



Научно-практический
медицинский
журнал

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№1 2024



АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 19
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2024

***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 19
№ 1

ASTRAKHAN – 2024

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2024 **Том 19** **№ 1**

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. АФНАСЬЕВ – 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)
Л.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

2024

Volume 19

№ 1

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>А. А. Алиев, В. В. Антонян, Э. А. Кчибеков, О. П. Островерхов, А. Р. Бабаева</i> Современные принципы прогнозирования течения пневмонии при COVID-19.....	6
<i>Н. В. Костенко, В. Ю. Исаева, А. М. Кушалаков, З. И. Мустафаев, А. С. Янпольский</i> Мезентериальная ишемия: особенности различных методов диагностики и лечения	17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>М. К. Алсабекова, С. П. Синчихин, Д. Ю. Каримова, Е. С. Синчихина</i> К вопросу об особенностях кровообращения в фетоплацентарном комплексе у беременных с заболеваниями щитовидной железы	29
<i>М. В. Васендина</i> Особенности элементного статуса системы «мать – плацента – пуповинная кровь – новорожденный» в условиях боевых действий.....	34
<i>Н. А. Власова, Л. В. Дикарева, А. А. Сувернева, О. Г. Тишкова, Е. Г. Шварев</i> Влияние операции кесарева сечения и ее осложнений на показатели фертильности	41
<i>О. Г. Горячева</i> Роль каспазы-6 при формировании тяжелой хронической сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных больных	47
<i>А. А. Джумагазиев, Н. Ю. Отто, Д. А. Безрукова, Е. В. Сосиновская, А. В. Филипчук, Шилина Н. М.</i> Ожирение: фактор риска или следствие аллергии у детей?	58
<i>Ю. О. Жариков, Р. В. Масленников, Т. С. Жарикова, А. Н. Гаджиахмедова, А. М. Алиева, В. Н. Николенко, В. Т. Ивашкин</i> Взаимосвязь между показателем активной клеточной массы и осложнениями цирроза печени: асцитом и печеночной энцефалопатией	66
<i>В. А. Зурнаджьянц, Э. А. Кчибеков, Р. М. Рагимов, К. Ю. Мельникова</i> Современные аспекты контроля готовности ожоговой раны к аутодермопластике	76
<i>Д. М. Козак, Е. Г. Овсянникова</i> Клинико-гематологическая характеристика и осложнения больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области	85
<i>В. В. Масляков, О. Н. Павлова, Ф. П. Султонов</i> Динамика металлопротеиназ при остром бактериальном простатите в процессе комбинированной терапии	93
<i>С. А. Мередов, Е. Б. Мавлютова, М. В. Плосконос, А. А. Николаев, А. А. Терентьев</i> Протективные свойства лактоферрина при нарушении сперматогенеза	100
<i>М. А. Морозов, Е. В. Блинова, В. И. Давыдкин, Г. А. Демяшкин, В. В. Чаткин</i> Влияние нового магнийсодержащего соединения на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов при обратимом холестазах у крыс в эксперименте	109
<i>В. Н. Перегудова, И. К. Богомолова</i> Возможности нейросетевого анализа в определении формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста	118

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Л. П. Черенова, А. Р. Богдалова, М. М. Хок, И. В. Черенов</i> Случай лайм-боррелиоза в Астраханской области	131
---	-----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	136
--	-----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- A. A. Aliev, V. V. Antonyan, E. A. Kchibekov, O. P. Ostroverkhov, A. R. Babaeva*
Modern principles of predicting the course of pneumonia in COVID-196
- N. V. Kostenko, V. Yu. Isaeva, A. M. Kushalakov, Z. I. Mustafaev, A. S. Yanpol'skiy*
Mesenteric ischemia: features of different methods of diagnosis and treatment17

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- M. K. Alsabekova, S. P. Sinchikhin, D. Yu. Karimova, E. S. Sinchikhina*
On the question of features of blood circulation in the fetoplacental complex
in pregnant women with thyroid diseases.....29
- M. V. Vasendina*
Features of the elemental status of the system “mother – placenta – umbilical blood – newborn”
in combat conditions.....34
- N. A. Vlasova, L. V. Dikareva, A. A. Suverneva, O. G. Tishkova, E. G. Shvarev*
The impact of cesarean section and its complications on fertility rates41
- O. G. Goryacheva*
Role of caspase-6 in the formation of severe chronic heart failure in patients infected
with the human immunodeficiency virus.....47
- A. A. Dzhumagaziev, N. Y. Otto, D. A. Bezrukova,
E. V. Sosinovskaya, A. V. Filipchuk, N. M. Shilina*
Obesity: a risk factor or consequence of allergies in children?58
- Yu. O. Zharikov, R. V. Maslennikov, T. S. Zharikova, A. N. Gadzhiakhmedova,
A. M. Alieva, V. N. Nikolenko, V. T. Ivashkin*
The relationship between the active cell mass index and complications of liver cirrhosis –
ascites and hepatic encephalopathy66
- V. A. Zurnadzh'yants, E. A. Kchibekov, R. M. Ragimov, K. Yu. Mel'nikova*
Modern aspects of the monitoring of a burn wound readiness for autodermoplasty.....76
- D. M. Kozak, E. G. Ovsyannikova*
Clinical and hematological characteristics and complications of patients
with chronic lymphocytic leukemia in the Astrakhan region85
- V. V. Maslyakov, O. N. Pavlova, F. P. Sultonov*
Dynamics of metalloproteinases in acute bacterial prostatitis during
combination therapy93
- S. A. Meredov, E. B. Mavlyutova, M. V. Ploskonos,
A. A. Nikolaev, A. A. Terentev*
Protective properties of lactoferrin in disorders of spermatogenesis100
- M. A. Morozov, E. V. Blinova, V. I. Davydkin,
G. A. Demyashkin, V. V. Chatkin*
The effect of a new magnesium-containing compound on the dynamics
of apoptosis and proliferation of hepatocytes in reversible cholestasis
in rats in an experiment109
- V. N. Peregoedova, I. K. Bogomolova*
Possibilities of neural network analysis in determining the severity form
of new coronavirus infection in school-age children.....118

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

- L. P. Cherenova, A. R. Bogdalova, M. M. Khok, I. V. Cherenov*
A case of lyme borreliosis in the Astrakhan region131

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....136

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.24-002-06:616.988

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-6-16

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19**

*Аликади Алиевич Алиев¹, Виталина Викторовна Антонян¹,
Элдар Абдурагимович Кчибеков¹, Олег Павлович Островерхов¹,
Аида Руфатовна Бабаева²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения зарегистрирована пандемия COVID-19, заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, что стало историческим фактом и привело к глобальной катастрофе мирового уровня. Доказано, что наиболее распространенной клинической картиной новой вирусной инфекции является пневмония, которая у большинства пациентов часто осложняется острым респираторным дистресс-синдромом. Однако не снижающаяся смертность пациентов с пневмонией, поиск рациональных вариантов лечения тяжелой пневмонии уже давно беспокоят клиницистов, а в условиях пандемии COVID-19 остаются весьма актуальными. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония занимает 4 место в структуре причин смерти, смертность от нее составляет 5 %, а среди пожилых пациентов достигает 30 %. Согласно статистическим данным, представленным многими авторами, более 25 % больных пневмонией, поступающих в отделения интенсивной терапии, умирают от септических осложнений. В диагностике тяжелых форм пневмонии нередко допускаются ошибки, особенно при госпитализации пациентов, нуждающихся в реанимационных мероприятиях, которые позволяют определить наиболее адекватную этиопатогенетическую терапию (противовирусную, антибактериальную, дезинтоксикационную) и прогнозировать неблагоприятный исход пневмонии. Многими авторами доказано, что на тяжесть состояния больных пневмонией влияют интоксикационный синдром, снижение реактивности организма и обмена веществ, сопутствующий коморбидный фон, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, респираторный дистресс-синдром

Для цитирования: Алиев А. А., Антонян В. В., Кчибеков Э. А., Островерхов О. П., Бабаева А. Р. Современные принципы прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 6–16. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-6-16.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**MODERN PRINCIPLES OF PREDICTING
THE COURSE OF PNEUMONIA IN COVID-19**

Alikadi A. Aliev¹, Vitalina V. Antonyan¹,
Eldar A. Kchibekov¹, Oleg P. Ostroverkhov¹,
Aida R. Babaeva²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. In March of the two thousand twentieth year, the World Health Organization registered the COVID-19 pandemic, a disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which was a historical fact, as a

* © Алиев А. А., Антонян В. В., Кчибеков Э. А., Островерхов О. П., Бабаева А. Р., 2024

global catastrophe of the world level. It is proved that the most common clinical picture of a new viral infection is pneumonia, which is often complicated by acute respiratory distress syndrome in most patients. Unfortunately, the non-decreasing mortality of patients with pneumonia, options for severe pneumonia, and the search for rational treatment have been worrying clinicians for a long time, and in the pandemic of COVID-19 disease remains very relevant. According to WHO, pneumonia ranks 4th in the structure of causes of death, mortality from it is 5 %, and among the elderly reaches 30 %. According to statistics presented by many authors, more than 25 % of pneumonia patients admitted to intensive care units die from septic complications. Currently, clinicians make significant and numerous errors in the diagnosis of severe forms of pneumonia using the severity of the clinical picture, in which there is a distribution of patients in need of resuscitation measures that allow determining the most adequate etiopathogenetic therapy (antiviral, antibiotic therapy, detoxification) and predicting an unfavourable outcome of pneumonia. Many authors have proved that the severity of the severe condition of patients with pneumonia is affected by intoxication syndrome, decreased reactivity of the body and metabolism, comorbid background, respiratory failure and cardiovascular insufficiency.

Key words: COVID-19, pneumonia, respiratory distress syndrome

For citation: Aliev A. A., Antonyan V. V., Kchibekov E. A., Ostroverkhov O. P., Babaeva A. R. Modern principles of predicting the course of pneumonia in COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 6–16. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-6-16. (In Russ.).

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является наиболее значимым заболеванием дыхательной системы. Уровень заболеваемости в мире продолжает оставаться на высоком уровне с достаточно весомыми показателями летальности в старших возрастных группах [1]. Более полутора миллиона человек в Российской Федерации заболевают ВП в год. Согласно статистическим данным, у каждого десятого больного пневмония характеризуется тяжелым течением, при котором необходимо лечение в реанимационном отделении с использованием интенсивной терапии. В связи с этим несвоевременная маршрутизация больного в отделение интенсивной терапии значительно усугубляет прогноз и приводит к неблагоприятному исходу [2]. По данным российских и зарубежных авторов, смертность при различных формах пневмоний составляет 8–10 % и достигает пика в 65–70 % при тяжелом течении пневмонии [1–8]. ВП является довольно частой причиной госпитализации и приводит к развитию хронических заболеваний и ограничению трудоспособности, что не может не сказываться на социальных и экономических аспектах государств всего мира [9].

Результаты двухлетних наблюдений, включающих в себя исследования в области этиологии, патогенеза, механизмов инфицирования, а также динамического совершенствования фармакотерапии пневмонии, продемонстрировали, что в ряде случаев прогностические шкалы оценки тяжести течения заболевания сложны для практического применения, что возможно связано с отсутствием комплексного подхода к обследованию пациентов [10]. Правильный диагноз устанавливается не более чем у 30 % больных, часто пневмония остается нераспознанной на догоспитальном этапе, что приводит к назначению неадекватной терапии и развитию осложнений [11]. Недооценка тяжелого течения пневмонии с риском развития осложнений у каждого пациента, несвоевременная госпитализация в профильные отделения, позднее начало проведения мероприятий интенсивной терапии и вентиляционной поддержки являются основными причинами осложнений. По мнению ряда авторов, это приводит к увеличению длительности пребывания больного в стационаре и, соответственно, увеличивает материальные затраты на лечение [12–14]. В зависимости от выраженности клинических проявлений, лабораторно-инструментальных данных правильная оценка тяжести состояния больных пневмонией дает возможность маршрутизировать пациентов, нуждающихся в реанимационных мероприятиях, определяет своевременную и адекватную интенсивную терапию и позволяет прогнозировать осложнения и исход пневмонии. В связи с этим актуальной в современных условиях является дальнейшая разработка алгоритмов комплексной оценки степени тяжести состояния больных внебольничной пневмонией, а также исходов данного заболевания.

Массовые противоэпидемические ограничения, которые проводились в Китайской Народной Республике (КНР) в I квартале 2020 г., способствовали снижению уровня заболеваемости, в то же время было зафиксировано более 70 тыс. новых случаев инфекции COVID-19, в том числе 3 тыс. из них со смертельным исходом. В других странах в тот же период заболело около 4700 человек и было зафиксировано 10 летальных исходов [15–17]. В конце марта 2020 г. в 160 странах за пределами Китая число случаев заболевания COVID-19 увеличилось в 13 раз, в связи с чем уже в I квартале 2020 г. Всемирная

организация здравоохранения объявила начало пандемии. К середине 2020 г. в мире было зафиксировано более 600 тыс. случаев заболевания данной инфекцией, при этом смертельных исходов при тяжелом течении COVID-19 в условиях отделений реанимации, в том числе у больных, подключенных к аппарату искусственной вентиляции легких, было 80–85 % [18–24].

Коронавирус относится к основному семейству вирусов, которые могут вызывать целый ряд заболеваний различных органов и систем как у людей, так и у животных. Анализ на генетическом уровне продемонстрировал, что SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus*, подобно вирусам тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) SARS-CoV и возбудителю ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV [25]. Предполагается, что SARS-CoV-2 происходит вследствие взаимодействия и последующей мутации между подвидом неизвестного коронавируса и коронавируса летучих мышей. Считается, что заражение людей в КНР в г. Ухань возможно происходило от диких животных, продававшихся на рынках морепродуктов [23].

Общеизвестно, что наиболее распространенное клиническое проявление COVID-19 – двусторонняя пневмония, течение которой в 3–5 % случаев усугубляется тяжелым диффузным альвеолярным повреждением, что является синонимом клинического понятия ОРДС, приводящего к летальному исходу [26]. Таким образом, так же как при других вирусах этого семейства, основной мишенью COVID-19 являются альвеолы легочной ткани, поэтому понятие ОРДС отражает морфологическую сущность заболевания и широко используется в клинике. Результаты исследований демонстрируют более тяжелое течение коронавирусной инфекции у больных старших возрастных групп, в том числе протекающей на фоне хронических заболеваний органов дыхания, эндокринной патологии, хронической болезни почек, печени и другой коморбидной патологии [27, 28]. Отмечено также более частое развитие осложнений, в том числе со смертельным исходом у пациентов с ожирением. У пациентов онкологических клиник, получающих химио- и лучевую терапию, на фоне сниженного иммунного ответа также отмечено более тяжелое проявление COVID-19. Несмотря на проведение многочисленных исследований, до настоящего времени не до конца выяснены причины развития тяжелого течения заболевания с развитием полиорганной недостаточности у ряда больных. Некоторые аспекты патогенеза новой коронавирусной инфекции недостаточно изучены и требуют дальнейшего комплексного исследования.

Ведущими симптомами типичной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, являются повышение температуры и появление сухого кашля. Могут присутствовать боли в грудной клетке и миалгия, головная боль, астения. У ряда больных на раннем этапе возможна тошнота, рвота и диарея. Длительность неосложненной формы COVID-19 колеблется в районе 10–14 дней, а при среднетяжелом течении – до 30 дней. Тяжелые формы заболевания отличаются резким прогрессированием в течение 7–10 дней с момента появления первых симптомов, при этом время от появления первых симптомов до летального исхода составляет в среднем от 10 до 60 дней.

Согласно данным российских клинических рекомендаций, подозрение на COVID-19 выставляется в том случае, если у пациента имеются клинические проявления вирусной респираторной инфекции, бронхита или пневмонии, а также острого респираторного дистресс-синдрома и/или сепсиса.

В широкой терапевтической практике, а также в условиях небольших районных стационаров применение данных диагностики на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения SARS-CoV-2, определение уровня интерлейкинов для прогноза тяжести течения заболевания, не всегда целесообразно. В связи с этим продолжают поиски доступных, легко воспроизводимых маркеров для своевременной диагностики тяжести состояния больного с пневмонией, независимо от этиологии заболевания, что поможет врачам-клиницистам своевременно определить тактику лечения.

Среди характерных симптомов у больных с COVID-пневмонией наиболее часто отмечают: повышение температуры от субфебрильных до фебрильных показателей (более 90 %), влажный или сухой кашель (до 60 %), затрудненное дыхание (до 40 %), миалгии и артралгии (более 30 %), а также различные явления со стороны ЛОР-органов – заложенность носа, боль в горле и т. д. [32]. Повышение температуры не всегда может быть первым клиническим симптомом. У тех пациентов, у которых наблюдается одышка и гипоксемия, может быстро (в течение 7 дней) развиваться ОРДС с септическим шоком. Если таким больным не оказать своевременную и адекватную помощь, то возникает метаболический ацидоз, нарушается гемостаз с последующим формированием синдрома полиорганной недостаточности [33].

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) занимает одно из ведущих мест в инструментальной диагностике и контроле эффективности проводимого лечения пневмонии, развившейся на фоне COVID-19. Традиционная рентгенография ОГК не предоставляет достаточной информации, так как при незначительной степени выраженности воспалительных явлений легочной

ткани разрешающая способность не позволяет визуализировать поражение. Специфичность и чувствительность КТ при пневмонии, вызванной COVID-19, превышает 70 и 90 %, соответственно [34]. При КТ-исследовании больных от 70 до 99 % случаев выявляют односторонние или двусторонние поражения легких, которые представлены многочисленными участками интерстициальных изменений и уплотнений ткани легкого по типу «матового стекла». У тяжелых больных на КТ определяются субсегментарные поля консолидации ткани легкого [35, 36].

В день поступления пациента в стационар необходимо при опросе выяснить факт посещения стран с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, а также выявить контакты с больными COVID-19 в течение последних двух недель. На уровне приемного отделения рекомендуется проводить КТ-исследование, а при прогрессирующем течении заболевания и осложненном течении рекомендуется проводить повторное исследование в динамике [29–31]. Отечественные и зарубежные исследования показали полное совпадение ПЦР-метода при новой коронавирусной инфекции и характерных маркеров вирусной пневмонии по результатам КТ-исследования [34–36].

По данным ряда исследований, у пациентов с характерными признаками инфекции COVID-19, подтверждающимися результатами КТ, не имеющих на начальном этапе положительных результатов теста на SARS-CoV-2, в дальнейшем заболевание было установлено в ходе повторного тестирования [37, 41, 42]. Значение такого исследования, как КТ в этом случае значительно возрастает, его чувствительность достигает 98 %. Тем не менее это подтверждено не всеми публикациями [38–40]. Объем поражения легочной ткани при пневмонии на фоне COVID-19 составляет от 0 до 100 % [41, 42]. Результаты КТ-диагностики позволяют практически врачам принимать решение о маршрутизации больного на догоспитальном этапе и определять необходимость лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

В то же время при COVID-19 бесконтрольное использование КТ ОГК для диагностики патологических очагов паренхимы легких имеет ряд ограничений и недостатков: экономические затраты, высокий риск радиационного воздействия на пациентов и медицинский персонал, что предопределяет поиск новых методов и маркеров диагностики и прогнозирования тяжести течения и исходов вирусной пневмонии при COVID-19.

К сожалению, сегодня не все стационары могут позволить себе оборудование для проведения КТ или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), поэтому сохраняется актуальность использования рентгенографии легких, которая дает возможность врачам выявлять тяжелые формы пневмонии и маршрутизировать больных. Передвижные аппараты рентгенографии обладают большим преимуществами перед КТ или МСКТ: они более доступны, нет необходимости транспортировки больного, отмечается высокая пропускная возможность. Однако в связи с невысокой чувствительностью, специфичностью и малой информативностью рентгенография не в состоянии выявить начальные изменения ткани легкого, что ограничивает ее применение для ранней диагностики, динамического наблюдения за лечением, оценки эффективности проводимой интенсивной терапии, прогноза течения и исхода пневмонии [26].

Наиболее значимыми показателями при исследовании пациентов с тяжелой формой пневмонии являются выраженные отклонения в лабораторных показателях [22–24]. У пациентов с COVID-19 чаще всего выявлялись лимфоцитопения и высокие цифры нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, что характеризовало выраженное снижение иммунных реакций. Некоторые авторы считают данные изменения предикторами неблагоприятного исхода пневмонии [43].

Наиболее значимыми в диагностике COVID-19 стали проявления комбинации следующих признаков: прогрессирующая лимфопения, гиперкоагуляция, гипергликемия как наиболее часто встречающиеся на фоне пневмонии у больных коронавирусной инфекцией в период пандемии 2020–2022 гг. Среди других признаков тяжелого течения инфекции отмечаются высокие показатели уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6 и креатинина в сыворотке крови. Повышение уровня интерлейкинов в плазме больного COVID-19 является важным предиктором цитокинового шторма, угрожающего жизни больного, способствующего развитию тяжелой формы заболевания [44, 45]. Известно, что в развитии цитокинового шторма принимает участие ряд провоспалительных цитокинов, включающих в себя интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа и ряд других. Подключение противовоспалительного цитокина IL-10 может рассматриваться как часть компенсаторного механизма. Нейтрализация индукторов цитокинового шторма послужила отправной точкой эффективного купирования заболевания [46, 47]. Полученные данные при моделировании цитокинового шторма на лабораторных животных свидетельствуют о том, что ведущее значение в его развитии играют миелоидные клетки [48, 49]. Точка зрения по основным активаторам цитокинового шторма отличается в ряде источников.

Так, D. Wangс соавторами придерживаются основной гипотезы по влиянию на этот процесс интерлейкинов 6 и 1 [20], а в работе R. V. Sterner с соавторами сообщается о значении гранулоцитарно-макрофагального-колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophagecolony-stimulatingfactor, GM-CSF) [50]. Среди других показателей, влияющих на неблагоприятный исход при развитии тяжелой пневмонии у больных COVID-19, отмечают повышение прокальцитонина и уровня С-реактивного белка, что может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции с последующим усугублением течения вирусной инфекции [17, 49]. Лимфопения, отмечающаяся у 80 % пациентов, и повышение С-реактивного белка коррелируют с объемом поражения легких, а значительное их повышение свидетельствует о прогрессирующем течении воспалительного процесса. Уже на ранних этапах исследования предикторов болезни в клиниках г. Ухань у больных были обнаружены явления лейкопении и лимфопении в периферической крови, повышение концентрации С-реактивного белка, а также маркера тромбообразования D-димера и креатинина [51]. Неблагоприятным прогностическим критерием может также служить повышение уровня ферритина [51].

Прогрессирующее снижение уровня кислорода в артериальной крови, по данным пульсоксиметрии, наряду с вышеуказанными биохимическими показателями, является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении течения пневмоний при COVID-19, что свидетельствует о развитии острог респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности [5, 6]. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности ($SpO_2 > 90$ % по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови бикарбонатов, лактата [42].

Несмотря на большое количество методик, использующихся в диагностике коронавирусной пневмонии, не все перечисленные выше методы позволяют объективно прогнозировать исходы COVID-19, в связи с чем требуется применение дополнительных методик диагностической визуализации. Стертость клинической и лабораторной картины пневмонии вынуждает искать более адекватные маркеры своевременного прогнозирования исходов пневмонии при COVID-19.

