних конечностей «ЭКЗАР34» у пациентов, перенесших операцию по поводу плечелопаточного периаартрита (M75.0).

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Список источников

1. Воробьев А. А., Андрищенко Ф. А., Засыпкина О. А., Кривоножкина П. В. К методике определения анатомически зависимых параметров экзоскелета верхней конечности ЭКЗАР // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. № 1. С. 58–61

2. Воробьев А. А., Петрухин А. В., Засыпкина О. А., Кривоножкина П. В. Клинико-анатомические требования к активным и пассивным экзоскелетам верхней конечности // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2014. № 1. С. 56–61

3. Воробьев А. А., Петрухин А. В., Засыпкина О. А., Кривоножкина П. В., Поздняков А. М. Экзоскелет как новое средство в абилитации и реабилитации инвалидов (обзор) // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 2. С. 185–197

4. Тришкин Д. В., Крюков Е. В., Чуприна А. П., и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2022. 373 с.

5. Сухарев В. А., Хоминец И. В., Кукушко Е. А., Васкул Д. И. Лечение сочетанного огнестрельного ранения с дефектом плечевой кости и лучевого нерва (клиническое наблюдение) // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2022. № 4 (10). С. 57–64.

6. Хоминец В. В., Шаповалов В. М., Михайлов С. В., Брижань Л. К. Лечение раненных в конечности в войнах и вооруженных конфликтах: монография. СПб.: Историческая иллюстрация, 2021. 304 с.

References

1. Vorobyev A. A., Andryushchenko F. A., Zasyapkina O. A., Krivonozhkina P. V. To the method of determining anatomically dependent parameters of the exoskeleton of the upper limb EXAR. Volgograd Scientific Medical Journal. 2015; (1): 58–61. (In Russ.).

2. Vorobyev A. A., Petrukhin A. V., Zasyapkina O. A., Krivonozhkina P. V. Clinical and anatomical requirements for active and passive exoskeletons of the upper limb. Volgograd Scientific Medical Journal. 2014; (1): 56–61. (In Russ.).

3. Vorobyev A. A., Petrukhin A. V., Zasyapkina O. A., Krivonozhkina P. V., Pozdnyakov A. M. Exoskeleton as a new tool in habilitation and rehabilitation of disabled people (review). Modern technologies in medicine. 2015; 7 (2): 185–197. (In Russ.).

4. Trishkin D. V., Kryukov E. V., Chuprina A. P., et al. Methodological recommendations for the treatment of combat surgical trauma. Saint Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 2022. 373 p. (In Russ.).

5. Sukharev V. A., Khominets I. V., Kukushko E. A., Vascul D. I. Treatment of a combined gunshot wound with a defect of the humerus and radial nerve (clinical observation). Medical Bulletin of the N.N. Burdenko GVKG. 2022; (4(10)): 57–64. (In Russ.).

6. Khominets V. V., Shapovalov V. M., Mikhailov S. V., Brizhan L. K. Treatment of wounded in extremities in wars and armed conflicts: monograph. Saint Petersburg: Historical Illustration; 2021. 304 p. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Воробьев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; заместитель директора Федерального центра поддержки разработки и производства экзопротезов и экзоскелетов, Волгоград, Россия, e-mail: cos@volgmed.ru.

А.С. Баринов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: acosm@mail.ru.

Е.А. Баринова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: barinovoy@gmail.com.

Ф.А. Андриющенко, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории инновационных методов реабилитации и абилитации, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия, e-mail: cos@volgmed.ru.

Information about the authors

А.А. Vorob'ev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University; Deputy Director, Federal Center for Support of the Development and Production of Exoprostheses, Volgograd, Russia, e-mail: cos@volgmed.ru.

А.С. Баринов, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: acosm@mail.ru.

Е.А. Баринова, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: barinovoy@gmail.com.

Ф.А. Андриющенко, Cand. Sci. (Med.), senior laboratory researcher, Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russia, e-mail: cos@volgmed.ru.*

* Статья поступила в редакцию 28.06.2023; одобрена после рецензирования 14.12.2023; принята к публикации 15.12.2023.

The article was submitted 28.06.2023; approved after reviewing 14.12.2023; accepted for publication 15.12.2023.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

«Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила:

1. Правила оформления статей, представляемых к публикации в «Астраханском медицинском журнале», разработаны с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (обновлено в апреле 2010 г.)», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. «Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству Российской Федерации. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. На первой странице авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

- 1.5.11. Микробиология (медицинские науки),
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки),
- 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки),
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным; недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и Список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с четливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения данного исследования** (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группы набирались из разных популяций, следует назвать каждую из них);

- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя; название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков** или **фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник.

Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: Титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. Если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman (обычный), размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7–2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать

список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.
3. Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.
5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Онищенко Г. Г., Алешкина В. А., Афанасьева С. С., Поспеловой В. В. М. : ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.
6. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице («**References**»), оформленный в следующем порядке:

- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык,
- наименование русскоязычного источника (журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
- выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

Примеры оформления списка «References».

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow : BINOM Publishing House; 2017. 272 p. (In Russ.).
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis. 2000; 2 (4): 278–286. (In Russ.).
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova V. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan' : Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391. (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Materials of III International Conference of the Caspian States “Actual issues of modern medicine”. 4–5 October 2018. Astrakhan' : Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117. (In Russ.).

8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).

3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.

5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов (первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов) направлять на сайт <http://www.astmedj.ru>; e-mail: astmedj@astgmu.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed to meet the "**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (IC-MJE) and can be updated in the future.

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 118 of February 24, 2021):

1.5.11. Microbiology (medical sciences),
3.1.4. Obstetrics and gynecology (medical sciences),
3.1.18. Internal diseases (medical sciences),
3.1.20. Cardiology (medical sciences),
3.1.21. Pediatrics (medical sciences),
3.1.22. Infectious diseases (medical sciences),
3.1.26. Phthisiology (medical sciences),
3.1.9. Surgery (medical science),
3.1.28. Hematology and blood transfusion (medical sciences),
3.1.29. Pulmonology (medical sciences),
3.1.30. Gastroenterology and Dietetics (medical sciences),
3.3.1. Human anatomy (medical sciences),
3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),
3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences),
3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),
3.1.33. Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **Keywords** (8–10) (font size of 11 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (10-15 sources - for original articles and 20-30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no

full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by “**References**” (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016. 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93-113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine* [serial online]. January–February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28–Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany) : Peter Lang; 2004. 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005. 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000, Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa “In print”, the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to **Website:** [https:// astmedj.ru](https://astmedj.ru); **e-mail:** astmedj@astgmu.ru

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2023

ТОМ 18

№ 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – А.Р. Умерова
Начальник издательского отдела – А.Х. Кадырова
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Дата выхода – 22.12.2023

Уч. печ. л. – 14,8

Заказ № 5436

Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121