Многочисленные исследования в последние годы активно направлены на решение вопроса о необходимости создания объективной системы оценки степени тяжести больных и прогноза летального исхода. Необходима разработка качественных, быстрых и объективных критериев тяжести состояния пациента с пневмонией COVID-19 с целью своевременного принятия решения о начале рациональной тактики лечения, в том числе интенсивной терапии. Важно оценивать тяжесть состояния у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 на более ранних этапах целью последующей маршрутизации больных для проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения.

Пневмония, протекающая на фоне новой коронавирусной инфекции, несмотря на снижение частоты случаев COVID-19 в мире, продолжает оставаться серьезным осложнением, сопряженным с риском развития тяжелых фиброзов, дыхательной недостаточности, а также смертельного исхода. В связи с вышеизложенным необходимо продолжать совершенствование методик по своевременному прогнозу утечения заболевания и его исходов.

Заклучение. Проведенный аналитический обзор литературы, посвященный диагностике и прогнозированию течения и исходов пневмонии при COVID-19, содержит некоторые нерешенные вопросы, которые требуют дальнейшего изучения.

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. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. Ч. 3. 160 с.
2. Restrepo M. I., Mortensen E. M., Rello J., Brody J., Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality // *Chest*. 2010. Vol. 137, no. 3. P. 552–557. doi: 10.1378/chest.09-1547.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2016 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ro=7804.
4. Хамитов Р. Ф., Якупова З. Н. Летальные исходы внебольничных пневмоний у госпитализированных лиц // *Вестник современной клинической медицины*. 2009. Т. 2, № 4. С. 46–60.
5. Хамитов Р. Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода // *Пульмонология*. 2014. № 1. С. 23–26.
6. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины // *Пульмонология*. 2015. Т. 25, № 2. С. 133–142.
7. Bekaert M., Timsit J. F., Vansteelandt S., Depuydt P., Vésin A., Garrouste-Orgeas M., Decruyenaere J., Clec'h C., Azoulay E., Benoit D. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. Vol. 184, no. 10. P. 1133–1139. doi: 10.1164/rccm.201105-0867OC.
8. Seto W. H., Conly J. M., Pessoa-Silva C. L., Malik M., Eremin S. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update // *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2013. Vol. 19, suppl. 1. P. 39–47.
9. Блюменталь И. Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология // *Вестник современной клинической медицины*. 2011. № 4 (1). С. 52–55.
10. Волкова Л. И. Ошибки диагностики внебольничных пневмоний на разных этапах оказания медицинской помощи // *Сибирский консилиум*. 2008. № 1. С. 22–26.
11. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 4, № 12. С. 425–452.
12. Романенко Е. А., Калинина Е. П., Кузьмин А. П. Подходы к прогнозированию течения внебольничной пневмонии у юношей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2006. № 23. С. 61–63.
13. Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle // *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, no. 4. P. 401–402. doi: 10.1002/jmv.25678.
14. Bogoch I. I., Watts A., Thomas-Bachli A., Huber C., Kraemer M. U. G., Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel // *Journal of Travel Medicine*. 2020. Vol. 27, no. 2. taaa008. doi: 10.1093/jtm/taaa008.
15. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G. F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, no. 8. P. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
16. Chatterjee P., Nagi N., Agarwal A., Das B., Banerjee S., Sarkar S., Gupta N., Gangakhedkar R. R. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence // *The Indian Journal of Medical Research*. 2020. Vol. 151, no. 2–3. P. 147–159. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_519_20.
17. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report – 28. Accessed February 17, 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf>.
18. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-chong Chen, Chun-li Tang, Tao Wang, Ping-yan Chen, Jie Xiang, Shi-yue Li, Jin-lin Wang, Zi-jing Liang, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Nan-shan Zhong. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
19. Yang X., Yu Y., Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, no. 5. P. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
20. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *The Journal of the American Medical Association*. 2020. Mar. 17. Vol. 323, no. 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
21. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

22. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10229. P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
23. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10223. P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
24. Phua J., Weng L., Ling L. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, no. 5. P. 506–517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
25. Beeching N. J., Fletcher R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *British Medical Journal*. 2020. Vol. 369. P. 1403–1409.
26. Земко В. Ю., Никитина Е. В., Дзядзько А. М. Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020. Т. 19, № 6. С. 62–69.
27. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO, 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-nal-report.pdf>.
28. Korea Centers for Disease Control & Prevention (KCDC). The updates of COVID-19 in Republic of Korea as of 26 February, 2020. Osong, Republic of Korea: KCDC, 2020. URL: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=366352.
29. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 5 (08.04.2020). М.: Минздрав РФ, 2020.
30. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020. URL: <https://covid-19.alibabacloud.com>.
31. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
32. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *The Journal of the American Medical Association*. 2020. Vol. 323, no. 11. P. 1061–1069.
33. Клыпа Т. В., Бычинин М. В., Мандель И. А., Андрейченко С. А. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения // *Клиническая практика*. 2020. № 2. С. 6–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-harakteristika-patsientov-s-covid-19-postupayuschih-v-otdelenie-intensivnoy-terapii-prediktory-tyazhelogo-techeniya>.
34. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases // *Radiology*. 2020. Vol. 296, no. 2. P. 200–242. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
35. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10223. P. 497–506.
36. Lin X. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases // *The Korean Journal of Radiology*. 2020. Vol. 21, no. 3. P. 365–368. doi: 10.3348/kjr.2020.0078.
37. Wei J. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings // *The Korean Journal of Radiology*. 2020. Vol. 21, no. 4. P. 501–504. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0112>.
38. Liu H., Liu F., Li J., Zhang T., Wang D., Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children // *The Journal of Infection*. 2020. Vol. 80, no. 5. P. 7–13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.007.
39. Yicheng F., Huangqi Z., Jicheng X., Minjie L., Lingjun Y., Peipei P., Wenbin J. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR // *Radiology*. 2020. Vol. 296, no. 2. P. 115–117. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
40. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases // *Radiology*. 2020. Vol. 296, no. 2. P. 32–40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
41. Hope M. D., Raptis C. A., Henry T. S. Chest computed tomography for detection of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): don't rush the science // *Annals of Internal Medicine*. 2020. Vol. 173, no. 2. P. 147–148. doi: 10.7326/M20-1382.
42. Прищепенко В. А., Юпатов Г. И., Окулич В. К. Прогнозирование тяжелого течения заболевания у пациентов с вирусными пневмониями, предположительно вызванными COVID-19 // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020. Т. 19, № 3. С. 69–78.

43. Бахчоян М. Р., Космачева Е. Д., Славинский А. А. Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью некоронарогенной этиологии // *Клиническая практика*. 2017. № 3. С. 48–53.
44. Tisoncik J. R., Korth M., Simmons C. Pl. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012. Vol. 76, no. 1. P. 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
45. Zhang C., Wu Z., Li J. W. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. Vol. 55, no. 5. 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
46. Da Silva A. M., Kaulbach H. C., Chuidian F. S. Shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of salmonella endotoxin // *The New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. P. 1457–1460. doi: 10.1056/NEJM199305203282005.
47. Suntharalingam G., Perry M. R., Ward S. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 // *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 35. P. 1018–1028. doi: 10.1056/NEJMoa063842.
48. Singh N., Hofmann T. J., Gershenson Z. Monocyte lineage-derived IL-6 does not affect chimeric antigen receptor T-cell function // *Cytotherapy*. 2017. Vol. 19, no. 7. P. 867–880. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.04.001.
49. Giavridis T., Stegen S. J., Eyquem J. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade // *Nature Medicine*. 2018. Vol. 24, no. 6. P. 731–738. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7.
50. Sterner R. M., Sakemura R., Cox M. J. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts // *Blood*. 2019. Vol. 133, no. 7. P. 697–709. doi: 10.1182/blood-2018-10-881722.
51. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *The Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, no. 9. P. 1449–1459. doi: 10.1002/jmv.25822.

References

1. Zabolevaemost vzroslogo naseleniya Rossii v 2019 g. = Morbidity of the adult population of Russia in 2019. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020; 3: 160 p. (In Russ.).
2. Restrepo M. I., Mortensen E. M., Rello J., Brody J., Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010; 137(3): 552–557. doi: 10.1378/chest.09-1547.
3. Infektsionnaya zabolevaemost v Rossiyskoy Federatsii za yanvar-dekabr 2016 g. (po dannym formy № 1 "Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh") = Infectious morbidity in the Russian Federation for January-December 2016 (according to form No. 1 "Information on infectious and parasitic diseases"). URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ro=7804. (In Russ.).
4. Khamitov R. F., Yakupova Z. N. Lethal outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized individuals. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of modern clinical medicine*. 2009; 2(4): 46–60. (In Russ.).
5. Khamitov R. F. Community-acquired pneumonia: non-drug risk factors for death. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014; 1: 23–26. (In Russ.).
6. Chuchalin A. G. Pneumonia: an urgent problem of modern medicine. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015; 25(2): 133–142. (In Russ.).
7. Bekaert M., Timsit J. F., Vansteelandt S., Depuydt P., Vésin A., Garrouste-Orgeas M., Decruyenaere J., Clec'h C., Azoulay E., Benoit D. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(10): 1133–1139. doi: 10.1164/rccm.201105-0867OC.
8. Seto W. H., Conly J. M., Pessoa-Silva C. L., Malik M., Eremin S. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2013; 19(1): 39–47.
9. Blyumental I. Ya. Community-acquired pneumonia: an actual problem or a routine pathology. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2011; 4(1): 52–55. (In Russ.).
10. Volkova L. I. Errors in the diagnosis of community-acquired pneumonia at different stages of medical care. *Sibirskiy konsilium = Siberian Council*. 2008; 1: 22–26. (In Russ.).
11. Chuchalin A. G., Tsoy A. N., Arkhipov V. V. Diagnosis and treatment of pneumonia from the standpoint of medical evidence. *Consilium Medicum*. 2002; 4(12): 425–452. (In Russ.).
12. Romanenko Ye. A., Kalinina Ye. P., Kuzmin A. P. Approaches to predicting the course of community-acquired pneumonia in young men. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2006; 23: 61–63. (In Russ.).
13. Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(4): 401–402. doi: 10.1002/jmv.25678.

14. Bogoch I. I., Watts A., Thomas-Bachli A., Huber C., Kraemer M. U. G., Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *Journal of Travel Medicine*. 2020; 27(2): taaa008. doi: 10.1093/jtm/taaa008.
15. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G. F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
16. Chatterjee P., Nagi N., Agarwal A., Das B., Banerjee S., Sarkar S., Gupta N., Gangakhedkar R. R. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. *The Indian Journal of Medical Research*. 2020; 151(2–3): 147–159. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_519_20.
17. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report – 28. Accessed February 17, 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf>.
18. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-chong Chen, Chun-li Tang, Tao Wang, Ping-yan Chen, Jie Xiang, Shi-yue Li, Jin-lin Wang, Zi-jing Liang, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Nan-shan Zhong. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
19. Yang X., Yu Y., Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(5): 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
20. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*. 2020 (Mar. 17); 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
21. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
22. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
23. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
24. Phua J., Weng L., Ling L. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(5): 506–517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
25. Beeching N. J., Fletcher R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *British Medical Journal*. 2020; 369: 1403–1409.
26. Zemko V. Yu., Nikitina Ye. V., Dzyadzko A. M. Osobennosti klinicheskogo techeniya i intensivnoy terapii tyazhelyoy pnevmonii pri COVID-19. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2020; 19(6): 62–69. (In Russ.).
27. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-nal-report.pdf>.
28. Korea Centers for Disease Control & Prevention (KCDC). The updates of COVID-19 in Republic of Korea as of 26 February, 2020. Osong, Republic of Korea: KCDC; 2020. URL: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a3040200000&bid=0030&act=view&list_no=366352.
29. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii: Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), versiya 5 (08.04.2020) = Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 5 (04/08/2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ.).
30. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 2020. URL: <https://covid-19.alibabacloud.com>.
31. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
32. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(11): 1061–1069.
33. Klypa T. V., Bychinin M. V., Mandel I. A., Andreychenko S. A. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Predictors of severe course. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2020; 2: 6–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-harakteristika-patsientov-s-covid-19-postupayuschih-v-otdelenie-intensivnoy-terapii-prediktory-tyazhelogo-techeniya>. (In Russ.).

34. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020; 296(2): 200–642. doi: 10.1148/radiol.202000642.
35. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506.
36. Lin X. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases. *The Korean Journal of Radiology*. 2020; 21(3): 365–368. doi: 10.3348/kjr.2020.0078.
37. Wei J. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *The Korean Journal of Radiology*. 2020; 21(4): 501–504. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0112>.
38. Liu H., Liu F., Li J., Zhang T., Wang D., Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children. *The Journal of Infection*. 2020; 80(5): 7–13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.007.
39. Yicheng F., Huangqi Z., Jicheng X., Minjie L., Lingjun Y., Peipei P., Wenbin J. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020; 296(2): 115–117. doi: 10.1148/radiol.202000432.
40. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296(2): 32–40. doi: 10.1148/radiol.202000642.
41. Hope M. D., Raptis C. A., Henry T. S. Chest computed tomography for detection of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): don't rush the science. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 173(2): 147–148. doi: 10.7326/M20-1382.
42. Prishchepenko V. A., Yupatov G. I., Okulich V. K. Prediction of severe disease in patients with viral pneumonia presumably caused by COVID-19. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2020; 19(3): 69–78. (In Russ.).
43. Bakhchoyan M. R., Kosmacheva Ye. D., Slavinskiy A. A. Neutrophil to lymphocyte ratio index as a predictor of unfavorable prognosis in patients with heart failure of non-coronary etiology. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2017; 3: 48–53. (In Russ.).
44. Tisoncik J. R., Korth M., Simmons C. Pl. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012; 76(1): 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
45. Zhang C., Wu Z., Li J. W. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55(5): 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
46. Da Silva A. M., Kaulbach H. C., Chuidian F. S. Shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of salmonella endotoxin. *The New England Journal of Medicine*. 1993; 328: 1457–1460. doi: 10.1056/NEJM199305203282005.
47. Suntharalingam G., Perry M. R., Ward S. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 35: 1018–1028. doi: 10.1056/NEJMoA063842.
48. Singh N., Hofmann T. J., Gershenson Z. Monocyte lineage-derived IL-6 does not affect chimeric antigen receptor T-cell function. *Cytotherapy*. 2017; 19(7): 867–880. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.04.001.
49. Giavridis T., Stegen S. J., Eyquem J. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature Medicine*. 2018; 24(6): 731–738. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7.
50. Sterner R. M., Sakemura R., Cox M. J. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. *Blood*. 2019; 133(7): 697–709. doi: 10.1182/blood-2018-10-881722.
51. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Medical Virology*. 2020; 92(9): 1449–1459. doi: 10.1002/jmv.25822.

Информация об авторах

А. А. Алиев, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: alikadi-aliev@mail.ru.

В. В. Антонян, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Eldar2376@mail.ru.

О. П. Островерхов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: olostr@mail.ru.

A. P. Babaeva, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: babaeva_ar@volgmed.ru.

Information about the authors

A. A. Aliev, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: alikadi-aliev@mail.ru.

V. V. Antonyan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Eldar2376@mail.ru.

O. P. Ostroverkhov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: olostr@mail.ru.

A. R. Babaeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: babaeva_ar@volgmed.ru.*

* Статья поступила в редакцию 03.10.2023; одобрена после рецензирования 29.01.2024; принята к публикации 31.01.2024.

The article was submitted 03.10.2023; approved after reviewing 29.01.2024; accepted for publication 31.01.2024.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 617.55-005.4-071-08

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-17-28

МЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ: ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*Николай Владимирович Костенко^{1,2}, Валида Юсифовна Исаева¹,
Артур Мадиевич Кушалаков^{1,2}, Зариф Идрисович Мустафаев²,
Александр Сергеевич Янпольский²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Александр-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

Аннотация. В последние десятилетия с ростом патологии сердечно-сосудистой системы увеличиваются и проявления атеросклероза мезентериальных сосудов. На основе обзора литературы проанализированы актуальные проблемы хронической и острой мезентериальной ишемии, ее диагностики и эффективности лечения. Рассмотрены этиопатогенез, клинические проявления, диагностические подходы, лечебные стратегии, включая консервативное и хирургическое лечение, а также исходы заболевания с высокой летальностью. Отсутствие общепринятых программ по диагностике и лечению мезентериальной ишемии диктует необходимость дальнейшего научно-клинического поиска с применением современных материально-технических возможностей.

Ключевые слова: мезентериальный тромбоз, хроническая мезентериальная ишемия, острая мезентериальная ишемия, хирургическая ревазуляризация, эндоваскулярная ревазуляризация, компьютерная томографическая ангиография, магниторезонансная томография, некроз кишечника

Для цитирования: Костенко Н. В., Исаева В. Ю., Кушалаков А. М., Мустафаев З. И., Янпольский А. С. Мезентериальная ишемия: особенности различных методов диагностики и лечения // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 17–28. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-17-28.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

MESENTERIC ISHEMIA: FEATURES OF DIFFERENT METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Nikolay V. Kostenko^{1,2}, Valida Yu. Isaeva¹,
Artur M. Kushalakov^{1,2}, Zarif I. Mustafaev²,
Aleksandr S. Yanpol'skiy²

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Alexandr-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Abstract. Nowadays manifestation of atherosclerosis of mesenteric vessels increases with the growth of cardiovascular pathology. The actual problems of the chronic and acute mesenteric ischemia, its diagnosis and treatment effectiveness were analyzed and considered on the basis of a literature review. Etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnostic approaches, treatment strategies including conservative and surgical treatment were considered in this article. The absence of common programs of diagnosis and treatment directs scientific and clinical search with using modern material and technical possibilities.

* © Костенко Н. В., Исаева В. Ю., Кушалаков А. М., Мустафаев З. И., Янпольский А. С., 2024.

Keywords: mesenteric thrombosis, chronic mesenteric ischemia, acute mesenteric ischemia, surgical revascularization, endovascular revascularization, computed tomographic angiography, magnetic resonance imaging, intestinal necrosis

For citation: Kostenko N. V., Isaeva V. Yu., Kushalakov A. M., Mustafaev Z. I., Yanpol'skiy A. S. Mesenteric ischemia: features of different methods of diagnosis and treatment. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 17–28. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-17-28. (In Russ.).

Введение. На современном этапе развития медицинской науки мезентериальная ишемия (МИ) остается одной из нерешенных проблем диагностики и лечения одновременно нескольких отраслей клинической медицины: абдоминальной хирургии, сердечно-сосудистой хирургии, гастроэнтерологии, колопроктологии, рентгеноэндоваскулярной хирургии. Патогенетически МИ – это проявление болезни системы кровообращения, которая симптоматически маскируется под различную патологию желудочно-кишечного тракта, поэтому для помощи пациентам с подобными заболеваниями привлекаются специалисты мультидисциплинарной команды, включая врачей ультразвуковой диагностики, клинической лабораторной и морфологической диагностики, рентгенологов и других.

Приходится констатировать, что до настоящего времени пациенты с МИ чаще госпитализируются уже с терминальными проявлениями заболевания, развитием перитонита, некроза или перфорации ишемизированного участка кишечника, когда необходимо предпринимать сложные и обширные оперативные вмешательства, либо констатировать невозможность оказания помощи ввиду тотального некроза тонкой кишки.

Однако при своевременной постановке диагноза хроническая МИ в большинстве случаев поддается медикаментозному либо малоинвазивному рентгеноэндоваскулярному лечению, что побуждает искать пути оптимизации диагностики и выбора лечения до развития осложнений.

Цель: проанализировать данные современной литературы о состоянии проблемы мезентериальной ишемии, возможности ее своевременной диагностики и эффективного лечения.

МИ как нозологию впервые стали упоминать в начале XX в. Так, J. Schnitzler в 1901 г. описал клинику ишемической болезни кишечника, в дальнейшем в 1903 г. G. Bacelli ввел термин «angina abdominalis» [1]. E. Klein в 1921 г. выдвинул предположение о том, что имеется связь болей в животе с повреждением мезентериальных артерий, их коррекция допустима с помощью хирургического вмешательства [2].

Хроническая мезентериальная ишемия

В 1957 г. W. P. Mikkelsen детально изложил клинические проявления хронической мезентериальной ишемии (ХМИ) и ведущий ее симптом – постпрандиальную боль в животе, а также предложил хирургическое лечение обструктивного поражения верхней брыжеечной артерии (ВБА) [3].

Затем в литературе появилось суждение о том, что основополагающим фактором в развитии патогенеза этой болезни является хроническое нарушение кровообращения по непарным висцеральным ветвям брюшной аорты, которое и составляет такую клиническую картину, как абдоминальная боль после употребления пищи, нарушение моторно-секреторной и абсорбционной функции кишечника, нарастающее похудение [4, 5].

В проведенном исследовании O. Jarvinen и соавторов, проанализировав без предварительной выборки 120 аутопсий, обнаружили, что стенозы брыжеечных артерий наблюдались у 67 % больных в возрастной группе от 80 лет и более, а у больных до 40 лет это значение достигло всего 6 % [6].

В группу риска по МИ входят пациенты, во-первых, пожилого и старческого возраста, во-вторых, больные, которые имеют:

- патологию со стороны сердечно-сосудистой системы: состояние после инфаркта миокарда и (или) инсульта, хроническую ишемию мозга;
- сахарный диабет;
- недавно перенесенное оперативное вмешательство;
- длительный гемодиализ;
- прием препаратов группы вазопрессоров и сердечных гликозидов на постоянной основе, а также препаратов дигиталиса, эрготамина;
- злоупотребление кокаином;
- у женщин – длительный прием оральных контрацептивов;
- курение;
- ожирение и малоподвижный образ жизни.

У большинства пациентов (94–96 %) одним из ведущих симптомов ХМИ является абдоминальная боль, которая связана с употреблением пищи, а именно – непосредственно после ее приема (так как возникает недостаточность перфузии тканей тонкой и толстой кишки в период их максимальной деятельности) [7].

Согласно мнению некоторых авторов, стоит учитывать, что клиника болей довольно разнообразна: у пациентов в начальной стадии заболевания боль равносильна ощущению тяжести в эпигастрии; далее с нарастанием циркуляторных расстройств боль приобретает ноющий характер, ее интенсивность также нарастает [8, 9]. В период пассажа пищи через кишечник абдоминальная боль может сохраняться. В дальнейшем болевой синдром может самостоятельно купироваться и возобновиться при приеме еды, а при усугублении заболевания может приобрести постоянный характер в виде абдоминальных болей в покое [4]. При ишемии в бассейне чревного ствола боль может локализоваться в umbilicalной области, при ишемии в бассейне ВБА – в правой половине живота, при ишемии в бассейне нижней брыжеечной артерии (НБА) – в левой половине живота [10]. При отказе от употребления пищи болевой синдром может незначительно уменьшиться. Редко возникает рвота, а при стенозировании чревного ствола может наблюдаться и чувство раннего насыщения.

Вторым и важным симптомом хронической абдоминальной ишемии является клинический признак в виде дисфункции кишечника, которая выражена в виде нарушения моторной, секреторной и абсорбционной функций [7].

Третьим основным симптомом хронической абдоминальной ишемии можно считать прогрессирующее похудение. В связи с этим можно выделить три ведущих момента, объясняющих это состояние: алиментарный (отказ от еды, страх перед едой и последствия нарушений секреторно-абсорбционной и моторной функций кишечника); гиповолемия в связи с диареей, искусственно вызываемая рвота, прием слабительных средств [11]. Если учитывать мнение европейских экспертов, то высокая вероятность возникновения ХМИ существует у пациентов, имеющих необъяснимую боль в животе, непосредственно связанную с приемом пищи, которая сопровождается похудением (> 5 % массы тела), ограниченным приемом пищи (пациенты начинают уменьшать кратность и объем пищи, чтобы избежать болевого синдрома), диареей [12].

С помощью инструментальной диагностики можно оценить анатомические особенности мезентериального кровообращения (степень и этиологию стеноза) и степень выраженности коллатералей. Для этого многие авторы прибегают к таким диагностическим методам, как дуплексная ультрасонография, компьютерная томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ) и ангиография.

Актуальная на сегодняшний день обработка в цифровом формате и 3D-реконструкция делает КТ достаточно информативным методом диагностического исследования, недостатком которого является высокая лучевая нагрузка. МРТ-ангиография (МРА) также может быть использована при инструментальной диагностике ХМИ, но результат и эффективность этого метода будет зависеть от применяемого контрастного вещества, так как его использование увеличивает чувствительность и специфичность исследования в обнаружении патологии проксимальных отделов мезентериальных сосудов почти до > 90 % (рекомендуется использовать препараты, содержащие гадолиний).

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики МИ является КТ-ангиография аорты (КТА) и ее ветвей, которая по сравнению с классической ангиографией не менее информативна, но менее инвазивна и более экономически оправдана. КТА имеет чувствительность более 96 % и специфичность более 94 % при диагностике ХМИ [13]. Этот метод дает возможность оценки не только протяженности поврежденного сегмента артерии, степени ее стеноза или окклюзии, наличия или отсутствия кальциноза артерии, но и степени развития коллатералей. Поэтому в дальнейшем с помощью такого подхода можно выбрать наиболее обоснованную тактику лечения [14]. Параллельно с преимуществом данного диагностического метода имеются и ограничения в виде использования контрастного вещества. Так как большинство пациентов с ХМИ страдает рядом сопутствующих заболеваний, в частности патологией почек, это ограничивает использование контраста [15]. Так, по мнению К. Gnanapandithan [16], до 7 % пациентов, а с позиции М. Picazo [17] – до 10 % больных с ХМИ имеют сопутствующую патологию почек. Существуют и дополнительные данные, согласно которым риск развития почечной недостаточности у больных с ХМИ в 21 раз больше, чем в общей популяции [16, 17].

К очередному препятствию для выполнения КТА относят завышение степени стеноза артерии при визуализации рентгеновского снимка при выраженном кальцинозе [15].

Учитывая данные Е. J. Agous, диагностическое исследование КТА вызывает гипердиагностику выраженности стеноза у пациентов с кальцинозом артерии в 20 % случаев [18]. Переоценка степени

стеноза артерии по данным КТА и является объектом дискуссии ученых уже несколько десятилетий, что обусловлено противоречивыми данными в ряде исследований [18, 19].

Кроме того, к подобным ограничениям можно добавить большую стоимость КТА по сравнению с ультразвуковым методом и лучевую нагрузку на больного [13].

Достоверную оценку состояния мезентериальных артерий может дать МРА в сочетании с применением гадолиния, но этот метод по сравнению с КТА имеет меньшую чувствительность [20, 21]. Значительно повысить качество исследования поможет визуализация в трехмерном режиме и последующая обработка этого изображения [20, 21]. Но степень стенозирования артерии может быть переоценена, а кальцификаты артерии плохо отображены.

Возможно использование МРА с помощью пищевой пробы, которая дает оценку перфузионной способности брыжейки. Видео- и фазово-контрастная визуализация оценивает кровоток в ВБА, а магнитно-резонансная оксиметрия определяет оксигенацию кровью верхней брыжеечной вены [20, 21]. Свидетельствовать о ХМИ может повышение экстракции кислорода, изменение интенсивности кровотока в брыжеечной вене [20]. Исходя из этого, сравнивая МРА и КТА, можно отметить, что МРА имеет превосходство, так как помимо оценки патофизиологии магистральных артерий дает возможность оценить и интенсивность газообмена в кишечнике, паренхиматозных органах [15]. Очередным достоинством при проведении МРА является тот факт, что пациент не подвергается радиационному облучению, – это расценивается как возможность использовать метод МРА чаще, чем КТА [21, 22]. Однако и у метода МРА имеются противопоказания – наличие некоторых имплантатов и кардиостимуляторов [20, 21].

Ангиография мезентериальных артерий, которая ранее считалась «золотым стандартом» диагностики ХМИ с чувствительностью в диапазоне 74–100 % и специфичностью 94–100 %, сегодня используется реже [16]. Но этот метод все еще применяют, чтобы подтвердить диагноз и запланировать вид операции. Положительным моментом является то, что при необходимости возможен одномоментный переход из ангиографии в процедуру стентирования артерии и возможность увидеть тип развития коллатералей, оценив разницу в давлении до и после области стеноза [15]. Однако у этого метода имеются и ограничения в виде инвазивности процедуры, использования контрастного вещества и возможных осложнений [16]. Если учесть «Европейские рекомендации по ХМИ» за 2019 г., то при проведении анализа и оценки диагностического метода ангиографии уменьшение диаметра просвета артерии в пределах 50–75 % говорит о наличии гемодинамически значимого стеноза мезентериальной артерии при присутствии у пациента клиники ХМИ (в случаях однососудистого поражения). Если же поражение многососудистое, стенозирование артерии в 50 % будет считаться аналогичным, как и при однососудистом поражении [12, 15].

Использование доплерографии ветвей брюшной аорты (чревного ствола, чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, нижней брыжеечной артерии, селезеночной артерии) как при стандартной нагрузке с пищей (500 мл молока 3,5 % жирности и 300 г хлебобулочных изделий), так и натошак позволяет исследовать магистральные сосуды для верификации хронической ишемии мезентериальных сосудов [7].

Классификация. ХМИ разделяют на три функциональных класса в соответствии с их клинической выраженностью и степенью нарушения висцерального кровотока [23, 24]:

- первый функциональный класс (I ФК) – клиническая симптоматика не выражена, не зафиксировано симптомов нарушения кровотока в покое, но появление абдоминальной боли, связанных с нагрузочной пробой;
- второй функциональный класс (II ФК) – наблюдаются признаки нарушения кровообращения в покое и их увеличение после функциональной нагрузки. Клиническая картина проявляется в болевом и диспепсическом синдромах, похудении и т. п.;
- третий функциональный класс (III ФК) – появляются симптомы нарушения функций циркуляции, проявляющиеся уже в покое, в сочетании с постоянной абдоминальной болью. Выраженное похудение и дистрофические изменения органов пищеварения.

В дальнейшем, опираясь на представленную классификацию функциональных классов ХМИ, можно применить те или иные методы лечения, а в частности консервативное и (или) плановое хирургическое лечение.

Применение консервативной терапии возможно при гемодинамически незначительных стенозах (менее 50 % просвета сосуда), то есть I и II функциональных классах [25].

По мнению Ю. Л. Шевченко, в первую очередь необходимо строго отказаться от вредных привычек (в особенности от курения) и соблюдать гипополипидемическую диету: 10–15 % белков, 25–30 %

жиров, 55–60 % углеводов полисахаридного ряда, жиры растительного происхождения, а также продукты, содержащие клетчатку [25]. Необходимо учитывать употребление пищи маленькими порциями и дробное питание.

Также с учетом рекомендации ЕОК / ЕОА по терапии дислипидемий пациентам назначают препараты из группы статинов.

Согласно мнению экспертов, применение статинов дает положительный эффект у больных с атеросклерозом абдоминального отдела аорты и ее ветвей [26]. За последние 15 лет было выполнено более десяти рандомизированных клинических исследований, которые подтвердили эффективность применения статинов и их воздействие на уменьшение сердечно-сосудистого риска.

Для лечения подобных пациентов стали чаще применять статины последней генерации – аторвастатин и розувастатин, которые достоверно продемонстрировали свое положительное влияние на результат терапии при хорошей переносимости. Имеется масса результатов клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что в большинстве случаев снижается заболеваемость сердечно-сосудистой патологией и летальность на фоне приема статинов в качестве препаратов первичной и вторичной профилактики [27]. Так, согласно клиническим исследованиям, статины тормозили прогрессирование и приводили к регрессии атеросклероза коронарных артерий [26]. Применение аторвастатина, по данным исследования MIRACL и SPARCL, доказало, что его результативность очевидна при острых сердечно-сосудистых катастрофах (при нестабильной стенокардии и инсульте) [27].

Для группы пациентов, у которых возникают побочные эффекты при применении какого-либо статина, возможна замена одного статина другим, а также снижение ранее выбранной дозы, назначение приема статина через сутки или два раза в неделю или назначение эзетимиба, а также рекомендация к изменению образа жизни и режима питания [27].

Наибольший эффект при применении гиполипидемических препаратов в среднем отслеживается через 2–3 недели после начала их приема. Однако необходимо учитывать и то, что сам результат от приема препаратов по снижению сердечно-сосудистых осложнений наблюдается не раньше 6–9 месяцев от первоначального применения статинов [7]. Так как гиполипидемическую терапию необходимо осуществлять длительное время, то важно контролировать уровень активности печеночных ферментов [7]. В связи с этим для предотвращения и профилактики гепатотоксического эффекта на фоне проводимого лечения статинами рациональнее всего назначать гепатотропную терапию курсами по 2 месяца 2–3 раза в год препаратами эссенциальных фосфолипидов («Эссливер форте», «Эссенциале», «Фосфоглив»). Благодаря их действию нормализуется липидограмма крови, показатели окисления липидов и система антиоксидантной защиты [7]. Если у больного имеется в анамнезе сопутствующая патология печени, то для корректировки липидного спектра крови возможно применение урсодезоксихолевой кислоты [7].

Для улучшения реологических свойств крови могут назначаться низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция – фраксипарин) в течение 2 недель [7].

Триметазидин (предуктал) целесообразно назначать курсом длительностью в 3 месяца два раза в год для антиоксидантной защиты [7].

Ряд авторов считает эффективным применение при МИ антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, гемодинамической разгрузки органов пищеварения (нитраты (изосорбиддинитрат), бета-адреноблокаторы (метопролол, атенолол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), системная энзимотерапия, антисекреторная и противоязвенная терапия [25]. Также рекомендуется коррекция микрофлоры кишечника (пре- и пробиотики) [25]. Спазмолитик мебеверин (дюспаталин) используется в плане купирования абдоминальной боли, нарушения всасывания и профилактики диареи. Назначается курсом 2–3 недели [7]. Применение и назначение препарата метеоспазмила эффективно справляется с выраженным метеоризмом [7]. Купирование или уменьшение болевого синдрома, диспепсической симптоматики, снижение уровня липидного спектра крови, улучшение гемодинамических показателей от проводимого консервативного лечения будет свидетельствовать о положительном эффекте терапии [25].

Особое значение в литературе придают отбору пациентов, которым возможно провести более радикальное патогенетическое лечение МИ, направленное на устранение сосудистого стеноза. Радикальное лечение хронической ишемической болезни органов пищеварения возможно только хирургическими методами. Так, последние абсолютно показаны при гемодинамически значимых стенозах (более 50 %) и III функциональном классе данного заболевания. Консервативная терапия (новокаиновые блокады, физиотерапия, санаторно-курортное лечение и т. д.) в этом случае может принести лишь временное облегчение и расценивается как неэффективная [25].

Одним из преимущественных методов лечения ХМИ является хирургическая реваскуляризация, так как она дает более длительный результат по сравнению с эндоваскулярной реваскуляризацией [15]. Исследователи во главе с М. Saedon сравнили эти методы лечения ХМИ [15]. Полученные данные свидетельствовали о преимуществе хирургической реваскуляризации по сравнению с эндоваскулярным вмешательством, из-за более высокой частоты восстановления кровотока [28].

Согласно результатам некоторых крупных метаанализов и исследований, проведенных с 2010 по 2020 г., где сравнивали одно- и пятилетнюю проходимость участка кишки после операции с соблюдением показателей первичной ассистированной проходимости, после выполненной хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации было установлено, что частота проходимости в обеих группах к первому году после выполненного оперативного вмешательства была аналогична, но спустя пять лет мониторинга эндоваскулярная реваскуляризация заметно уступала по частоте проходимости прооперированного участка артерии [16, 20, 28]. Положительным моментом хирургической реваскуляризации после проведенного вмешательства можно считать минимальную частоту рецидива симптоматики ХМИ [15]. В проведенном метаанализе (F. Alahdab с соавторами) с использованием 100 наблюдательных исследований хирургическая реваскуляризация оказалась взаимосвязана со значимым статистическим увеличением риска внутрибольничных осложнений: относительный риск (relative risk (RR) 2,2; 95 % ДИ 1,8–2,6) и статистически незначимое увеличение летальности через 30 суток (RR 1,57; 95 % ДИ 0,84–2,93) [29].

С учетом рекомендации класса IBACC (American College of Cardiology) / АНА (American Heart Association) эндоваскулярное лечение ХМИ актуально и сегодня, оно обладает положительными моментами [21]. К преимуществам эндоваскулярной реваскуляризации с применением метода чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) можно отнести: минимальный процент осложнений в интраоперационном периоде, малую периоперационную смертность, уменьшенное количество койко-дней [16, 30].

Стоит помнить, что в соответствии с результатами метаанализов усугубить эндоваскулярную реваскуляризацию и увеличивать риск возникновения осложнений могут многососудистые поражения мезентериальных артерий и выраженный кальциноз артерии или окклюзии [30].

По мнению специалистов из Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е. Н. Мешалкина, перед тем как маршрутизировать пациента на ЧТА, важно обратить внимание на несколько критериев:

1) центр, где будет выполнена эндоваскулярная реваскуляризация, обязан владеть достаточным опытом подобных оперативных вмешательств и иметь хирургическое отделение, которое при появлении интраоперационных осложнений позволит перейти на «открытое» хирургическое вмешательство;

2) анатомическая особенность поражения мезентериальных артерий (к примеру угол отхождения сосуда от аорты, имеющаяся скрытая окклюзия, протяженность поражения или окклюзии и т. д.) технически должна сочетаться с ЧТА [15].

После проведенной ЧТА частота успешного вмешательства составляет 88–100 %, но частота проходимости сегмента, который был пролечен через пять лет, может снизиться до 60–75 % [30, 31]. Частота проходимости сегмента при эндоваскулярной реваскуляризации артерий может достигать 13 % и, по данным авторов, вызывать повышенный риск эмболизации и инфаркта кишечника в 10–15 % случаев.

Исходя из всего вышеперечисленного перед тем, как проводить данную процедуру тому или иному пациенту, необходимо внимательно изучать имеющиеся факторы и понимать возникновение рисков от процедуры [16, 31].

Острая мезентериальная ишемия

Острая МИ требует ранней диагностики и экстренного оперативного вмешательства для адекватного восстановления кровотока и предотвращения некроза кишечника и фатального исхода.

Клиническая картина острой мезентериальной ишемии соответствует патологическим изменениям в кишечной стенке (инфаркт кишечника), которые разделяют на три стадии [25]:

1 стадия – острая ишемия, в которой преобладают рефлексорные и гемодинамические нарушения в первые 6 ч с момента нарушения кровообращения;

2 стадия – инфаркт кишечника, где возникают локальные симптомы и явления интоксикации, от 6–12 ч от начала заболевания;

3 стадия – перитонит, более 12–24 ч течения заболевания.

Острая ишемия, как правило, начинается неожиданно с резких и мучительных болей в животе, которые напоминают болевой синдром при остром панкреатите, но опоясывающий характер боли в данном случае отсутствует. Пациент безудержно меняет положение, но эффекта это не дает, боль не исчезает и после введения анальгетиков [25]. На фоне болевого синдрома нередко возникают диспепсические расстройства: тошнота, рвота, жидкий стул (определенная группа больных может отмечать в виде «малинового» желе). Как правило, у определенной категории таких пациентов за 1–2 месяца до возникновения вышеописанной клиники могли наблюдаться симптомы ишемической болезни органов пищеварения (абдоминальная боль, которая возникает после приема пищи; дисфункция кишечника – диарея).

При подозрении на острую мезентериальную ишемию выполняют рентгенологическое исследование органов брюшной полости, где можно оценить раздутые газом тонкокишечные петли с инфарцированной кишечной стенкой, асимметрию содержания газа в левой и правой половине ободочной кишки, широкие набухшие складки слизистой и др.; лапароскопию (изменение цвета, сосудистого рисунка и отсутствие пульсации краевых сосудов, а в более поздние сроки – геморрагический выпот в брюшной полости) [25]. Но важную роль в диагностике играет КТ с применением контраста в двух фазах, таких, как артериальная и венозная (двухфазный протокол) [32].

В артериальную фазу (с толщиной среза 1 мм) возможно, конкретно идентифицировать сосудистую патологию и детально реконструировать главные брыжеечные артерии и коллатерали. В венозную фазу можно оценить перфузию стенки кишечника и паренхиматозных органов. Таким образом, особенность и чувствительность использования КТ в двух фазах с применением контраста была оценена в двух систематических обзорах на уровне 89–100 % [33, 34].

Как говорилось выше, лечение острой мезентериальной ишемии только хирургическое. Это операции, направленные на восстановление кровеносных сосудов с последующей резекцией необратимо пораженного участка кишки.

В случае, когда нарушается мезентериальное кровообращение используется системный тромболизис по аналогичной схеме лечения, применяемой для лечения острого инфаркта миокарда [35].

Существуют данные и о том, что с помощью механического воздействия на тромбы и эмболы их можно разрушить при помощи селективной мезентерикографии с последующим стентированием стенозированных участков артерий по показаниям. Однако использование этого метода ограничено некоторыми факторами:

- наличием явлений перитонита;
- необходимостью диагностики острого нарушения мезентериального кровообращения в ранние сроки;
- технической сложностью осуществления круглосуточной ангиохирургической помощи [16].

При принятии решения о резецировании необходимого участка кишки стоит учитывать некоторые факторы: возраст пациента, этиологию возникновения острой мезентериальной ишемии, сопутствующие заболевания в анамнезе, предполагаемый объем резекции кишки, сообразный распространности ишемический процесс [35]. Это важно, в первую очередь, для того, чтобы при возникновении необходимости оперативного вмешательства оно было ограничено паллиативной лапаротомией, что наблюдается у 50–60 % пациентов, в соответствии с литературными данными [35].

Совершая радикальное вмешательство в виде наложения определенных видов швов или анастомозов на органы желудочно-кишечного тракта, необходимо всегда помнить, что безопасно это применять только в начальной стадии [35]. Если у больного наблюдается картина запущенного фибринозного перитонита, наложение кишечных швов или анастомозов опасно [35]. В таких случаях лучше ограничиться по возможности паллиативной операцией [36]. На практике смертность на фоне перитонита, который развился в послеоперационном периоде, пиковая и составляет 83,7 % [35].

Сегодня улучшается интенсивная терапия, применяются максимальные дозы антибиотиков широкого спектра действия, которая и ведёт к инверсии клиники на фоне осложнений в послеоперационном периоде [35]. Это и приводит к отсроченным диагностическим исследованиям, вмешательствам при имеющихся осложнениях в послеоперационном периоде и повышению послеоперационной смертности [35].

О. Н. Боцула для оценки степени ишемии тонкой кишки применил метод, при котором с помощью использования аппарата для трансиллюминационной ангиотензометрии появляется возможность объективно оценить жизнеспособность тонкой кишки и установить ее границы для рациональной резекции [37].

Также по сей день в широкой практике применяются такие методы, как блокада местными анестетиками брыжейки и согревание кишки в течение 30 мин (либо опустив ее в брюшную полость, либо накрыв салфетками, смоченными теплым физиологическим раствором) [25].

Необходимо помнить, что вследствие неполноценного оценивания степени поражения ишемии кишечника некроз нарастает у каждого второго пациента [35]. Для того чтобы избежать этой ошибки, необходимо придерживаться принципа: при наличии сомнений проводить резекцию участка кишки в пределах патологически неизмененных тканей [38].

Первичное анастомозирование с запрограммированной “second look” лапаротомией или обструктивная резекция с формированием постоянной концевой стомы может иметь место, когда присутствуют сомнения в кровоснабжении в области резецируемых границ [22].

Снизить смертность в послеоперационном периоде с 90,0 до 61,3 %, а также параллельно смертность после проведенной резекции кишечника с 85,7 до 51,0 % у больных с мезентериальным тромбозом стало возможным благодаря применению релапаротомии в плановом порядке [35]. Показатели исследования совпадают и с результатами А. Biondi, где трехмесячная выживаемость при повторной релапаротомии составила 36,8 % [39].

Так, уменьшение послеоперационной смертности можно обосновать и тем, что сокращается время операции, уменьшается операционная травма, появляется возможность наблюдения (во время запрограммированной релапаротомии) динамики ишемических изменений [35]. Эффективной при рациональном лечении больных с тромбозом мезентериальных сосудов считается релапаротомия в плановом порядке с оценкой жизнеспособности кишечника и возможного формирования отсроченного тромбоза [40].

В будущем этой категории пациентов необходимо будет на постоянной основе принимать патогенетическую терапию для исключения рецидива острого состояния.

Заключение. Несмотря на большое число публикаций по теме исследования мезентериальной ишемии, эта проблема современной клинической медицины остается недостаточно изученной. С ростом сердечно-сосудистой патологии неизбежно увеличивается и количество случаев атеросклероза мезентериальных сосудов с клиническими проявлениями, носящими длительное время стертый характер и часто манифестирующими фатальные осложнения.

Сегодня имеется богатый арсенал диагностических возможностей, включая контрастные методы исследования сосудов висцеральных ветвей аорты, тем самым складываются благоприятные предпосылки для своевременного выявления мезентериальной ишемии, подбора эффективных средств консервативной терапии либо малоинвазивных, в том числе рентгеноэндоваскулярных, вмешательств.

Представляется важным активный поиск прогностических факторов развития мезентериальной ишемии, совершенствование подходов к выработке и реализации лечебно-диагностических стратегий оказания помощи данной группе больных на основе доказательной медицины. При этом мультидисциплинарный и пациент-ориентированный подходы, индивидуализированная лечебная тактика могут принести существенное улучшение прогноза при МИ и снизить летальность в данной группе больных.

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. Bergan J. J., Yao J. S. T. Chronic intestinal ischemia // *Vascular surgery*. Ed 2nd. Philadelphia: WB Saunders Co, 1984. P. 964–972.
2. Klein E. Embolism and thrombosis of the superior mesenteric artery // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1921. Vol. 33. P. 385–405.

3. Mikkelsen W. P. Intestinal angina; its surgical significance // *The American Journal of Surgery*. 1957. Vol. 94, no. 2. P. 262–269. doi: 10.1016/0002-9610(57)90654-2.
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Атеросклероз мезентериальных артерий. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. М., 2018. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-ateroskleroz-mezenterialnykh-arterii-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/>.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Синдром компрессии чревного ствола брюшной аорты (утв. Минздравом России). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. М., 2018. URL: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012018-h4508912/>.
6. Jarvinen O., Laurikka J., Sisto T., Salenius J. P., Tarkka M. R. Atherosclerosis of the visceral arteries // *Vasa*. 1995. Vol. 24. P. 9–14.
7. Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г., Топорков А. С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения // *Фарматека*. 2010. № 2 (196). С. 78–82.
8. Абулов М. Х., Мурашко В. В. Клинические варианты хронической абдоминальной ишемии при мезентериальном атеросклерозе // *Терапевтический архив*. 1986. № 11. С. 119–122.
9. Казанчан П. О. Клиника, диагностика и хирургическое лечение хронических окклюзирующих поражений висцеральных ветвей брюшной аорты. М., 1979. 30 с.
10. Шавкута Г. В. Хроническая мезентериальная ишемия // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022. Т. 3, № 3. С. 108–115.
11. Покровский А. В., Казанчан П. О., Дюжиков А. А. Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения. Ростов н/Д: Ростовский университет, 1982. 220 с.
12. Terlouw L. G., Moelker A., Abrahamsen J., Acosta S., Bakker O. J., Baumgartner I., Boyer L., Corcos O., van Dijk L. J. D., Duran M., Geelkerken R. H., Illuminati G., Jackson R. W., Karkkainen J. M., Kolkman J. J., Lonn L., Mazzei M. A., Nuzzo A., F. Pecoraro, Hence J. R., Verhagen J. M., Zech Ch. J., van Noord D., Bruno M. J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia // *United European Gastroenterology Journal*. 2020. Vol. 8. no. 4. P. 371–395.
13. Schaefer P. J., Pfarr J., Trentmann J., Wulff A. M., Langer C., Siggelkow M., Groß J., Knabe H., Schaefer F. K. Comparison of noninvasive imaging modalities for stenosis grading in mesenteric arteries // *Rofo*. 2013. Vol. 185, no. 7. P. 628–634. doi: 10.1055/s-0033-1335212.
14. Davarpanah A. H., GhamariKhameneh A., Khosravi B., Mir A., Saffar H., Radmard A. R. Many faces of acute bowel ischemia: overview of radiologic staging // *Insights Imaging*. 2021. Vol. 12, no. 1. P. 56. doi: 10.1186/s13244-021-00985-9.
15. Бугуров С. В., Карпенко А. А., Осипова О. С., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Чебан А. В., Мочалова А. Б., Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Обединский А. А., Зейдлиц Г. А. Хроническая мезентериальная ишемия: причины, методы диагностики и лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 7. 95–102.
16. Gnanapandithan K., Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia // *Current Gastroenterology*. 2020. Vol. 22, no. 4. P. 17. doi:10.1007/s11894-020-0754-x.
17. Picazo M., Cuxart M., Sans R., Sardá C, Expósito E. Isquemia mesentérica en pacientes en hemodiálisis [Mesenteric ischemia in hemodialysis patients] // *Nefrología*. 2008. Vol. 28, no. 2. P. 198–202.
18. Arous E. J., Judelson D. R., Agrawal A., Dundamadappa S. K., Crawford A. S., Malka K. T., Simons J. P., Schanzer A. Computed tomography angiography-derived area stenosis calculations overestimate degree of carotid stenosis compared with North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-derived diameter stenosis calculations // *Journal of Vascular Surgery*. 2021. Vol. 74, no. 2. P. 579–585.e2. doi:10.1016/j.jvs.2020.12.085.
19. Sun Z. Coronary CT angiography: Beyond morphological stenosis analysis // *World Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 5, no. 12. P. 444–452. doi: 10.4330/wjc. v5.i12.444.
20. Chow L. C., Chan F. P., Li K. C. A comprehensive approach to MR imaging of mesenteric ischemia // *Abdominal Imaging*. 2012. Vol. 27, no. 5. P. 507–516. doi: 10.1007/s00261-001-0077-9.
21. Van Dijk L. J., van Noord D., de Vries A. C., Kolkman J. J., Geelkerken R. H., Verhagen H. J., Moelker A., Bruno M. J. Clinical management of chronic mesenteric ischemia // *United European Gastroenterol J*. 2019. Vol. 7, no. 2. P. 179–188. doi: 10.1177/2050640618817698.
22. Bulut T., Oosterhof-Berktaş R., Geelkerken R. H., Brusse-Keizer M., Stassen E. J., Kolkman J. J. Long-Term Results of Endovascular Treatment of Atherosclerotic Stenoses or Occlusions of the Coeliac and Superior Mesenteric Artery in Patients With Mesenteric Ischaemia // *The European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017. Vol. 53, no. 4. P. 583–590. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.036.
23. Кузнецов М. Р., Звенигородская Л. А., Бычков С. Г., Богатырева О. Е. Самсонова Н. Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клинические варианты и тактика лечения // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1999. № 4. С. 35–39.
24. Самсонова Н. Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: варианты клинического течения, диагностика, лечение. М., 2000. 31 с.

25. Шевченко Ю. Л. Частная хирургия. М.: ПАЕН, 2017. Т. 2. 808 с.
26. ESC/EAS 2011 Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012. Vol. 1. P. 1–63.
27. Сохач А. Я., Солгалова С. А., Кечеджиева С. Г. Абдоминальная ишемическая болезнь, что нужно знать врачам первичного звена здравоохранения // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017. Т. 5, № 14. С. 46–54.
28. Saedon M., Saratzis A., Karim A., Goodyear S. Endovascular Versus Surgical Revascularization for the Management of Chronic Mesenteric Ischemia // *Vascular and Endovascular Surgery*. 2015. Vol. 49, no. 1–2. P. 37–44. doi: 10.1177/1538574415585127.
29. Alahdab F., Arwani R., Pasha A. K., Razouki Z. A., Prokop L. J., Huber T. S., Murad M. H. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia // *Journal of Vascular Surgery*. 2018. Т. 67, no. 5. P. 1598–1605. doi: 10.1016/j.jvs.2017.12.046.
30. Oderich G. S., Tallarita T., Gloviczki P., Duncan A. A., Kalra M., Misra S., Cha S., Bower T. C. Mesenteric artery complications during angioplasty and stent placement for atherosclerotic chronic mesenteric ischemia // *Journal of Vascular Surgery*. 2012. Vol. 55, no. 4. P. 1063–1071. doi: 10.1016/j.jvs.2011.10.122.
31. Schermerhorn M. L., Giles K. A., Hamdan A. D. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006 // *Journal of Vascular Surgery*. 2009. Vol. 50, no. 2. P. 341–348.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2009.03.004.
32. Oliva I. B. ACR appropriateness criteria imaging of mesenteric ischemia // *Abdominal Imaging*. 2013. Vol. 38, no. 4. P. 714–719. doi: 10.1007/s00261-012-9975-2.
33. Cudnik M. T., Darbha S., Jones J., Macedo J., Stockton S. W., Hiestand B. C. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis // *Academic Emergency Medicine*. 2013. Vol. 20, no. 11. P. 1087–1100. doi: 10.1111/acem.12254.
34. Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis // *Radiology*. 2010. Vol. 256, no. 1. P. 93–101. doi: 10.1148/radiol.10091938.
35. Ярошук С. А., Баранов А. И., Каташева Л. Ю., Лещинин Я. М. Острая мезентериальная ишемия: подходы к диагностике и оперативному лечению // *Медицина в Кузбассе*. 2018. Т. 17, № 2. С. 35–42.
36. Милонов О. Б., Тоскин К. Д., Жебровский В. В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. М.: Медицина, 1990. 558 с.
37. Боцула О. Н. Способ формирования компрессионного тонкокишечного анастомоза при острой мезентериальной ишемии. Томск, 2013. 22 с.
38. Кукош М. В., Демченко В. И., Гомозов Г. И. Тактика лечения больных с «синдромом неадекватного послеоперационного периода» // *Московский хирургический журнал*. 2010. № 2. С. 36–38.
39. Biondi A., Tropea A., Monaco G., Musmeci N., Cali S., Basile F. The intestinal infarct. Personal casistics and management of the patients // *The Annali Italiani di Chirurgia*. 2010 Jul-Aug. Vol. 81, no. 4. P. 307–310.
40. Демченко В. И., Кукош М. В., Колесников Д. Л., Трухалев В. А. Мезентериальный тромбоз и плановая релапаротомия // *Хирургическая практика*. 2015. № 2. P. 8–11.

References

1. Bergan J. J., Yao J. S. T. Chronic intestinal ischemia. Vascular surgery. Ed 2nd. Philadelphia: WB Saunders Co; 1984: 964–972.
2. Klein E. Embolism and thrombosis of the superior mesenteric artery. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1921; 33: 385–405.
3. Mikkelsen W. P. Intestinal angina; its surgical significance. *The American Journal of Surgery*. 1957; 94: 262–269. doi: 10.1016/0002-9610(57)90654-2.
4. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Atherosclerosis of the mesenteric arteries. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Moscow, 2018. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-ateroskleroz-mezenterialnykh-arterii-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/>. (In Russ.).
5. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Compression syndrome of the celiac trunk of the abdominal aorta (approved by the Ministry of Health of Russia). Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Moscow, 2018. URL: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012018-h4508912/>. (In Russ.).
6. Jarvinen O., Laurikka J., Sisto T., Salenius J. P., Tarkka M. R. Atherosclerosis of the visceral arteries. *Vasa*. 1995; 24: 9–14.
7. Zvenigorodskaya L. A., Samsonova N. G., Toporkov A. S. Chronic ischemic disease of the digestive organs: algorithm for diagnosis and treatment. *Farmateka = Pharmateka*. 2010; 2(196): 78–82. (In Russ.).
8. Abulov M. H., Murashko V. V. Clinical variants of chronic abdominal ischemia in mesenteric atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 1986; 11: 119–122. (In Russ.).
9. Kazanchan P. O. Klinika, diagnostika i khirurgicheskoe lechenie khronicheskikh okklyuziruyushchikh porazheniy vistseralnykh vetvey bryushnoy aorty = Clinic, diagnosis and surgical treatment of chronic occlusive lesions of the visceral branches of the abdominal aorta. Moscow; 1979. 30 p. (In Russ.).

10. Shavkuta G.V. Chronic mesenteric ischemia. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki* = South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022; 3(3): 108–115. (In Russ.).
11. Pokrovsky A. V., Kazanchyan P. O., Dyuzhikov A. A. Diagnosis and treatment of chronic ischemia of the digestive organs. Rostov-on-Don: Rostov University; 1982: 220 p. (In Russ.).
12. Terlouw L. G., Moelker A., Abrahamsen J., Acosta S., Bakker O. J., Baumgartner I., Boyer L., Corcos O., van Dijk L. J. D., Duran M., Geelkerken R. H., Illuminati G., Jackson R. W., Karkkainen J. M., Kolkman J. J., Lonn L., Mazzei M. A., Nuzzo A., F. Pecoraro, Hence J. R., Verhagen J. M., Zech Ch. J., van Noord D., Bruno M. J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterology Journal*. 2020; 8(4): 371–395.
13. Schaefer P. J., Pfarr J., Trentmann J., Wulff A. M., Langer C., Siggelkow M., Groß J., Knabe H., Schaefer F. K. Comparison of noninvasive imaging modalities for stenosis grading in mesenteric arteries. *Rofo*. 2013; 185(7): 628–634. doi: 10.1055/s-0033-1335212.
14. Davarpanah A. H., GhamariKhameneh A., Khosravi B., Mir A., Saffar H., Radmard A. R. Many faces of acute bowel ischemia: overview of radiologic staging. *Insights Imaging*. 2021; 12(1): 56. doi: 10.1186/s13244-021-00985-9.
15. Bugurov S. V., Karpenko A. A., Osipova O. S., Gostev A. A., Saaya Sh. B., Cheban A. V., Mochalova A. B., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A., Obedinsky A. A., Seydlitz G. A. Chronic mesenteric ischemia: causes, methods of diagnosis and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular therapy and prevention. 2022; 21(7): 95–102. (In Russ.).
16. Gnanapandithan K., Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Current Gastroenterology*. 2020; 22(4): 17. doi: 10.1007/s11894-020-0754-x.
17. Picazo M., Cuxart M., Sans R., Sardá C, Expósito E. Isquemiamesentérica en pacientes en hemodiálisis [Mesenteric ischemia in hemodialysis patients]. *Nefrología*. 2008; 28(2): 198–202.
18. Arous E. J., Judelson D. R., Agrawal A., Dundamadappa S. K., Crawford A. S., Malka K. T., Simons J. P., Schanzer A. Computed tomography angiography-derived area stenosis calculations overestimate degree of carotid stenosis compared with North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-derived diameter stenosis calculations. *Journal of Vascular Surgery*. 2021; 74(2): 579–585.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2020.12.085.
19. Sun Z. Coronary CT angiography: Beyond morphological stenosis analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 5(12): 444–452. doi: 10.4330/wjc.v5.i12.444.
20. Chow L. C., Chan F. P., Li K. C. A comprehensive approach to MR imaging of mesenteric ischemia. *Abdominal Imaging*. 2012; 27(5): 507–516. doi: 10.1007/s00261-001-0077-9.
21. Van Dijk L. J., van Noord D., de Vries A. C., Kolkman J. J., Geelkerken R. H., Verhagen H. J., Moelker A., Bruno M. J. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(2): 179–188. doi: 10.1177/2050640618817698.
22. Bulut T., Oosterhof-Berktaş R., Geelkerken R. H., Brusse-Keizer M., Stassen E.J., Kolkman J. J. Long-Term Results of Endovascular Treatment of Atherosclerotic Stenoses or Occlusions of the Coeliac and Superior Mesenteric Artery in Patients With Mesenteric Ischaemia. *The European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017; 53(4): 583–590. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.036.
23. Kuznetsov M. R., Zvenigorodskaya L. A., Bychkov S. G., Bogatyreva O. E. Samsonova N. G. Chronic ischemic disease of the digestive organs: clinical options and treatment tactics. *Grudnaya i serdechno- sosudistaya khirurgiya* = Thoracic and cardiovascular surgery. 1999; 4: 35–39. (In Russ.).
24. Samsonova N. G. *Khronicheskaya ishemicheskaya bolezn organov pishchevareniya: varianty klinicheskogo techeniya, diagnostika, lechenie* = Chronic ischemic disease of the digestive organs: clinical course options, diagnosis, treatment. Moscow; 2000. 31 p. (In Russ.).
25. Shevchenko Yu. L. *Private surgery*. Moscow: RANS; 2017. Vol. 2. 808 p. (In Russ.).
26. ESC/EAS 2011 Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012; 1: 1–63.
27. Sokhach A. Ya., Solgalova S. A., Kechedzhieva S. G. Abdominal ischemic disease, what primary care doctors need to know. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistikh zabolevaniy* = International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2017; 5(14): 46–54. (In Russ.).
28. Saedon M., Saratzis A., Karim A., Goodyear S. Endovascular Versus Surgical Revascularization for the Management of Chronic Mesenteric Ischemia. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2015; 49(1–2): 37–44. doi: 10.1177/1538574415585127.
29. Alahdab F., Arwani R., Pasha A. K., Razouki Z. A., Prokop L. J., Huber T. S., Murad M. H. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2018; 67(5): 1598–1605. doi:10.1016/j.jvs.2017.12.046.
30. Oderich G. S., Tallarita T., Gloviczki P., Duncan A. A., Kalra M., Misra S., Cha S., Bower T. C. Mesenteric artery complications during angioplasty and stent placement for atherosclerotic chronic mesenteric ischemia. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2012; 55(4): 1063–1071. doi: 10.1016/j.jvs.2011.10.122.

31. Schermerhorn M. L., Giles K. A., Hamdan A. D. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2009; 50(2): 341–348.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2009.03.004.
32. Oliva I. B. ACR appropriateness criteria: imaging of mesenteric ischemia. *Abdominal Imaging*. 2013; 38(4): 714–719. doi: 10.1007/s00261-012-9975-2.
33. Cudnik M. T., Darbha S., Jones J., Macedo J., Stockton S. W., Hiestand B. C. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2013; 20(11): 1087–1100. doi: 10.1111/acem.12254.
34. Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2010; 256(1): 93–101. doi: 10.1148/radiol.10091938.
35. Yaroshchuk S. A., Baranov A. I., Katasheva L. Yu., LeshishinYa. M. Acute mesenteric ischemia: approaches to diagnosis and surgical treatment. *Medsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2018; 17(2): 35–42. (In Russ.).
36. Milonov O. B., Toskin K. D., Zhebrovsky V. V. Postoperative complications and dangers in abdominal surgery. Moscow: Meditsina; 1990: 558 p. (In Russ.).
37. Bocula O. N. Sposob formirovaniya kompressionnogo tonkokishechnogo anastomoza pri ostroy mezenterialnoy ishemii = Method for forming a compression small intestinal anastomosis for acute mesenteric ischemia. Tomsk; 2013: 22 p. (In Russ.).
38. Kukosh M. V., Demchenko V. I., Gomozov G. I. Treatment tactics for patients with “inadequate postoperative period syndrome”. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal*. 2010; 2: 36–38. (In Russ.).
39. Biondi A., Tropea A., Monaco G., Musmeci N., Cali S., Basile F. The intestinal infarct. Personal casistics and management of the patients. *The Annali Italiani di Chirurgia*. 2010; 81(4): 307–310.
40. Demchenko V. I., Kukosh M. V., Kolesnikov D. L., Trukhalev V. A. Mesenteric thrombosis and planned relaparotomy. *Surgical Practice*. 2015; 2: 8–11. (In Russ.).

Информация об авторах

Н. В. Костенко, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии, Астраханский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургической помощи, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, e-mail: kostenki@mail.ru.

В. Ю. Исаева, клинический ординатор кафедры хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: valida_1998@mail.ru.

А. М. Кушалakov, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии, Астраханский государственный медицинский университет; врач-хирург, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, e-mail: kushalakovartur@gmail.com.

З. И. Мустафаев, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, e-mail: epic_z@mail.ru.

А. С. Янпольский, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, заведующий кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, e-mail: angiographia@yandex.ru.

Information about the authors

N. V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgical Care, Alexandr-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: kostenki@mail.ru.

V. Yu. Isaeva, Clinical Resident, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: valida_1998@mail.ru.

A. M. Kusalakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University; Surgeon, Alexandr-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: kushalakovartur@gmail.com.

Z. I. Mustafayev, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department, Alexandr-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: epic_z@mail.ru.

A. S. Yanpol'skiy, Doctor, Head of the office, Alexandr-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: angiographia@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 11.10.2023; одобрена после рецензирования 30.01.2024; принята к публикации 31.01.2024.

The article was submitted 11.10.2023; approved after reviewing 30.01.2024; accepted for publication 31.01.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3-06:616.441

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-29-33

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ КРОВООБРАЩЕНИЯ
В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМ КОМПЛЕКСЕ
У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

***Малика Казбековна Алсабекова^{1,2}, Сергей Петрович Синчихин²,
Дания Юсуфовна Каримова³, Екатерина Сергеевна Синчихина²**

¹Можайская центральная районная больница, Московская обл., Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна, Москва, Россия

Аннотация. Изучение вопросов ведения беременности при экстрагенитальных заболеваниях является актуальной и важной задачей современного акушерства. Не до конца изученным остается вопрос влияния заболеваний щитовидной железы на формирование и функцию плаценты. **Цель исследования:** установить особенности маточно-плацентарного-плодового кровообращения у беременных с некоторыми заболеваниями щитовидной железы. **Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 170 беременных. Первую группу сформировали 64 пациентки с аутоиммунным тиреоидитом, во 2 группу вошло 76 женщин с диффузным токсическим зобом, 3 (контрольную) группу составили 30 женщин с нормально протекающей беременностью. Изучение фетоплацентарного кровообращения проводилось путем анализа кривых скоростей кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины. Статистическую обработку проводили с помощью программы “StatSoft” (Россия). Достоверность разницы между сравниваемыми группами определяли по t-критерию Стьюдента. **Результаты исследования.** Установлено увеличение индексов периферического сосудистого сопротивления маточных артерий и снижение систоло-диастолического отношения в артериях пуповины у беременных с заболеваниями щитовидной железы, при этом более выраженные изменения наблюдались у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом. Ультразвуковые данные указывали на формирование фетоплацентарной недостаточности при протекании беременности у женщин с тиреоидными заболеваниями. **Заключение.** Для прогнозирования дисфункции плаценты и образования группы риска по формированию перинатальных осложнений необходимо учитывать выявленные сонографические изменения, которые наблюдаются при течении беременности у пациенток с заболеваниями щитовидной железы.

Ключевые слова: беременность, заболевания щитовидной железы, ультразвуковые исследования

Для цитирования: Алсабекова М. К., Синчихин С. П., Каримова Д. Ю., Синчихина Е. С. К вопросу об особенностях кровообращения в фетоплацентарном комплексе у беременных с заболеваниями щитовидной железы Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 29-33. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-29-33.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ON THE QUESTION OF FEATURES OF BLOOD CIRCULATION
IN THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN
WITH THYROID DISEASES**

**Malika K. Alsabekova^{1,2}, Sergey P. Sinchikhin²,
Daniya Yu. Karimova³, Ekaterina S. Sinchikhina²**

¹Mozhaisk central district hospital, Moscow region, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

* © Алсабекова М. К., Синчихин С. П., Каримова Д. Ю., Синчихина Е. С., 2024.

Abstract. Studying the issues of pregnancy management with extragenital diseases is a relevant and important task of modern obstetrics. The issue of the influence of thyroid diseases on the formation and function of the placenta remains not fully studied. **Purpose of the study:** to study the characteristics of the uteroplacental and fetal placental circulation in pregnant women with certain diseases of the thyroid gland. **Material and research methods.** 170 pregnant women were under observation. The 1st group (64 people) was formed by patients with autoimmune thyroiditis (AIT), the 2nd group (76 people) was formed by patients with diffuse toxic goiter (DTG), the 3rd (control) group was made up of 30 women with normal pregnancy. The study of fetoplacental blood circulation was carried out by analyzing blood flow velocity curves (BSV) in the uterine arteries and in the umbilical cord artery. Statistical processing was carried out using the StatSoft program (Russia). The significance of the difference between the compared groups was determined using the Student's t test. **Research results.** An increase in indices of peripheral vascular resistance of the uterine arteries and a decrease in the systolic-diastolic ratio in the umbilical arteries in pregnant women with thyroid diseases were established, while more pronounced changes were observed in patients with autoimmune thyroiditis. Ultrasound data indicated the formation of fetoplacental insufficiency during pregnancy in women with thyroid diseases. **Conclusion.** To predict placental dysfunction and the formation of a risk group for the formation of perinatal complications, it is necessary to take into account the identified sonographic changes that are observed during pregnancy in patients with thyroid diseases.

Key words: pregnancy, thyroid diseases, ultrasound examinations

For citation: Alsabekova M. K., Sinchikhin S. P., Karimova D. Yu., Sinchikhina E. S. On the issue of blood circulation features in the fetoplacental complex in pregnant women with thyroid diseases. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 29–33. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-29-33. (In Russ.).

Введение. В последние годы отмечается увеличение количества беременных с соматической патологией, в том числе и с заболеваниями щитовидной железы [1]. При этом хорошо известна взаимосвязь между функциями органов эндокринной и репродуктивной систем организма, в том числе и в гестационном периоде [1, 2]. Например, низкий уровень гормонов щитовидной железы повышает риск развития выкидыша, а высокий – преждевременных родов [2, 3]. Следует также отметить, что недостаточная функциональная активность щитовидной железы у плода требует дополнительного синтеза тиреоидных гормонов у беременной, которые далее через плаценту поступают внутриутробно [1–3].

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса удобным в практическом акушерстве является проведение ультразвукового исследования. Вместе с тем до настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы функционирования системы «мать – плацента – плод» у беременных с тиреотропными заболеваниями.

Цель: установить особенности маточно-плацентарного-плодового кровообращения у беременных с некоторыми заболеваниями щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Под проспективным наблюдением находилось 170 беременных, которые были разделены на три группы:

1 группа – 64 пациентки с аутоиммунным тиреоидитом;

2 группа – 76 женщин с диффузным токсическим зобом;

3 группа (контрольная) – 30 беременных без соматической патологии и гестационных осложнений.

Изучение фетоплацентарного кровообращения проводилось путем анализа кривых скоростей кровотока в артерии пуповины и в маточных артериях.

Статистическую обработку собранного материала осуществляли с помощью программного обеспечения “StatSoft” (Россия). В каждой исследуемой группе вычисляли средние величины, среднее квадратическое отклонение и ошибку средней. Достоверность разницы между сравниваемыми группами определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Показатели систоло-диастолических отношений (СДО) в маточных артериях у пациенток с нормально протекающей беременностью (3 группа) находились в пределах от 1,41 до 2,3 (табл. 1). При этом с увеличением гестационного срока наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению СДО. Это свидетельствует о хорошем кровотоке в межворсинчатом пространстве и функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса.

У беременных из 1 группы показатели СДО в артериях матки находились в пределах от 1,68 до 2,91. Несмотря на то, что средние значения СДО в разные сроки гестации не превышали нормальных значений, при аутоиммунном тиреоидите наблюдалось достоверное ($p \leq 0,05$) повышение СДО в маточных артериях в течение второй половины гестационного периода по сравнению со значениями беременных из 3 группы (табл. 1).

Во 2 группе у пациенток наблюдалась тенденция к увеличению СДО в маточных артериях, при этом различия со значениями женщин из 3 группы были достоверными ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. СДО в маточных артериях у наблюдаемых пациенток в различные гестационные сроки ($M \pm m$)
Table 1. Systole-diastolic ratio in the uterine arteries of the observed at different gestational stages ($M \pm m$)

Гестационный период	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 76)	3 группа (n = 30)
12–22 недели	2,48 ± 0,11*	2,30 ± 0,10	2,10 ± 0,13
23–32 недели	2,19 ± 0,13*	2,06 ± 0,10*	1,83 ± 0,07
33–40 недели	2,11 ± 0,11*	1,95 ± 0,11*	1,65 ± 0,10

Примечание: *достоверность различий показателей, сравниваемых с значениями у беременных из 3 группы в аналогичном гестационном сроке.

Note: *reliability of differences in indicators compared with values in pregnant women from group 3 (control).

Значения индекса резистентности в артериях матки у беременных из разных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели индекса резистентности в артериях матки у наблюдаемых пациенток в различные гестационные сроки ($M \pm m$)
Table 2. Indicators of the resistance index in the uterine arteries of the observed at different gestational stages ($M \pm m$)

Гестационный период	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 76)	3 группа (n = 30)
12–22 недели	0,60 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,49 ± 0,03
23–32 недели	0,61 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,46 ± 0,03
33–40 недели	0,52 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,43 ± 0,03

Как видно из таблицы 2, индексы периферического сосудистого сопротивления маточных артерий у беременных 1 группы были не только достоверно увеличены по сравнению со значениями пациенток 3 группы, но и превышали во II триместре беременности аналогичные показатели у пациенток из 2 группы ($p < 0,05$).

Повышение индексов периферического сопротивления в маточных артериях свидетельствует о формировании плацентарной недостаточности и могло быть связано с нарушениями процесса инвазии трофобласта на ранних гестационных сроках.

Плодово-плацентарное кровообращение изучалось путем анализа кривых скоростей кровотока в артерии пуповины (табл. 3).

Таблица 3. Показатели скорости кровотока в артериях пуповины у наблюдаемых пациенток в различные гестационные сроки ($M \pm m$)
Table 3. Indicators of blood flow velocity in the umbilical cord arteries of the observed at different gestational stages ($M \pm m$)

Гестационный период	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 76)	3 группа (n = 30)
СДО в артерии пуповины			
12–22 недели	4,62 ± 0,1	4,45 ± 0,1	4,21 ± 0,1
23–32 недели	3,32 ± 0,1	3,01 ± 0,1	2,68 ± 0,1
33–40 недели	3,21 ± 0,1	3,02 ± 0,1	2,74 ± 0,1
Показатели индекса резистентности артерий пуповины			
12–22 недели	0,78 ± 0,02	0,75 ± 0,02	0,73 ± 0,02
23–32 недели	0,70 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,62 ± 0,02
33–40 недели	0,65 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,57 ± 0,03

Как видно из таблицы 3, в артерии пуповины как у беременных из 2 группы, так и у пациенток из 3 группы отмечено постепенное повышение конечной диастолической скорости кровотока и снижение СДО. Это является свидетельством снижения периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты за счет развития васкуляризации конечных ворсин. При этом перед родами периферическое сопротивление в артерии пуповины незначительно повышалось.

В группе беременных из 1 группы наблюдалось постепенное повышение конечной диастолической скорости кровотока в артериях пуповины. Однако индексы периферического сосудистого сопротивления были достоверно выше, чем у беременных из 2 и 3 групп ($p < 0,05$).

При этом в 2 группе до 32 недель гестации отмечена тенденция к снижению индексов периферического сосудистого сопротивления артерии пуповины. Аналогичные изменения наблюдались и в контрольной 3 группе. Однако с увеличением срока беременности у пациенток 2 группы периферическое сопротивление микрососудистого русла плаценты увеличивалось вследствие инволютивно-дистрофических изменений, циркуляторных нарушений и воспалительных повреждений хориона ($p < 0,05$).

Индексы резистентности артерий пуповины у наблюдаемых женщин из сравниваемых групп имели аналогичные тенденции и изменения (табл. 3).

Полученные данные дополняют сведения других авторов [4–6], в частности в том, что повышение периферического сосудистого сопротивления в артериях пуповины может быть следствием нарушения процесса созревания ворсинчатого хориона у беременных с заболеваниями щитовидной железы.

Начиная с III триместра беременности у пациенток 2 группы появляется тенденция к росту СДО в маточных артериях. Индексы периферического сосудистого сопротивления маточных артерий у беременных 1 группы не только достоверно увеличиваются по сравнению с пациентками при нормально протекающей беременности, но и превышают показатели у беременных 2 группы. В группах беременных с заболеваниями щитовидной железы выявлено повышение конечной диастолической скорости кровотока и снижение СДО в артериях пуповины, при этом более выраженные изменения наблюдались у пациенток 1 группы.

Заключение. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с заболеваниями щитовидной железы в период беременности наблюдаются гемодинамические изменения в функциональной системе «мать – плацента – плод» с развитием фетоплацентарной недостаточности. Полученные данные следует учитывать врачу акушеру-гинекологу при ведении беременности у пациенток с тиреотропными заболеваниями и относить их к группе риска по развитию перинатальных осложнений.

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. Павлюкова С. А., Сидоренко В. Н., Кириллова Е. Н. Заболевания щитовидной железы и беременность. Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2019. 22 с.
2. Бахарева И. В. Заболевания щитовидной железы и их влияние на течение беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13, № 4. С. 38–44.
3. Мануйлова Ю. А., Свиридонова М. А., Шведова А. Е. Новости мировой тиреологии // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2015. № 4. С. 13.
4. Витько Л. Г., Витько Н. Ю. Тактика ведения пациенток с гипотиреозом и высоким риском его развития при планировании и во время беременности // Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 2. С. 92–97.
5. Луценко Л. А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности // Международный эндокринологический журнал. 2015. Т. 66, № 2. С. 111–116.
6. Casey B. M., Leveno K. J. Thyroid disease in pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2006. Т. 108. С. 1283.

References

1. Pavlyukova S. A., Sidorenko V. N., Kirillova E. N. Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy i beremennost = Thyroid diseases and pregnancy. Minsk: Belarusian State Medical University; 2019; 22 p. (In Russ.).
2. Bakhareva I. V. Thyroid diseases and their influence on the course of pregnancy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2013; 13(4): 38–44. (In Russ.).
3. Manuylova Yu. A., Sviridonova M. A., Shvedova A. E. News of world thyroidology. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and experimental thyroidology.* 2015; 4: 13. (In Russ.).

4. Vitko L. G., Vitko N. Yu. Tactics of management of patients with hypothyroidism and high risk of its development during planning and during pregnancy. Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal. 2022; 2: 92–97. (In Russ.).

5. Lutsenko L. A. Pathology of the thyroid gland in women of reproductive age: preconception preparation and management tactics during pregnancy. ezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology. 2015; 66(2): 111–116.

6. Casey B. M., Leveno K. J. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 2006; (108): 1283.

Информация об авторах

М. К. Алсабекова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; врач акушер-гинеколог, Можайская центральная районная больница, Московская обл., Россия, e-mail: irsedahar@mail.ru.

С. П. Синчихин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: doc_sinchihin@mail.ru.

Д. Ю. Каримова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом медико-социальной экспертизы, заслуженный врач России, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна, Москва, Россия.

Е. С. Синчихина, студентка, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: es.sinchikhina@mail.ru.

Information about the authors

M. K. Alsahekova, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; obstetrician-gynecologist, Mozhaisk Central District Hospital, Moscow region, Russia, e-mail: irsedahar@mail.ru.

S. P. Sinchikhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: doc_sinchihin@mail.ru.

D. Yu. Karimova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Honored Doctor of Russia, Medical-Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan, Moscow, Russia.

E. S. Sinchikhina, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: es.sinchikhina@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 12.01.2024; одобрена после рецензирования 18.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 12.01.2024; approved after reviewing 18.02.2024; accepted for publication 29.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 577.17-049:618.29-612.799.1-0789.31

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-34-40

3.1.21. Педиатрия

(медицинские науки)

**ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА СИСТЕМЫ
«МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПУПОВИННАЯ КРОВЬ – НОВОРОЖДЕННЫЙ»
В УСЛОВИЯХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ**

***Марина Валерьевна Васендина**

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

Аннотация. Оценка элементного статуса новорожденных является основой определения влияния на здоровье ребенка дефицита, избытка или нарушения тканевого распределения макро- и микроэлементов. Особый интерес представляет участие плода в микроэлементном обмене в процессе гестации в системе «мать – плацента – плод». **Целью** исследования явилось установление особенностей элементного статуса системы «мать – плацента – пуповинная кровь – новорожденный» в условиях боевых действий. **Материалы и методы.** Были обследованы 126 доношенных новорожденных детей, которые разделены на две группы: в основную группу вошли 72 (57,14 %) новорожденных, пренатальное развитие которых проходило в условиях активных боевых действий, в контрольную – 53 (42,40 %) новорожденных, пренатальное развитие – на отдаленных от боевых действий территориях. Проведено исследование содержания эссенциальных микроэлементов в волосах и пуповинной крови новорожденных детей, а также их матерей. **Результаты.** Установлено, что у новорожденных детей основной группы уровень железа, меди, селена, магния и калия снижены ($p < 0,05$), а содержание токсичных элементов, таких как кадмий, хром и свинец напротив, повышено ($p < 0,05$). Таким образом, целесообразно введение мероприятий для оценки элементного обмена в различных группах детского населения и своевременное использование макро- и микроэлементных препаратов для коррекции дисбаланса.

Ключевые слова: микроэлементы, скрининг, новорожденный, нарушение баланса, дефицит

Для цитирования: Васендина М. В. Особенности элементного статуса системы «мать – плацента – пуповинная кровь – новорожденный» в условиях боевых действий // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 34–40. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-34-40.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**FEATURES OF THE ELEMENTAL STATUS OF THE SYSTEM
“MOTHER – PLACENTA – UMBILICAL BLOOD – NEWBORN”
IN COMBAT CONDITIONS**

Marina V. Vasendina

Lugansk State Medical University named after St. Luke's, Lugansk, Russia

Abstract. The assessment of the microelement status of newborns is the basis for determining the effect on the child's health of deficiency, excess or violation of the tissue distribution of macro- and microelements. Of particular interest is the participation of the fetus in trace element metabolism during gestation in the “mother – placenta – fetus” system. The **purpose of our study** was to establish the features of the elemental status of the “mother – placenta – umbilical cord blood – newborn” system in the conditions of military operations. All the subjects were divided into two groups: the main group included newborns whose prenatal development took place in conditions of active hostilities, the second group included newborns whose prenatal

* © Васендина М. В., 2024.

development took place in the absence of hostilities. **Materials and methods.** 126 full-term newborn babies were examined. All the surveyed were divided into two groups. The main group included 72 (57.14 %) newborns whose prenatal development took place in the conditions of active hostilities, the second 53 (42.40 %) newborns whose prenatal development took place in the absence of hostilities. The study of the content of essential trace elements in the hair and umbilical cord blood of newborn children, as well as their mothers. **Results and their discussions.** The study revealed that the levels of micro- and macronutrients in newborns from the two groups are significantly different. Based on the analysis of the content of essential trace elements in the hair of newborns and their mothers, whose pregnancy took place in conditions of active hostilities, it was **concluded** that the levels of iron, copper, selenium, magnesium and potassium in children of the main group are reduced, and the content of toxic elements such as cadmium, chromium and lead, on the contrary, is increased. Thus, it is advisable to introduce measures to assess elemental metabolism in various groups of the child population and timely use of macro- and microelement preparations to correct the imbalance.

Keywords: trace elements, screening, newborn, imbalance, deficiency

For citation: Vasendina M. V. Features of the elemental status of the system «mother – placenta – umbilical blood – newborn» in combat conditions. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 34–40. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-34-40. (In Russ.).

Введение. Несмотря на большое количество публикаций в отношении многогранного влияния боевых действий на организм человека, совершенно мало изученной является проблема особенностей развития ребенка (на всех этапах его становления) в условиях экстремальной ситуации боевых конфликтов [1], начиная с пренатального развития, для полноценности которого важно достаточное поступление всех необходимых ингредиентов (строительного материала для растущего плода) и которое напрямую зависит от питания матери. Нарушение баланса микроэлементов на разных сроках гестации, во время родов и лактации является триггерным фактором целого ряда патологических состояний, в том числе задержки физического и психического развития ребенка [2, 3]. Организм здорового новорожденного безусловно обладает способностью к поддержанию гомеостаза. Однако баланс элементного состава является одной из существенных составляющих для его поддержания.

Существует и обратная сторона «медали». Избыточное количество токсических элементов в окружающей среде (обусловленное проведением боевых действий), таких как кадмий, свинец, хром, мышьяк, способных проникать через плацентарный барьер, накапливаются в органах и тканях [4, 5]. При этом они оказывают повреждающее действие на эпителий плаценты, что, несомненно, приводит к срыву компенсаторно-приспособительных реакций, вызывая морфофункциональные изменения системы «мать – плацента – плод». Накопление в плаценте токсических элементов также приводит к нарушению белково-минерального обмена, нарушению тиреоидной функции, задержке внутриутробного развития плода, возрастает уровень неспецифической и специфической заболеваемости [6].

Большое значение для решения целого ряда вопросов, касающихся данной проблемы, имеет поиск и использование неинвазивных способов определения элементного баланса организма как во время внутриутробного развития, как во время рождения, так и уже родившегося новорожденного ребенка. Использование с этой целью для исследования волос новорожденного ребенка, пуповинной крови во время его рождения и самой плаценты, на наш взгляд, являются перспективными методами обследования.

В связи с изложенным, **целью** нашего исследования явилось установление особенностей элементного статуса системы «мать – плацента – пуповинная кровь – новорожденный» в условиях боевых действий.

Материалы и методы исследования. Данное исследование проводилось на базе ГУ «Луганский перинатальный центр» ЛНР. Для решения поставленной задачи были обследованы 126 доношенных новорожденных детей без признаков асфиксии и внутриутробных инфекций. Все обследованные были разделены на две группы. В основную группу вошли 72 (57,14 %) новорожденных, пренатальное развитие которых проходило в условиях боевых действий, в контрольную – 53 (42,40 %) новорожденных, пренатальное развитие которых проходило на мирных территориях. На момент родов все женщины находились в г. Луганске, вне активных боевых действий.

Дети, вошедшие в исследование, были сопоставимы по характеристикам, отражены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика сравниваемых групп
Table 1. Characteristics of the compared groups

Характеристики	Основная группа (n = 72) M ± SD	Контрольная группа (n = 53) M ± SD
Средний вес новорожденных (г)	2275 ± 154,29	3114 ± 132,74
Мальчики	41 (56,94 %)	29 (54,72 %)
Девочки	31 (43,06 %)	24 (45,28 %)
Средний возраст матерей (лет)	32,84 ± 7,43	33,41 ± 5,17
Средний возраст отцов (лет)	39,25 ± 5,06	37,76 ± 4,98

В ходе исследования были изучены следующие документы: обменная карта беременной, история развития новорожденного, включающая клинические и анамнестические данные.

В волосах новорожденных было проведено определение содержания следующих эссенциальных элементов: железо, медь, цинк, марганец, свинец, кадмий, калий, магний, кальций, селен, хром и натрий.

Качественный анализ микро- и макроэлементного состава волос выполнялся с помощью масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой ICP-MSELANDRCII производства “PerkinElmer” (США) в Луганской диагностической лаборатории. Пробы волос подвергались подготовке согласно требованиям МАГАТЭ [7] и методическим указаниям [8]. Для получения полной информации о минеральном составе организма волосы состригались с одного или нескольких участков головы (затылка и темени) максимально близко к коже. Длина исследуемого образца варьировала от 20 до 40 мм, а ширина пучка равна 10 мм. Полученные пряди дополнительно обрабатывались и очищались, затем помещались в специальный контейнер со средой ОСО 10-103-2000 (отраслевой стандартный образец, использовался моноэлементный раствор). Далее проводился анализ образцов с помощью спектрометра. Полученные данные обрабатывались персональным компьютером, анализировались с помощью прикладной программы «Статистика», далее на основе показателей составлялась спектрограмма.

Исследование элементного состава плаценты включало в себя забор материала, определение содержания элементов в пяти локализациях в плаценте, после чего проводилась статистическая обработка полученных результатов. Забор материала проводился на базе Луганской республиканской клинической больницы «Перинатальный центр». Качественный анализ уровня эссенциальных и токсических элементов в биоптатах плаценты проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа СЭМ “EVOLS10” (“Zeiss”, Германия) с ЭДС “Oxford-X-MAX-50” (“Oxford”, Великобритания) в режиме низкого вакуума (70 Па) при ускоряющем напряжении 20 кВ и токе на образце 470 пА. Из предварительно замороженного при температуре минус 70 °С биоптата выкраивались уплощенные квадратные блоки размерами 3,0 × 0,7 мм. После визуализации распределения химических элементов данные условно нормировались и приводились к 100%-му весу по каждому из пяти образцов, что позволило сравнивать данные на качественном уровне.

Для выявления динамического гомеостаза организма определен уровень химических элементов в пуповинной крови. Пуповинную кровь для исследования элементного состава получали при физиологических и оперативных родах новорожденных детей, родившихся в ГБУЗ «Луганский перинатальный центр» ЛНР. Исследовали кровь из материнской части пуповины. После пережатия и пересечения пуповины проводили пункцию сосудов пуповины системой для забора пуповинной крови, содержащей антикоагулянт CPDA (Южная Корея). Забор крови осуществлялся в течение первых 5–10 мин после родов. Уровень элементов определяли с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) («Serba International Laboratories», Испания).

Результаты обрабатывались с помощью прикладных программ “Statistica 6.0”, оценка достоверности различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей, отличным от нормального, проводилась с применением U-критерия Манна – Уитни. Количественные признаки характеризовали с помощью среднего арифметического значения и стандартной ошибки (M ± σ), среднего арифметического значения и стандартной ошибки (M ± SD). За достоверность различий изучаемых параметров принимали p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ микроэлементного состава волос исследуемых групп детей, показал следующее. В волосах новорожденных и их матерей основной группы наблюдалось снижение большинства эссенциальных элементов: меди, цинка, марганца, селена, магния и калия. Из представленного перечня элементов наибольший уровень снижения наблюдался в содержании меди, как у матерей, так и новорожденных (p < 0,05) (табл. 2). Данный микроэлемент, входя в состав многих ферментов и всех оксидаз-ферментов является необходимым для процессов клеточного дыхания, защиты от действия свободных радикалов, детоксикации [9, 10]. Нужно отметить,

что в большей мере показатели дефицита Cu отмечены в волосах у новорожденных (в 1,9 раз) по сравнению с матерями (в 1,5 раза), что на наш взгляд отражает потерю/задержку микроэлемента на пути к плоду в период гестации.

Таблица 2. Содержание микроэлементов в волосах новорожденных детей и их матерей (мкг/г),
Table 2. The content of trace elements in the hair of newborn children and their mothers (mcg/g)

Химический элемент	Основная группа (n = 72) M±SD		Контрольная группа (n = 53) M±SD	
	матери	дети	матери	дети
Fe	38,91 ± 3,25	50,33 ± 3,86	42,80 ± 6,12	59,81 ± 7,32
Cu	15,25 ± 0,87*	9,11 ± 0,61**	22,62 ± 1,30	17,42 ± 0,31
Zn	175,21 ± 8,72**	202,44 ± 16,12*	245,22 ± 9,83	276,32 ± 13,92
Se	0,118 ± 0,012 **	0,552 ± 0,08**	0,142 ± 0,063	0,861 ± 0,011
Mn	2,14 ± 0,49*	1,46 ± 0,26**	2,59 ± 0,38	1,89 ± 0,29
Pb	7,11 ± 0,13*	3,31 ± 1,16*	2,81 ± 0,03	2,45 ± 0,58
Cd	0,94 ± 0,07**	0,126 ± 0,16**	0,28 ± 0,17	0,06 ± 0,002
Cr	5,72 ± 1,71*	4,24 ± 0,98*	2,98 ± 1,56	2,81 ± 1,82
Mg	22,21 ± 1,43**	17,29 ± 1,43**	28,91 ± 1,12	25,25 ± 1,31
Na	3555,3 ± 51,01	3448,3 ± 49,02	3615,1 ± 21,8	3595,7 ± 31,00
Ca	424,8 ± 3,24	446,9 ± 3,00	438,34 ± 0,29	451,6 ± 0,98
K	133,17 ± 31,2*	133,6 ± 40,3*	157,4 ± 11,7	171,5 ± 31,4

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ – достоверность при сравнении основной и контрольной групп
Note: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ – reliability when comparing the main and control groups

Второе место по снижению содержания у новорожденных, вошедших в основную группу, разделили микроэлемент селен и макроэлемент – магний, уровни которых в их волосах были ниже в сравнении с контрольной группой в 1,6 и в 1,5 раз соответственно. Так, селен участвует в работе иммунной (дифференциации макрофагов и пролиферации лимфоцитов), антиоксидантной и детоксикационной систем организма, ингибирует образование перекисей, нейтрализует свободные радикалы, участвует в восстановлении аскорбиновой кислоты из окисленных метаболитов, в процессах синтеза ДНК, метаболизме гормонов щитовидной железы, способствуют формированию и регенерации мышечной ткани [4]. Снижение уровня селена на 35,89 % замедляет синтез селенопротеинов и функциональную активность ферментов, обеспечивающих вышеперечисленные процессы [4]. Аналогичная динамика содержания данного микроэлемента наблюдалась и у матерей (уменьшение на 16,9 %). Столь выраженное снижение, на наш взгляд связано с его антагонизмом по отношению к хрому, кадмию, свинцу, повышенное количество которых мы зарегистрировали в волосах матерей и новорожденных, пребывавших на территории проведения боевых действий. Аналогичный антагонизм проявляет магний к кадмию, как и к некоторым другим токсическим элементам [11]. Избыточное содержание последних мы объясняем нахождением женщин в условиях чрезмерного поступления в организм токсических химических соединений, обусловленных загрязнением окружающей среды выбросами боевых сильнодействующих веществ, попадающих в окружающую среду (воздух, почва, грунтовые воды) от разрыва боеприпасов, взрывчатки в процессе боевых действий (исследования в этом направлении в настоящее время ведутся в нашем регионе). Результаты полученных нами данных показывают, что содержание свинца, кадмия и хрома в волосах новорожденных было в 1,35, в 2,1 и в 1,51 раз больше, нежели у детей, проживающих на мирных территориях. В волосах же матерей их уровень был еще более значительный и превышал показатели контрольных групп: в 2,53, в 2,69 и в 1,92 соответственно.

Развившийся дисмикроэлементоз усугублялся также антагонизмом цинка со свинцом и кадмием, что негативно сказалось на его уровне в организме [11]. Содержание цинка было снижено в равном объеме как в волосах у новорожденных, так и их матерей (в среднем на 26,74–28,55%). В то время как его роль в метаболизме белков и углеводов, дифференцировки клеток, формировании Т-клеточного иммунитета чрезвычайно важна. В качестве коферментов он участвует в регенеративных процессах, способствует улучшению умственного и физического развития [4]. Способствует биосинтезу инсулина, поддерживает баланс магния, селена, меди и марганца [4]. Соответственно марганец в результате нарушенного баланса также подвергся дестабилизации своего уровня. Снижение уровня данного микроэлемента подобно цинку наблюдалось параллельно у матерей и их новорожденных в среднем на 17,37 – 22,75 % в сопоставлении с контрольными группами. Значимость негативных последствий этого снижения обусловлена его участием в синтезе нейромедиаторов,

обеспечивающим функционирование ЦНС, участием в обмене гормонов щитовидной железы, витаминов В₁ и Е, формировании костной ткани и многих других функций [4].

В наших исследованиях также выявлено снижение калия в волосах новорожденных в 1,28 раз на фоне его снижения у матерей в 1,18 раз, что, безусловно, нашло отражение в объективном статусе. У 52 (72,22 %) детей мы регистрировали мышечную слабость и у 56 (77,78 %) матерей – повышенную утомляемость, у 49 (68,06 %) новорожденных наблюдали спазм мышц и снижение сухожильных рефлексов и у 61 (84,72 %) матери – развитие тревожно-депрессивного синдрома, который конечно имел двойкий генез, связанный также с психотравмирующей обстановкой вызванной самими боевыми действиями. Однако учитывая участие калия в синаптической передаче сигналов, снабжении кислородом головного мозга, транспортировке серотонина [1] и связи с катехоламинами, на наш взгляд создается «порочный круг». А именно: гиперстрессогенные боевые условия пребывания беременных женщин сопровождались пролонгированным выделением катехоламинов вызывающих активацию β -адренергических рецепторов, с одной стороны, и ускоренное внутриклеточное перемещение калия – с другой, что провоцировало обеднение депо внеклеточного калия. Последнее сопровождается замедлением функции Na^+/K^+ -АТФ-азы (аденозинтрифосфатазы) – мембранного фермента, катализирующего гидролиз АТФ, что отражается как на обеспечении головного мозга, так и его работе в целом.

Исследование элементного наполнения систем, обеспечивающих ребенка в пренатальном и натальном развитии, а именно «плацента – пуповинная кровь», показало следующее.

Если при анализе результатов микроэлементного баланса волос у новорожденных содержание железа не отличалось от показателей контрольных групп, то исследование пуповинной крови позволило установить его дефицит на 20,71 % (табл. 3).

Таблица 3. Содержание эссенциальных микроэлементов в плаценте и в пуповинной крови у детей групп сравнения

Table 3. The content of essential trace elements in the placenta and in umbilical cord blood in children of the comparison groups

Элемент	Плацента, мкг/г		Пуповинная кровь, мкг/мл	
	Основная группа (n = 72) M ± SD	Контрольная группа (n = 53) M ± SD	Основная группа (n = 72) M ± SD	Контрольная группа (n = 53) M ± SD
Fe	156,26 ± 21,17	144,83 ± 12,93	483,33 ± 81,93*	609,60 ± 43,00
Cu	1,52 ± 0,17**	2,01 ± 0,24	0,41 ± 0,05**	0,61 ± 0,07
Zn	9,51 ± 1,10	10,94 ± 1,82	8,27 ± 0,97*	10,35 ± 2,08
Se	0,71 ± 0,09*	0,86 ± 0,10	0,69 ± 0,08*	0,90 ± 0,10
Mn	1,23 ± 0,26	1,42 ± 0,23	0,35 ± 0,06*	0,42 ± 0,08
Pb	0,75 ± 0,09*	0,52 ± 0,08	0,43 ± 0,07**	0,33 ± 0,06
Cd	0,081 ± 0,018**	0,040 ± 0,012	0,073 ± 0,019**	0,041 ± 0,018
Cr	4,10 ± 0,98*	2,81 ± 1,82	2,85 ± 0,641	2,11 ± 0,89
Mg	21,75 ± 3,43*	25,25 ± 4,31	21,57 ± 3,98*	28,21 ± 2,73
Na	3448,3 ± 49,02	3595,7 ± 31,00	3421,9 ± 38,71	3499,2 ± 28,7
Ca	446,9 ± 3,00	451,6 ± 0,98	429,85 ± 4,1	448,53 ± 2,81
K	163,6 ± 30,3*	171,5 ± 21,4	156,8 ± 19,6	169,1 ± 22,8

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ – достоверность при сравнении основной и контрольной групп.

Note: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ – reliability when comparing the main and control groups.

Изучение показателей меди выявило, что уровень данного микроэлемента имел наиболее низкий уровень. В пуповинной крови его содержание было в 1,49 раз меньше, в плаценте – в 1,32 раза меньше, чем в волосах новорожденных детей основной группы ($p < 0,05$).

Показатели селена и магния в равном объеме также были снижены в обоих биосубстратах, но не столь выражено по сравнению со значениями данных элементов в пробах волос. Так, уровень селена в пуповинной крови был ниже на 23,33 %, в плаценте – на 17,44 %, магния – 23,54 и 16,83 %, соответственно.

Исследование уровней цинка и марганца показало их дефицитарность в пуповинной крови аналогичное уровню снижения в волосах новорожденных в 1,25 и 1,19 раз, соответственно. В плаценте же статистически значимой разницы их значений в сопоставлении с группами контроля не было.

В отличие от показателей волос, не было также изменений в уровнях калия как в пуповинной крови, так и в плаценте.

Содержание же токсичных элементов: свинца, кадмия, хрома – было увеличено как в пуповинной крови, так и в плаценте, при этом уровень повышения в плаценте был выше по сравнению с пуповинной кровью (в 1,44; 2,0 и 1,46 раза – в плаценте и в 1,3; 1,75 и 1,35 раза – в пуповинной крови).

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. У новорожденных, пренатальное развитие которых прошло в условиях активных боевых действий, наблюдается снижение ряда эссенциальных элементов, таких как Cu, Zn, Mn, Se, Mg и K.

2. Пребывание в пренатальном развитии на территории активных боевых действий сопровождается накоплением токсических микроэлементов – Pb, Cd, Cr.

3. Динамика содержания макро- и микроэлементов в плаценте, пуповинной крови и волосах имеет однонаправленность, что позволяет судить об их уровне при исследовании любого из перечисленных субстратов.

4. Выявление дисбаланса элементного гомеостаза у новорожденных, чье пренатальное развитие проходило на территориях активных боевых действий дает возможность целенаправленной коррекции нарушений для предупреждения патологических состояний элементной этиологии.

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 автора. Автор декларирует 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 declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Ершова И. Б., Ширина Т. В., Гончарова Т. А. Формирование показателей сенсорной функции детей в условиях военных действий в зависимости от вида вскармливания // Медико-социальные проблемы семьи. 2017. Т. 22, № 1. С. 71–77.

2. Литвинцев Б. С., Иванов М. Б., Литвиненко И. В., Рейнюк В. Л., Фомичев А. В. Дисэлементозы и нейродегенерация // Известия российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 43, № 38. С. 96–97. doi: 10.17816/rmmar26145.

3. Болотова Н. В., Скальный А. А., Филина Н. Ю., Чередникова К. А., Курдиян М. С., Логачева О. А., Бочкарев И. А., Сухушина Е. Е. Проявление микроэлементозов у детей с различным нутритивным статусом // Микроэлементы в медицине. 2022. Т. 4, № 23. С. 62–69. doi: 10.19112/2413-6174-2022-23-4-62-69.

4. Чайка В. К., Батман Ю. А., Пиклун В. Л. Роль микроэлементов в становлении иммунокомпетентности новорожденных // Здоровье ребенка. 2007. Т. 1, № 4. С. 38–42.

5. Софронов В. В., Волошин А. В., Скворцова Г. Ш. Элементный состав плазмы и эритроцитов крови как маркер перинатальной патологии // Микроэлементы в медицине. 2022. Т. 4, № 23. С. 53–61. doi: 10.19112/2413-6174-2022-23-4-53-61.

6. Гребенникова В. В., Бакшеева С. С. Особенности микроэлементного состава волос у детей, проживающих в экологически неравнозначных районах // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». 2019. Т. 2, № 1. С. 65–69.

7. Element analysis of biological materials. Current problems and techniques with special reference to trace elements. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1980. Vol. 197. P. 351–367. (App. II. Technical reports series).

8. Иванов С. И. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. 56 с.

9. Скальный А. В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС // Микроэлементы в медицине. 2003. Т. 4, № 1. С. 55–56.

10. Сорокман Т. В., Пепелюк А. В., Ушаков Е. Ю. Прогностические критерии развития метаболического синдрома у детей // Здоровье ребенка. 2016. Т. 2, № 70. С. 29–32.

11. Ших Е. В. Взаимодействия компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия // Русский медицинский журнал. 2004. № 17. С. 10–11.

References

1. Ershova I. B., Shirina T. V., Goncharova T. A. Formation of indicators of sensory function of children in conditions of military operations depending on the type of feeding. *Mediko-socialnieproblemi semi = Medical and social problems of the family*. 2017; 22(1): 71–77. (In Russ.).
2. Litvintsev B. S., Ivanov M. B., Litvinenko I. V., Reinyuk V. L., Fomichev A. V. Diselementoses and neurodegeneration. *Izvestiyarossiiskoivoenno-medicinskoiakademii = News of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 43(38): 96–97. doi: 10.17816/rmmar26145. (In Russ.).
3. Bolotova N. V., Skalny A. A., Filina N. Yu., Cherednikova K. A., Kurdiyan M. S., Logacheva O. A., Bochkarev I. A., Sukhushina E. E. Manifestation of microelementoses in children with different nutritional status. *Mikroelementi v medicine = Trace elements in medicine*. 2022; 4(23): 62–69. doi: 10.19112/2413-6174-2022-23-4-62-69. (In Russ.).
4. Chaika V. K., Batman Yu. A., Piklun V. L. The role of trace elements in the formation of immunocompetence of newborns. *Zdoroverebenka = Child's health*. 2007; 1(4): 38–42. (In Russ.).
5. Sofronov V. V., Voloshin A. V., Skvortsova G. Sh. Elemental composition of plasma and red blood cells as a marker of perinatal pathology. *Mikroelementi v medicine = Trace elements in medicine*. 2022; 4(23): 53–61. doi: 10.19112/2413-6174-2022-23-4-53-61. (In Russ.).
6. Grebennikova V. V., Baksheeva S. S. Features of the microelement composition of hair in children living in ecologically unequal areas. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya "Ekologiya i bezopasnost zhiznedeyatelnosti" = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series "Ecology and life safety"*. 2019; 2(1): 65–69. (In Russ.).
7. Element analysis of biological materials. Current problems and techniques with special reference to trace elements. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1980; 197: 351–367.
8. Ivanov S. I. *Opreделение khimicheskikh elementov v biologicheskikh sredakh i preparatakh metodami atomno-emissionnoy spektrometrii s induktivno svyazannoy plazmoy i mass-spektrometriey = Determination of chemical elements in biological media and preparations by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry: guidelines*. Moscow: Federal Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia; 2003: 56 p. (In Russ.).
9. Skalny A. V. Reference values of the concentration of chemical elements in hair obtained by the ICP-NPP method. *Mikroelementi v meditsine = Trace elements in medicine*. 2003; 4(1): 55–56. (In Russ.).
10. Sorokman T. V., Pepelyuk A. V., Ushakov E. Yu. Prognostic criteria for the development of metabolic syndrome in children. *Zdorove rebenka = Child's health*. 2016; 2(70): 29–32. (In Russ.).
11. Shikh E. V. Interactions of components of vitamin and mineral complexes and rational vitamin therapy = *RMJ*. 2004; 17: 10–11. (In Russ.).

Информация об авторе

М. В. Васендина, ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки, г. Луганск, Россия, e-mail: marina.vasendina@mail.ru.

Information about the author

M. V. Vasendina, Assistant, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, e-mail: marina.vasendina@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 16.02.2023; одобрена после рецензирования 11.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 16.02.2023; approved after reviewing 11.02.2024; accepted for publication 29.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.5-089.388.61-06:618.256

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-41-46

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

*Наталья Александровна Власова, Людмила Васильевна Дикарева,
Алевтина Александровна Сувернева, Ольга Геннадьевна Тишкова,
Евгений Григорьевич Шварев

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: оценить связь между выполненными операциями кесарева сечения и осложнениями, влияющими на показатели фертильности. **Материалы и методы.** Для проведения ретроспективного когортного исследования было обследовано 393 пациентки в возрасте от 19 до 43 лет. Изучены некоторые социальные и биологические данные обследованных, особенности акушерско-гинекологического анамнеза (включая экстрагенитальные заболевания, развитие и осложнения предыдущих беременностей), результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Достоверность различия между двумя независимыми группами по качественным признакам определяли с помощью критерия соответствия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса для малых выборок-df) путем составления четырехпольных таблиц сопряженности. При выполнении аналитической статистики устанавливали следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Статистическую значимость установленной связи оценивали с помощью определения относительного риска (RR, relative risk) и 95 % доверительного интервала (CI, confidence interval). **Результаты.** После выполненных операций кесарева сечения у обследуемых женщин неразвивающаяся беременность наблюдалась в 1,9 раза чаще, чем в группе сравнения, у пациенток, родивших через естественные родовые пути ($p = 0,003$, RR = 1,886; CI: 1,061–3,351). В основной группе воспалительные заболевания гениталий наблюдались в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, RR = 1,667; CI: 1,290–2,156). Необходимо особо отметить, что после завершения первой беременности операцией кесарева сечения повторные аналогичные вмешательства выполнялись в 6,5 раза чаще ($p < 0,001$, RR = 6,466; CI: 4,968–8,416), а другие хирургические операции на органах брюшной полости – в 2,7 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,003$, RR = 2,669; CI: 1,402–5,080). Не менее значимым является и тот факт, что пролиферативные заболевания внутренних гениталий, такие как миома матки и эндометриоз, развивались, соответственно, в 2 раза ($\chi^2 = 4,454$, $p = 0,035$, RR = 2,062; CI: 1,052–4,508) и в 4 раза чаще ($\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$, RR = 4,311; CI: 1,281–14,508) по сравнению с пациентками группы сравнения. **Заключение.** Завершение репродуктивного дебюта путем абдоминального родоразрешения связано с заметным риском развития в последующем воспалительных заболеваний органов малого таза, неразвивающейся беременности, пролиферативных заболеваний матки (миома, эндометриоз), необходимостью выполнения повторных операций кесарева сечения, а также других хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

Ключевые слова: факторы риска ранних потерь беременности, неразвивающаяся беременность, кесарево сечение

Для цитирования: Власова Н. А., Дикарева Л. В., Сувернева А. А., Тишкова О. Г., Шварев Е. Г. Влияние операции кесарева сечения и ее осложнений на показатели фертильности // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 41–46. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-41-46.

**THE IMPACT OF CESAREAN SECTION
AND ITS COMPLICATIONS ON FERTILITY RATES**

Natal'ya A. Vlasova, Lyudmila V. Dikareva,
Alevtina A. Suverneva, Olga G. Tishkova,
Evgeniy G. Shvarev
Astrakhan Medical State University, Astrakhan, Russia

Abstract. The aim: to evaluate the relationship between performed caesarean section operations and complications influencing on fertility rates. **Materials and methods.** A total of 393 patients aged 19 to 43 years old have been examined to conduct aretrospective cohortre search. Some of their social and biological data, obstetric-gynecological anamnesis peculiarities (including extragenital diseases, development and complications of previous pregnancies), results of clinical, instrumental and laboratory examinations have been studied. Authenticity of difference between two independent groups in terms of qualitative characteristics was determined using Pearson's chi- square test (χ^2) (with Yates correction for small samples-df) by compiling four-field contingency tables. When performing analytical statistics, the following levels of significance of differences were established: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. The statistical significance of the established relationship was being determined using the definition of relative risk (RR, relative risk) and 95 % confidence interval (CI, confidence interval). **Results.** After performed caesarean sections in the examined women non-developing pregnancy was being observed 1.9 times more often than in the comparison group in patients who gave birth through the natural birth canal ($p = 0,003$, $RR = 1,886$; $CI = 1,061-3,351$). Inflammatory diseases of the genitals in the main group (PID) were registered 1.7 times more often than in the comparison group ($p < 0,001$, $RR = 1,667$; $CI = 1,290-2,156$). It should be especially noted that after the completion of the first pregnancy by CS, repeated similar interventions were performed 6,5 times more often ($p < 0,001$, $RR = 6,466$; $CI = 4,968-8,416$). Other surgical interventions on the abdominal organs were performed 2,7 times more often than in the comparison group ($p = 0,003$, $RR = 2,669$; $CI = 1,402-5,080$). No less significant is the fact that proliferative diseases of the internal organs such as uterine myoma and endometriosis were being developed respectively 2 ($\chi^2 = 4,454$, $p = 0,035$, $RR = 2,062$; $CI = 1,052-4,508$) and 4 times more often ($\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$, $RR = 4,311$; $CI = 1,281-14,508$) than in patients of the comparison group. **Conclusion.** The completion of the reproductive debut by abdominal delivery is associated with a significant risk of developing PID, non-developing pregnancy, proliferative diseases of the uterus (myoma, endometriosis), necessity in performing repeated CS operations and other surgical interventions on abdominal organs.

Key words: risk factors for early pregnancy loss, non-developing pregnancy, caesarean section

For citation: Vlasova N. A., Dikareva L. V., Suverneva A. A., Tishkova O. G., Shvarev E. G. The impact of cesarean section and its complications on fertility rates. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 41–46. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-41-46. (In Russ.).

Введение. Операции кесарева сечения (КС) являются в настоящее время одними из самых распространенных в акушерско-гинекологической практике. Считается, что ежегодно в мире выполняется приблизительно 18,5 млн оперативных родоразрешений [1], при этом частота их неуклонно растет, достигая в некоторых странах 36–52 % [2].

В крупных акушерских стационарах России этот показатель колеблется от 30 до 50 %, при этом ежегодный прирост частоты КС составляет 1 % [3]. Причины указанной тенденции многообразны: увеличение числа первородящих в возрасте старше 35 лет, увеличение количества пациенток с рубцом на матке после предыдущих операций КС и миомэктомий, широкое применение методов вспомогательных репродуктивных технологий, рост числа пациенток с различными экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, при которых абдоминальное родоразрешение является методом выбора [4]. С учетом этого разные исходы последующих беременностей у указанного контингента женщин стали актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии [5].

Вопросу оценки репродуктивных исходов у женщин с рубцом на матке после КС всегда уделялось особое внимание во всем мире, о чем свидетельствуют многочисленные систематические обзоры

и метаанализы, отражающие актуальность проблемы [5, 8, 9]. При этом эксперты ВОЗ указывают на необходимость проведения дополнительных исследований, уточняющих влияние многократных операций КС на материнскую и перинатальную заболеваемость, а также будущие показатели здоровья матери и ребенка.

Представленные отечественные и зарубежные данные о репродуктивных исходах у беременных с рубцом на матке, опубликованные в 2020 г. [6], свидетельствуют о высоком проценте ранних потерь беременности (19,1 %) и осложненном течении беременности почти в 33 % анализируемых случаев.

Особого внимания заслуживает популяционное когортное исследование о влиянии КС на последующую фертильность, где указано на снижение частоты последующих родов у женщин после оперативного родоразрешения на 15–26 % по сравнению с родами через естественные родовые пути [7].

Анализ взаимосвязи неблагоприятных исходов беременности с учетом данных гинекологического анамнеза показал, что значимым предиктором невынашивания беременности после выполненных операций КС является хронический эндометрит [8–10]. По данным Американской академии педиатрии и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), хронический эндометрит выявляется примерно у 60 % женщин, перенесших КС по медицинским показаниям [11]. При этом широкое распространение генитальной и экстрагенитальной патологии отражает общую тенденцию снижения репродуктивного потенциала современных женщин [12, 13].

Результаты этих исследований свидетельствуют о необходимости повышения уровня современных знаний о влиянии КС на репродуктивное здоровье женщин.

Цель: оценить связь между выполненными операциями кесарева сечения и осложнениями, влияющими на показатели фертильности.

Материалы и методы исследования. Представлены данные ретроспективного анализа 393 историй родов, прошедших в перинатальном центре Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани за период с 2018 по 2019 г., отобранных методом случайной выборки. Сбор данных осуществляли с соблюдением этических норм, предъявляемых к биомедицинским исследованиям.

В проведенном ретроспективном когортном исследовании сравниваемые группы формировались по признаку наличия или отсутствия фактора риска – абдоминального родоразрешения первой доношенной беременности. Для максимального исключения влияния других неблагоприятных факторов в исследуемую основную группу были включены 74 пациентки, первая беременность которых завершилась операцией КС, а в группу сравнения – 319 пациенток, первая беременность которых завершилась родами через естественные родовые пути.

В работе проанализированы социально-биологические факторы, данные общего и акушерско-гинекологического анамнеза, сведения о экстрагенитальных заболеваниях, а также особенности течения и завершения беременностей и их осложнений, установлены и представлены достоверные различия между указанными группами.

Статистические различия между двумя независимыми группами по качественным признакам определяли с помощью критерия соответствия χ^2 (с поправкой Йейтса для малых выборок – df) путем составления четырехпольных таблиц сопряженности. При выполнении аналитической статистики устанавливали следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Статистическую значимость установленной связи оценивали с помощью определения относительного риска (RR, *relativerisk*) и 95 % доверительного интервала (CI, *confidence interval*).

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст пациенток в основной группе варьировал от 19 до 42 лет, составив в среднем $31,4 \pm 4,6$ года, в группе сравнения этот показатель был в пределах от 21 до 43 лет, в среднем $-31,8 \pm 4,7$ лет ($p > 0,05$).

Женщины основной группы и группы сравнения были сопоставимы по показателям социального статуса, паритета беременности и родов. При оценке индекса массы тела пациенток основной группы установлено, что в 17,6 % случаев они имели нормальную, а в 41,9 % – избыточную массу тела, в 40,5 % наблюдений женщины страдали ожирением, при этом в группе сравнения оцениваемые показатели оказались равными 21,6 %, 44,5 %, 33,9 %, соответственно. Ожирение в 1,5 раза чаще наблюдалось в основной группе – критерий соответствия χ^2 Пирсона оказался равным 6,724 ($p = 0,010$, RR = 1,477; CI: 1,122–1,944).

При изучении исходов последующих беременностей пациенток основной группы было отмечено: два и более КС в анамнезе у 72 (97,3 %) женщин, искусственное прерывание беременности – у 31 (41,9 %) пациентки, повторное прерывание у 3 (4,1 %) обследованных; самопроизвольные выкидыши – у 14 (18,9 %) женщин; неразвивающаяся беременность – у 14 (18,9 %) обследованных;

внематочная беременность у 3 (4,1 %) пациенток. На сведения о воспалительных заболеваниях гениталий указано в анамнезе у 41 (55,4 %) пациентки основной группы. Кроме того, у 21 (28,7 %) из 74 женщин в этой группе искусственное или самопроизвольное прерывание беременности осложнилось развитием гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Миома матки (ММ), эндометриоз и доброкачественная патология шейки матки в данной группе наблюдались, соответственно, у 11 (14,9 %), 5 (6,8 %) и 4 (5,4 %) пациенток, а хирургические вмешательства на органах брюшной полости наблюдались у 13 (17,6 %) женщин.

При изучении исходов последующих беременностей у пациенток группы сравнения в анамнезе было выявлено:

- единственная беременность, завершившаяся операцией КС, – у 45 (14,1 %) пациенток;
- неоднократные роды, последние из которых завершились КС, – у 55 (17,2 %) женщин;
- две операции КС – у 3 (0,9 %) обследованных;
- искусственное прерывание беременности – у 165 (51,7 %) женщин;
- повторные артифициальные аборт – у 81 (25,4 %) пациентки;
- самопроизвольные выкидыши – у 56 (17,6 %) обследованных;
- неразвивающаяся беременность – у 32 (10,0 %) женщин;
- внематочная беременность – у 15 (4,7 %) пациенток.

Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе отмечены у 106 (33,2 %) пациенток группы сравнения, а у 46 (14,4 %) женщин они явились осложнением после искусственного или самопроизвольного прерывания беременности. Пролиферативные заболевания матки (ММ, эндометриоз) наблюдались, соответственно, у 23 (7,2 %) и 5 (1,6 %) пациенток, что оказалось ниже показателей основной группы ($p = 0,035$ и $p = 0,033$, соответственно). Доброкачественная патология шейки матки в группе сравнения диагностировалась значительно чаще – у 143 (44,8 %) пациенток ($p < 0,001$). Хирургические вмешательства на органах брюшной полости были отмечены у 21 (6,6 %) женщины.

При проведении статистического анализа установлено, что между изучаемым фактором риска (абдоминальное родоразрешение) и неразвивающейся беременностью существует прямая связь, критерий соответствия χ^2 Пирсона оказался равным 4,591. У женщин после операции КС неразвивающаяся беременность наблюдалась в 1,9 раза чаще, чем у родивших через естественные родовые пути ($p = 0,003$, RR = 1,886; CI: 1,061–3,351).

При оценке взаимосвязи между фактором риска (абдоминальное родоразрешение) и воспалительными заболеваниями гениталий критерий χ^2 Пирсона соответствовал 12,617. У женщин основной группы воспалительные заболевания гениталий наблюдались в 1,7 раза чаще, чем у родивших через естественные родовые пути ($p < 0,001$, RR = 1,667; CI: 1,290–2,156).

У женщин основной группы после завершения первой беременности оперативным путем повторное КС выполнялось в 6,5 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, RR = 6,466; CI: 4,968–8,416).

В результате изучения взаимосвязи между первым абдоминальным родоразрешением и последующими хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости установлено, что критерий соответствия χ^2 Пирсона имел значение 9,171, подтверждающее наличие прямой связи.

У женщин после завершения первой беременности путем операции КС хирургические вмешательства на органах брюшной полости выполнялись в 2,7 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,003$, RR = 2,669; CI: 1,402–5,080).

Важным с клинической точки зрения является факт установления взаимосвязи первого абдоминального родоразрешения с риском развития пролиферативных заболеваний (ММ, эндометриоз), что, вероятно, связано с перенесенной механической травмой, ишемией и воспалением. Так, у пациенток основной группы ММ выявлялась в 2 раза чаще ($\chi^2 = 4,454$, $p = 0,035$, RR = 2,062; CI: 1,052–4,508), а эндометриоз – в 4 раза чаще ($\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$, RR = 4,311; CI: 1,281–14,508), чем у пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Заключение. Ретроспективное когортное исследование позволило выявить ряд особенностей, оказывающих влияние на течение последующих беременностей у женщин с рубцом на матке. Репродуктивный дебют, завершившийся абдоминальным родоразрешением, связан с повышенным риском развития воспалительных заболеваний гениталий, неразвивающейся беременности, пролиферативных заболеваний матки, необходимостью повторных операций кесарева сечения и других хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

Для снижения риска потери планируемой беременности и формирования гинекологических заболеваний у женщин с рубцом на матке после первой операции кесарева сечения необходимы персонализированный подход в реализации лечебно-профилактических мероприятий и адекватная

прегравидарная подготовка, включающая в себя, в первую очередь, определение маркеров воспаления и функциональной оценки эндометрия в менструальных выделениях, противовоспалительную терапию, гормонотерапию, направленную на восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности, дотацию витаминов и микроэлементов.

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. Балущкина А. А., Тютюнник В. Л. Возможность родоразрешения через естественные родовые пути после операции кесарева сечения // Русский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 8.
2. Жаркин Н. А., Логутова Л. С., Семихова Т. Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 4. С. 5–10. doi: 10.17116/rosakush201919041.
3. Жаркин Н. А., Семихова Т. Г. Антропология кесаревых сечений // Биоэтика. 2017. Т. 10, № 2. С. 55–59.
4. Доброхотова Ю. Э., Кузнецов П. А., Копылова Ю. В., Джохадзе Л. С. Кесарево сечение: прошлое и будущее // Гинекология. 2015. Т. 17, № 3. С. 64–66.
5. Cali G., Timor-Tritsch I. E., Palacios-Jaraquemada J., Monteagudo A. Buca D., Forlani F., Familiari A., Scambia G., Acharya G., D'Antonio F. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* // Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018. Vol. 51, no. 2. P. 169–175.
6. Morlando M., Buca D., Timor-Tritsch I., Cali G., Palacios-Jaraquemada J., Monteagudo A., Khalil A., Cennamo S., La Manna V., Liberati M., D'Amico A., Nappi L., Colacurci N., D'Antonio F. Reproductive outcome after cesarean scar pregnancy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99, no. 10. P. 1278–1289.
7. Gurol-Urganci I., Cromwell D. A., Mahmood T. A., van der Meulen J. H., Templeton A. A. Population-based cohort study of the effect of Caesarean section on subsequent fertility // *Human Reproduction*. 2014. Vol. 29, no. 6. P. 1320–1326.
8. Синякова А. А., Шипицына Е. В., Будиловская О. В., Болотских В. М., Савичева А. М. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 2. С. 59–70.
9. Аршакян А. К. Оптимизация тактики ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки. М., 2017. 28 с.
10. Самигулина А. Э., Кушубекова А. К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6. С. 141. URL: <https://science-education.ru>.
11. Буданов П. В., Регул С. В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. № 3. С. 32–34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-struktura-i-rasprostranennost-oslozhneniy-abdominalnogo-rodorazresheniya/viewer>.
12. Сурвилло Е. В. Сравнительный анализ репродуктивных установок студенток высших учебных заведений // *Вестник новых медицинских технологий*. 2016. № 2. Публикация 2–3. URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-2/2-8.pdf>. doi: 10.12737/19643.
13. Алиева Ф. Х. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различными степенями ожирения // *Пермский медицинский журнал*. 2019. Т. 36, № 1. С. 21–26.

References

1. Balushkina A. A., Tyutyunnik V. L. The possibility of delivery through the natural birth canal after cesarean section. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2014; 1: 8. (In Russ.).
2. Zharkin N. A., Logutova L. S., Semikhova T. G. Cesarean section: medical, social and moral-ethical problems. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2019; 19(4): 5-10. (In Russ.).
3. Zharkin N. A., Semikhova T. G. Anthropology of Cesarean sections. *Bioetika = Bioethics Journal*. 2017; 10 (2): 55–59. (In Russ.).

4. Dobrokhotova Yu. E., Kuznetsov P. A., Kopylova Yu. V., Dzhokhadze L. S. Cesarean section: past and future. *Ginekologiya = Gynecology*. 2015; 3(17): 64–66. (In Russ.).
5. Cali G., Timor-Tritsch I. E., Palacios-Jaraquemada J., Monteagudo A. Buca D., Forlani F., Familiari A., Scambia G., Acharya G., D'Antonio F. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018; 51(2): 169–175.
6. Morlando M., Buca D., Timor-Tritsch I., Cali G., Palacios-Jaraquemada J., Monteagudo A., Khalil A., Cennamo C., La Manna V., Liberati M., D'Amico A., Nappi L., Colacurci N., D'Antonio F. Reproductive outcome after cesarean scar pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020; 99(10): 1278–1289.
7. Gurol-Urganci I., Cromwell D. A., Mahmood T. A., van der Meulen J. H., Templeton A. A Population-based cohort study of the effect of Caesarean section on subsequent fertility. *Human Reproduction*. 2014; 29(6): 1320–1326.
8. Sinyakova A. A., Shipitsyna E. V., Budilovskaya O. V., Bolotskikh V. M., Savicheva A. M. Clinical-anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(2): 59–70. (In Russ.).
9. Arshakyan A. K. Optimization of management tactics for patients with recurrent miscarriage and chronic endometritis at the stage of preconception preparation. Moscow: 2017: 28 p. (In Russ.).
10. Samigullina A. E., Kushubekova A. K. Analysis of the frequency and structure of miscarriage of pregnancy. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018; 6: 141. (In Russ.).
11. Budanov P. V., Regul S. V. Modern structure and prevalence of complications of abdominal delivery. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke = Health and education in the XXI century*. 2018; 3: 32–34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-struktura-i-rasprostranennost-oslozhneniy-abdominalnogo-rodorazresheniya/viewer>. (In Russ.).
12. Survillo E. V. Comparative analysis of reproductive attitudes of female students of higher educational institutions. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of new medical technologies*. 2016; 2: 2–8. URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-2/2-8.pdf>. doi: 10.12737/19643. (In Russ.).
13. Alieva F. H. Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with various degrees of obesity. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019; 36(1): 21–26. doi: 10.17816/pmj36121-26. (In Russ.).

Информация об авторах

Н. А. Власова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: natali.vlasova.72@mail.ru.

Л. В. Дикарева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

А. А. Сувернева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: alya.suverneva@mail.ru.

О. Г. Тишкова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

Е. Г. Шварев, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: geshvarev09@mail.ru.

Information about the authors

N. A. Vlasova, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: natali.vlasova.72@mail.ru.

L. V. Dikareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

A. A. Suverneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: alya.suverneva@mail.ru.

O. G. Tishkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

E. G. Shvarev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: geshvarev09@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 20.04.2023; одобрена после рецензирования 05.02.2024; принята к публикации 12.02.2024.

The article was submitted 20.04.2023; approved after reviewing 05.02.2024; accepted for publication 12.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12-008.46-036.12-06:[616.98:578.828.6]-092
doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-47-57

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

**РОЛЬ КАСПАЗЫ-6 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТЯЖЕЛОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

***Ольга Георгиевна Горячева**

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация. Каспазы – группа цистеиновых протеаз, играющих ведущую роль в процессах апоптоза. Имеются данные, согласно которым апоптоз кардиомиоцитов является морфологической основой формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Цель исследования:** изучить роль каспазы-6 сыворотки крови у больных с тяжелой ХСН, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. **Материалы и методы.** В 2019–2022 гг. на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М. А. Тверье» г. Перми выполнено одномоментное скрининговое клиническое исследование с включением 240 ВИЧ-инфицированных пациентов. У 160 (66,6 %) больных была диагностирована ХСН, у 40 (25 %) человек – тяжелая ХСН с уровнем N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ≥ 1500 пг/мл. Критериями включения в исследование стало наличие подтвержденной ХСН, ВИЧ-инфекции, стабилизация состояния по заболеванию, потребовавшему госпитализации, согласие больного на участие в исследовании. Критериями исключения были социальная депривация и отказ от подписания информированного добровольного согласия, острая декомпенсация ХСН, острая сердечная недостаточность, онкология. Согласно **результатам исследования**, роль сывороточной каспазы-6 в формировании тяжелой ХСН складывается из ее клинической и прогностической значимости. Клиническая значимость определяется связью уровня каспазы-6 с показателями, характеризующими тяжесть ХСН (фракция выброса левого желудочка – %, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, повышение уровня NT-pro-BNP более 1500 пг/мл), а также с показателями, характеризующими поражение органа-мишени – почки. Прогностическая значимость определения сывороточной каспазы-6 заключается в определении ее референтного уровня, равного $\geq 148,35$ пг/мл, при котором отмечается высокий риск формирования тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл. Повышенный уровень сывороточной каспазы-6 ($\geq 148,35$ пг/мл) значительно увеличивает шансы развития ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, кахексии, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипотензии и формирования клапанных пороков сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ-инфекция, каспаза-6, NT-proBNP, апоптоз

Для цитирования: Горячева О. Г. Роль каспазы-6 при формировании тяжелой хронической сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных больных // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 47–57. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-47-57.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

ROLE OF CASPASE-6 IN THE FORMATION OF SEVERE CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Olga G. Goryacheva

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Abstract. Caspases are a group of cysteine proteases that play a leading role in the processes of apoptosis. There is evidence that apoptosis of cardiomyocytes is the morphological basis for the formation of chronic heart failure (CHF). The aim of the study was to study the role of caspase-6 in the blood serum of patients with

* © Горячева О. Г., 2024.

severe CHF infected with the human immunodeficiency virus (HIV). In 2019–2022, on the basis of a large hospital, a one-stage screening clinical study was performed with the inclusion of 240 patients infected with HIV, 160 of them (66.6 %) were diagnosed with CHF. Inclusion criteria for the study were the presence of confirmed CHF, the presence of HIV infection, stabilization of the condition due to the disease that required hospitalization, and the patient's consent to participate in the study. The criteria for exclusion from the study were social deprivation and refusal to sign informed voluntary consent, acute decompensation of CHF, acute heart failure, and oncology. The criterion for severe CHF was an increase in the level of NT-proBNP in blood plasma ≥ 1500 pg/ml. According to the results of the study, a direct close relationship was revealed between the formation of severe CHF and the content of caspase-6 in the blood serum, which may indicate an intensification of the processes of cardiomyocyte apoptosis. When the content of caspase-6 is equal to 148.35 pg/ml and above, there is a high risk of developing severe CHF with NT-pro BNP ≥ 1500 pg/ml, the chances of developing the following complications increase – CHF with low left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 40\%$ – 11.77 times, left ventricular hypertrophy (LVH) – 1.31 times, cachexia with a body mass index (BMI) < 18 – 18.91 times, valvular heart disease – 2.32 times, arterial hypotension - 5.96 times. In patients with CHF and HIV infection, the patterns obtained allow us to state the role of the effector enzyme apoptosis-caspase-6 as a prognostic factor for the development of such complications as LVEF $< 40\%$, cachexia, arterial hypotension, valvular heart disease and LVH.

Keywords: chronic heart failure, HIV infection, caspase-6, NT-proBNP, apoptosis

For citation: Goryacheva O. G. Role of caspase-6 in the formation of severe chronic heart failure in patients infected with the human immunodeficiency virus. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 47–57. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-47-57. (In Russ.).

Введение. Каспазы – это группа цистеиновых протеаз, играющих ведущую роль в процессах апоптоза. Известно, что при миокардитах, артериальной гипертензии, прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии и других заболеваниях сердечной мышцы повышается активность апоптоза кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток коронарных сосудов. Активация каспазного каскада является непосредственным триггером апоптоза – неспецифического ответа миокарда на повреждение [1]. Имеются данные клинических исследований, согласно которым апоптоз кардиомиоцитов является морфологической основой формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Апоптоз – это системный процесс, генетически регулируемый, планируемый и контролируемый организмом, требующий затрат энергии и синтеза белка. Последнее отличает апоптоз от некроза [3]. Каспаза-6 является основной эффекторной каспазой апоптоза наряду с каспазой-3, так как обе каспазы принимают участие в терминальной фазе апоптоза [4]. Каспаза-6 опосредует врожденный иммунитет и активацию воспаления [5]. Удаление или уменьшение концентрации каспазы-6 способствует снижению воспаления и активности провоспалительных агентов, а также снижает интенсивность апоптоза [6, 7]. В клетке каспаза-6 находится преимущественно в ядре и цитоплазме [8]. Все каспазы в разной степени продуцируют цитокины, развивая воспалительный ответ, и участвуют в регуляции жизнеспособности клеток органов и тканей. Каспазы принимают участие как в дифференцировке здоровых клеток, так и в прогрессии опухолевых процессов. Известно, что ВИЧ-инфекция сопряжена с усилением апоптоза, который является главной причиной гибели кардиомиоцитов в период реперфузии участка миокарда, ранее подвергшегося ишемии [8].

Цель: изучить роль каспазы-6 сыворотки крови у больных с тяжелой ХСН, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской декларации. На протяжении 2019–2022 гг. на базе крупного многопрофильного стационара – клинической базы медицинского университета г. Перми выполнено одномоментное скрининговое клиническое исследование с включением 240 пациентов, инфицированных ВИЧ. У 160 (66,6 %) человек из них была диагностирована ХСН. Критериями включения в исследование стало наличие подтвержденной ХСН, ВИЧ-инфекции, стабилизация состояния по терапевтическому заболеванию, потребовавшему госпитализации, обязательное согласие больного на участие в исследовании. Критериями исключения были социальная депривация и отказ пациента от подписания информированного добровольного согласия, острая декомпенсация ХСН, острая сердечная недостаточность, онкология. Критерием тяжелой ХСН явилось повышение уровня NT-proBNP плазмы крови ≥ 1500 пг/мл.

Был совершен отбор пациентов для исследования, проведена трансторакальная эхокардиография, проанализирована оценка тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния больных с ХСН в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС) и тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ), в лабораторию направлены образцы крови и мочи. Эхокардиографию проводили на аппарате “VIVID T8” (“GE Healthcare”, США). Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %) определяли по методу Simpson. Диастолическую дисфункцию левого желудочка выявляли по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного, импульсно-волнового доплера, тканевой доплерографии. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) устанавливали при увеличении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у мужчин более 115 г/м², у женщин – более 95 г/м². Уровень NT-proBNP \geq 1500 пг/мл выбран как референтный для определения группы больных с тяжелой ХСН, так как ранее он был определен как наиболее отягощающий течение ХСН у ВИЧ-инфицированных [9]. У всех больных определили концентрацию NT-proBNP с помощью реактивов компании («Вектор Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа на медицинском анализаторе “Immulite 1000” (DPC, США), а также установили концентрацию фермента каспазы-6 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью комплектов реактивов компании “Sunlong Biotech Co., Ltd” (Китай). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью лицензированных версий статистических программ “Statistica 13.0” и “SPSS Statistics”, версия 26 (США). Анализ распределения данных проведен методами Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Каждый количественный признак, имеющий нормальное распределение, представлен в виде среднего арифметического значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$), а каждый признак с ненормальным распределением представлен в виде медианы и первого, и третьего квартилей ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Каждый качественный признак прописан в виде абсолютной частоты проявления и процента частоты выявления признака ($n (\%)$). Анализ признаков с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую обработку признаков с ненормальным распределением проводили с применением критерия χ^2 . Для анализа качественных показателей использовали четырехпольные таблицы сопряженности (2×2) с определением χ^2 Пирсона при абсолютной частоте проявлений признака ≥ 10 и с помощью точного критерия Фишера при абсолютной частоте проявлений признака < 10 . Корреляционный анализ реализовали по методу Спирмена. Анализ прогностического значения концентрации каспазы-6 для тяжелой ХСН проведен в программе “SPSS Statistics”, версия 26 (США) с помощью ROC-анализа, а также путем определения отношения шансов и рисков.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены данные клинико-anamnestической характеристики больных с ХСН и тяжелой ХСН. Согласно полученным результатам, алкоголизм и низкая масса тела с индексом массы тела (ИМТ) < 18 являются очень значимыми факторами отягощения ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией ($p < 0,001$). Наличие в анамнезе уточненной ишемической болезни сердца, а в особенности – перенесенного инфаркта миокарда, также являются значимыми факторами развития тяжелой ХСН. Разница в результатах ТШХ и ШОКС является логичной в соответствии со сравниваемыми группами.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от наличия тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл ($n = 160$)

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with HIV infection and chronic heart failure, depending on the presence of severe chronic heart failure with NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml ($n = 160$)

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл ($n = 40$)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл ($n = 120$)	p
Возраст, лет (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅)	36,97 \pm 7,38	36,96 \pm 6,24	0,996
Пол, мужской, n (%)	19 (47,5)	75 (62,5)	0,095
Курение, n (%)	29 (72,5)	83 (69,2)	0,690
Алкоголизм, n (%)	40 (100,0)	53 (44,2)	$< 0,001^*$
Наркопотребление, n (%)	33 (82,5)	94 (78,3)	0,572
ИМТ, кг/м ² (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅)	18,82 \pm 2,38	20,56 \pm 4,36	0,323
ИМТ $< 18,5$ кг/м ² , n (%)	15 (12,5)	16 (21,6)	$< 0,001^*$
САД, офисное, мм рт. ст.	117,00 [108,00; 146,00]	124,00 [108,00; 135,00]	0,983
ДАД, офисное, мм рт. ст.	70,00 [63,00; 84,00]	70,00 [63,00; 82,00]	0,870
ИБС в анамнезе, n (%)	12 (30,0)	14 (26,41)	0,006*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (2,5)	25 (21,6)	0,020*

Продолжение табл. 1

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
АКШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	0 (0,00)	1 (0,8)	0,562
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	12 (30,0)	31 (25,8)	0,606
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	3 (7,5)	2 (1,6)	0,066
Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	1 (2,5)	3 (2,5)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,5)	7 (5,8)	0,402
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	18 (45,0)	45 (37,5)	0,400
ТШХ, м	350,00 [200,00; 400,00]	400,00 [350,00; 500,00]	0,006*
ШОКС, баллов	6,00 [5,00; 9,00]	5,000 [4,00; 7,00]	0,040*
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	19 (47,5)	61 (50,8)	0,715
Анемия, n (%)	34 (85,00)	96 (80,00)	0,482
Тромбоцитопения, n (%)	23 (57,5)	52 (43,3)	0,120
Асцит, n (%)	13 (32,5)	23 (19,2)	0,080
Гидроторакс, n (%)	9 (22,5)	19 (15,83)	0,336
Перикардальный выпот, n (%)	2 (5,0)	9 (7,5)	0,588
АРТ, n (%)	1 (2,5)	26 (21,6)	0,005
ХВГС, n (%)	32 (80,0)	86 (71,6)	0,299

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АРТ – антиретровирусная терапия; ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$); BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CHD – coronary heart disease; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack; ART – antiretroviral therapy; CHCV – chronic hepatitis C virus infection.

В таблице 2 представлены некоторые показатели эхокардиографии больных в зависимости от наличия ХСН с NT-proBNP более 1500 пг/мл.

Таблица 2. Данные эхокардиографии у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 160)
Table 2. Echocardiography data in patients with CHF and HIV infection, depending on the presence of severe CHF with NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml (n = 160)

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
ЧСС покоя, уд./мин	90,54 \pm 18,47	86,86 \pm 15,05	0,240
КСО ЛЖ	42,50 [33,50; 66,00]	35,00 [29,00; 51,00]	0,043*
КДО ЛЖ	108,00 [87,00; 147,00]	97,00 [79,00; 113,00]	0,018*
Среднее ДЛА	29,65 [14,50; 439,00]	24,60 [13,00; 33,30]	0,826
ФВ ЛЖ, %	43,00 [33,00; 49,00]	56,00 [49,00; 65,00]	0,058
Е/А ЛЖ	1,00 [0,7; 1,36]	1,23 [1,08; 1,69]	0,006*
IVRT ЛЖ, мс	88,00 [60,00; 127,00]	82,00 [68,00; 109,00]	0,860
Е/е'	14,00 [4,80; 19,94]	6,68 [5,37; 14,12]	0,085
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	28 (70,0)	53 (44,1)	0,004*
ИОЛП, мл/м ²	45,54 [31,82; 59,66]	30,74 [25,51; 39,73]	0,021*

Продолжение табл. 2

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
ИММЛЖ, г/м ²	184,00 [120,00; 200,00]	131,00 [99,6; 160,30]	0,002*
ГЛЖ, п/%	33 (82,5)	61 (50,8)	$< 0,001^*$
Количество больных со сниженной ФВ < 40 %	13 (32,5)	0 (0 %)	$< 0,001^*$

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ЧСС – частота сердечных сокращений; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); Heart rate – heart rate; TSHX – six-minute walk test; SHOCS – clinical condition assessment scale; LVEF – left ventricular ejection fraction; E – maximum rate of early LV filling; A – maximum rate of late LV filling; IVRT – LV isovolumic relaxation time; e' – early diastolic velocity of the fibrous ring; LVMMI – LV myocardial mass index; LVH – left ventricular hypertrophy; LAVI – left atrium volume index.

Согласно полученным данным, у больных с ВИЧ-инфекцией при тяжелой ХСН увеличиваются как систолический, так и диастолический объемы левого желудочка, а также объем левого предсердия, усиливается гипертрофия левого желудочка. Кроме того, значительно вырастает число больных с диастолической дисфункцией. Примечательно, что в группе с тяжелой ХСН встречались больные со сниженной менее 40 % фракцией выброса левого желудочка, их доля составила 32,5 %.

В таблице 3 содержатся некоторые лабораторные показатели исследуемых пациентов. Так, у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне утяжеления течения ХСН возрастает концентрация каспазы-6 в сыворотке крови, что сопровождается увеличением концентрации сывороточных мочевины, цистатина С и креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, больные с тяжелой ХСН и ВИЧ-инфекцией имеют более низкое содержание тромбоцитов и гемоглобина. Последнее свидетельствует о значимости анемии, тромбоцитопении и снижения фильтрационной способности почек для утяжеления ХСН.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 160)
Table 3. Results of laboratory examination of patients with CHF and HIV infection depending on the presence of severe CHF with NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml (n = 160)

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
Каспаза-6, пг/мл	214,25 [117,10; 508,30]	126,00 [88,40; 211,00]	0,035*
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,00 [3,60; 6,50]	5,10 [4,40; 6,00]	0,365
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 [3,60; 4,00]	3,70 [3,30; 4,50]	0,893
Мочевина, ммоль/л	21,60 [7,10; 34,00]	4,80 [3,70; 7,80]	$< 0,001^*$
Общий белок	64,00 [58,00; 68,00]	69,00 [62,00; 75,00]	0,072
АЛТ, ед./л	27,00 [20,00; 70,00]	30,00 [17,00; 60,00]	0,433
АСТ, ед./л	42,50 [30,50; 187,00]	44,50 [25,00; 77,00]	0,182
Na ⁺ , ммоль/л	140,00 [135,00; 142,00]	142,00 [138,00; 146,00]	0,400
K ⁺ , ммоль/л	3,84 [3,530; 4,57]	4,10 [3,70; 4,50]	0,372
Креатинин, ммоль/л	191,00 [135,00; 383,00]	85,00 [66,00; 106,00]	$< 0,001^*$
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	32,50 [17,80; 51,00]	92,00 [61,00; 109,00]	$< 0,001^*$
CD4, кл/мкл	135,00 [25,50; 300,00]	200,00 [43,00; 380,00]	0,169
СРБ сыворотки, мг/л	57,00 [6,00; 176,00]	15,00 [5,30; 48,00]	0,081
NT-proBNP плазмы крови, пг/мл	2481,00 [2050,60; 2860,00]	359,70 [206,67; 662,70]	$< 0,001^*$

Продолжение табл. 3

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
Цистатин С сыворотки крови, мкг/мл	1,86 [1,48; 3,91]	1,19 [0,81; 2,02]	0,007*
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	35,00 [14,00; 48,00]	64,50 [32,50; 107,00]	0,007*
СОЭ, мм/ч	50,0 [22,00; 65,00]	36,00 [18,00; 56,00]	0,100
Тромбоциты, тыс./мкл	110,00 [40,00; 170,00]	183,00 [107,00; 259,00]	0,003*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл	3,60 [1,80; 3,80]	3,20 [3,00; 3,60]	0,612
Гемоглобин, г/л	79,00 [58,00; 100,00]	100,00 [80,00; 113,00]	0,002*

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CD – кластер дифференциации антигенов; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; TIMP-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ-1; ST-2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; ПТВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; АПТВ – активированное парциальное тромбoplastинное время.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GFR – glomerular filtration rate; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CD – cluster of antigen differentiation; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CRP – C-reactive protein; NT-proBNP – N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide; TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases-1; ST-2 – stimulating growth factor expressed by gene 2; PTV – prothrombin time; PTI – prothrombin index; APTT – activated partial thromboplastin time.

На рисунке 1 представлены взаимоотношения уровня каспазы-6 сыворотки крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от основных показателей отягощения течения ХСН – повышения концентрации NT-proBNP более 1500 пг/мл, снижения ФВЛЖ < 40 %, развития диастолической дисфункции и ГЛЖ. Показаны значимые преобладания уровня каспазы-6 в группах больных с NT-proBNP > 1500 пг/мл, с ФВЖ < 40 %, а также среди больных с ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Проанализированы схемы лечения пациентов в стационаре в зависимости от наличия ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл. Получено значимое различие в употреблении бета-блокаторов ($p = 0,040$) и блокаторов рецепторов альдостерона ($p = 0,001$) больными с тяжелой ХСН – эти больные чаще употребляли обе группы данных препаратов. По остальным группам лекарственных препаратов, включая препараты антиретровирусной терапии, значимых различий не выявлено.

Проведен корреляционный анализ между количественными признаками – концентрацией каспазы-6 в сыворотке крови и показателями, продемонстрировавшими изменения при сравнении больных с ХСН и тяжелой ХСН. В расчет брались данные ШОКС, ТШХ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, Е/А ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, концентрация мочевины, креатинина, цистатина С сыворотки крови, СКФ, рассчитанная по формуле СКД-EPI с помощью значений креатинина и цистатина С, уровень NT-proBNP плазмы крови, а также содержание в крови гемоглобина и эритроцитов. Выявлена заметная по шкале Чеддока корреляционная связь между концентрациями каспазы-6 в сыворотке крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией и концентрацией NT-proBNP плазмы крови ($r = 0,697$; $p < 0,005$), умеренная связь между уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,355$; $p < 0,005$); СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI по значению креатинина ($r = 0,394$; $p < 0,005$), а также отрицательная умеренная связь с ФВЛЖ % ($r = 0,367$). Таким образом, можно констатировать наличие взаимосвязи между показателями, характеризующими тяжесть ХСН и поражение органа-мишени – почки, с концентрацией каспазы-6 в сыворотке крови.

При оценке зависимости вероятности развития тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл от концентрации каспазы-6 в сыворотке крови больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН получена следующая ROC-кривая (рис. 2А).

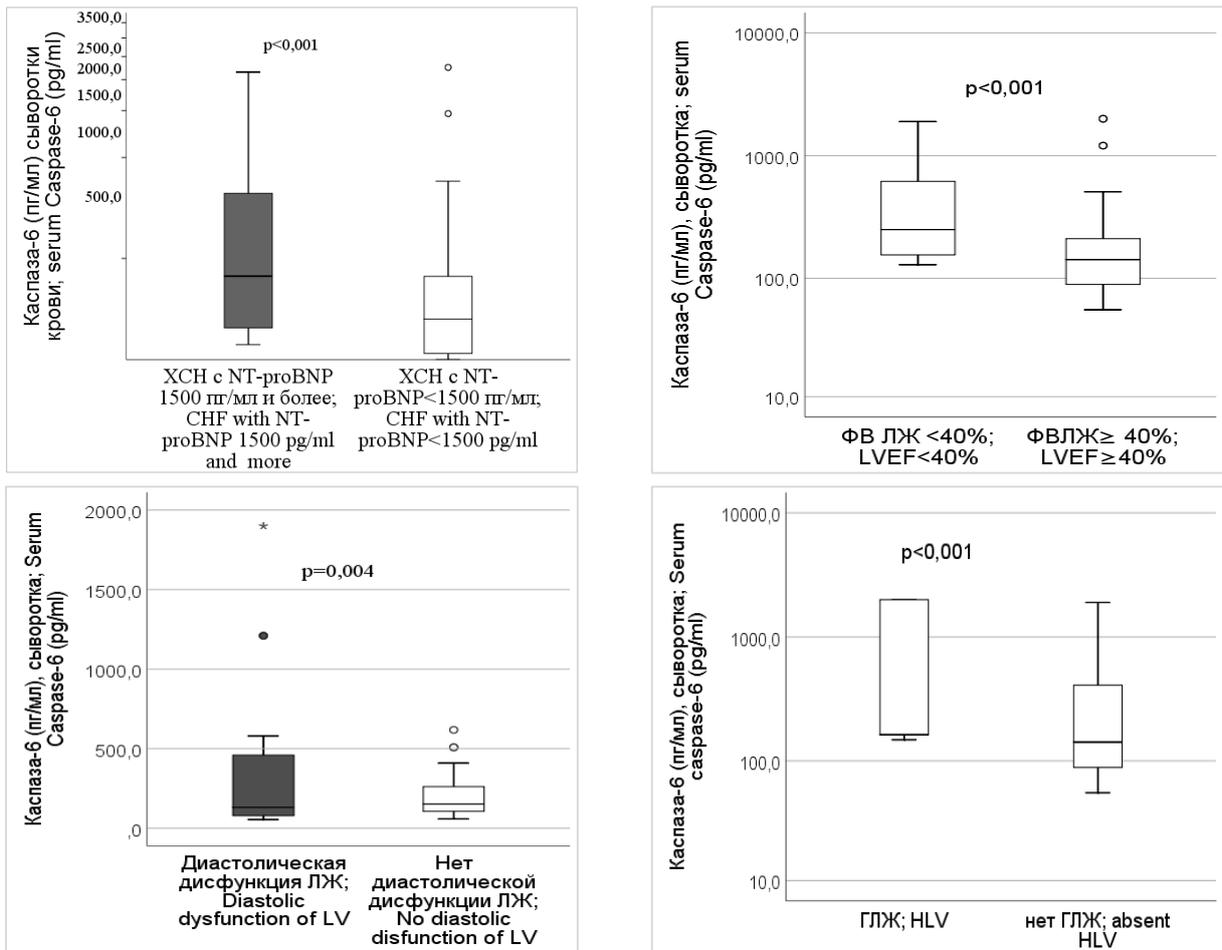


Рис. 1. Особенности взаимоотношений основных показателей, клинически характеризующих тяжесть ХСН: NT-proBNP > 1500 пг/мл; ФВЛЖ < 40 %; диастолической дисфункции левого желудочка и ГЛЖ – с концентрации каспазы-6 в сыворотке крови

Fig. 1. Features of the relationship of the main indicators clinically characterizing the severity of CHF: NT-proBNP > 1500 pg/ml, LVL < 40 %; diastolic dysfunction of the left ventricle and LVH – with the concentration of caspase-6 in blood serum

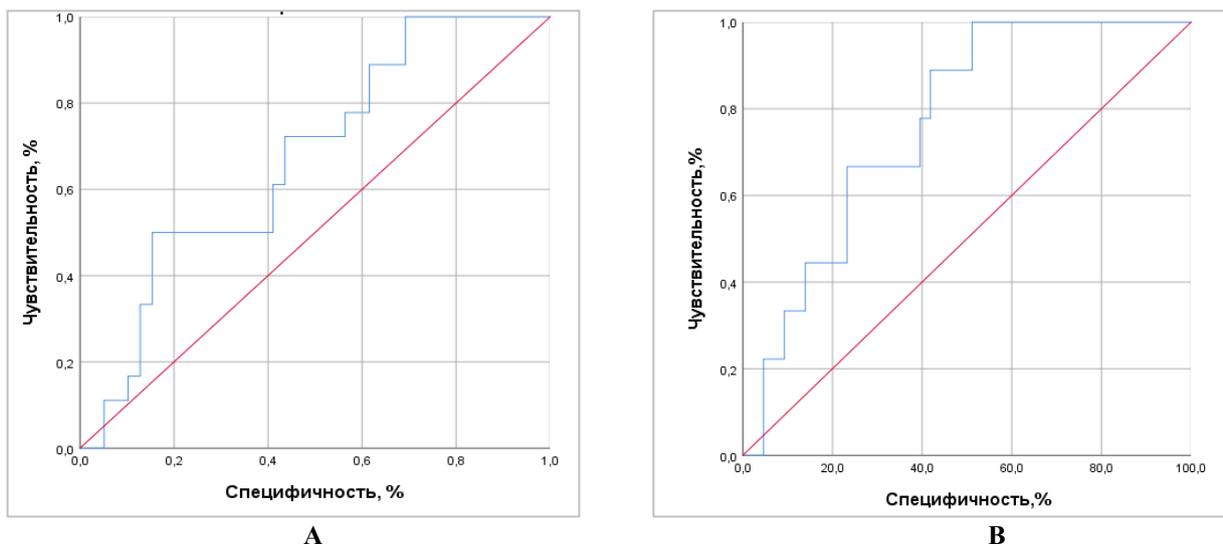


Рис. 2. А – кривая ROC-анализа зависимости уровня каспазы-6 сыворотки крови и тяжелой ХСН с NT-proBNP более 1500 пг/мл; В – кривая ROC-анализа зависимости уровня каспазы-6 сыворотки крови и ХСН с ФВЛЖ < 40 %

Fig. 2. A – curve of the ROC analysis of the dependence of serum caspase-6 levels and severe CHF with NT-proBNP over 1500 pg/ml; B – is the curve of the ROC analysis of the dependence of the level of serum caspase-6 and CHF with LVL < 40 %

Данная ROC-кривая характеризуется значением AUC, равным $0,67 \pm 0,74$ (95 % ДИ 0,53–0,81). Концентрация каспазы-6 в точке cut-off составила 148,35 пг/мл, соответственно при содержании каспазы-6, равном 148,35 пг/мл и выше, отмечается высокий риск формирования тяжелой ХСН с NT-pro BNP ≥ 1500 пг/мл, а при содержании каспазы-6 менее 148,35 пг/мл риск развития тяжелой ХСН признается низким. Полученная модель статистически значима ($p = 0,039$). Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении содержания каспазы-6 в сыворотке крови составили 61,1 и 59,0 %, соответственно.

На фоне получения достоверных различий между группами по количеству больных с низкой фракцией выброса левого желудочка проведен ROC-анализ зависимости вероятности развития ХСН с низкой ФВ от концентрации каспазы-6 в сыворотке крови больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН (рис. 2В). Данная ROC-кривая характеризуется значением AUC, равным $0,765 \pm 0,072$ (95 % ДИ 0,62–0,91). Концентрация каспазы-6 в точке cut-off составила 151,95 пг/мл, поэтому при содержании каспазы-6, равном 151,95 пг/мл и выше, отмечается высокий риск формирования ХСН со сниженной ФВЛЖ менее 40 %, а при содержании каспазы-6 менее 151,95 пг/мл риск развития ХСН со сниженной ФВЛЖ считается низким. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели при выбранном cut-off содержания каспазы-6 в сыворотке крови, соответственно, составили 77,8 и 60,5 %.

Проведен анализ отношений шансов и рисков содержания каспазы-6 в сыворотке крови более 148,35 пг/мл и развития патологических состояний, утяжеляющих течение ХСН (табл. 4).

Таблица 4. Результаты анализа ОШ и ОР концентрации каспазы-6 сыворотки крови и признаков, с которыми получены значимые связи

Table 4. The results of the RR and RCh assays with the concentration of caspase 6 in the blood serum and other indicators

Признак	ОШ	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ	V Крамера	p
ФВЛЖ < 40 %	11,77	1,35–102,86	8,333	1,12–62,50	0,369	0,011*
ГЛЖ	1,31	1,03–1,67	1,42	1,13–2,29	0,368	0,024*
ИМТ < 18	18,91	3,70–95,53	8,260	2,11–32,25	0,555	< 0,001*
Клапанные пороки в анамнезе	2,32	1,02–8,23	1,380	1,73–4,83	0,394	0,003*
АД $\geq 90/60$ мм рт. ст.	5,96	1,44–24,66	3,937	1,23–12,65	0,351	0,013*

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); LVEF – left ventricular ejection fraction; LVH – left ventricular hypertrophy; BMI – body mass index; BP – blood pressure.

Таким образом, у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, при повышении уровня каспазы-6 в сыворотке крови более 148,35 пг/мл возрастают шансы развития ХСН со сниженной ФВЛЖ < 40 % в 11,77 раз, ГЛЖ – в 1,31 раз, кахексии с ИМТ < 18 – в 18,91 раз, формирования клапанных пороков сердца в 2,32 раза, а также возрастают шансы развития артериальной гипотензии в 5,96 раз. Связь между уровнем каспазы-6 в сыворотке крови более 148,35 пг/мл и ФВЛЖ < 40 % была средней ($V = 0,369$), с ГЛЖ – средней ($V = 0,368$), с ИМТ < 18 – относительно сильной ($V = 0,555$), с клапанными пороками – средней ($V = 0,394$), с артериальной гипотензией – средней ($V = 0,351$). Полученные данные позволяют считать каспазу-6 новым прогностическим фактором развития таких осложнений ХСН у ВИЧ-инфицированных, как развитие ХСН со сниженной ФВЛЖ < 40 %, кахексия, артериальная гипотензия, клапанные пороки сердца и ГЛЖ.

Обсуждение. Каспаза-6 является ключевым ферментом апоптоза. Прогрессирование многих заболеваний сердечной мышцы сопровождается интенсификацией апоптоза кардиомиоцитов. Активные формы кислорода могут запускать апоптоз кардиомиоцитов путем активации проапоптотических белков и каспаз митохондриально-зависимым путем. При ВИЧ-инфекции индуцируется апоптоз иммунных CD4-Т-лимфоцитов [10]. Для поддержания латентности ВИЧ CD4-Т-лимфоциты способствуют выделению цитокинов, таких как интерлейкин-2 и интерлейкин-10, активация которых происходит с участием каспазного цикла. Таким образом, каспазный каскад и каспаза-6, в частности, активно участвуют в патогенезе заболеваний сердечной мышцы и ВИЧ-инфекции. Описана роль апоптоза при заболеваниях проводящей системы и тахикардиях, особенно желудочковых [11]. Развитие ХСН связано с интенсификацией апоптоза кардиомиоцитов и клеток эндотелия коронарных сосудов [12]. Раскрыто несколько механизмов апоптоза кардиомиоцитов, включая окислительный стресс, воспаление и внутрикле-

точную перегрузку Ca^{2+} , которые вызывают высвобождение цитотоксических белков, таких как цитохром С, для активации каспазного цикла последующего возникновения апоптотической гибели клеток. Возникновение апоптоза при ХСН приводит к постоянной потере части кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания [13]. Однако по литературным данным не удалось найти работы, описывающие особенности изменений каспазы-6 при ХСН и ВИЧ-инфекции одновременно. Единых клинических критериев определения апоптоза кардиомиоцитов и эндотелия также не существует, а гистологический критерий с использованием метода TUNEL для парафиновых срезов с расчетом апоптотического индекса практически невозможно провести у живого человека [14]. При этом тесная прямая связь апоптоза с активностью каспазы-6 и с ее концентрацией в сыворотке крови является доказанной [12].

Таким образом, по результатам исследования можно выделить клиническую и прогностическую роль каспазы-6 сыворотке крови у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ.

Клиническая значимость: выявлена зависимость между формированием тяжелой ХСН с повышением NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл и содержанием каспазы-6 в сыворотке крови. Имеются значимые преобладания уровня каспазы-6 в группах больных с NT-proBNP > 1500 пг/мл, с ФВЖ < 40 %, а также среди больных с ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с больными, у которых уровень NT-proBNP был < 1500 пг/мл. Имеется заметная по шкале Чеддока корреляционная связь между концентрациями каспазы-6 в сыворотке крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией и концентрацией NT-proBNP плазмы крови ($r = 0,697$; $p < 0,005$), умеренная связь с уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,355$; $p < 0,005$); умеренная связь с СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ по значению креатинина ($r = 0,394$; $p < 0,005$), а также отрицательная умеренная связь с ФВЛЖ % ($r = -0,367$). Получены доказательства взаимосвязи между показателями, клинически характеризующими тяжесть ХСН (концентрация NT-proBNP, ФВЛЖ %, наличие ГЛЖ и диастолической дисфункции), а также показателями, характеризующими поражение органа-мишени – почки, с концентрацией непосредственного эффектора апоптоза – каспазы-6 в сыворотке крови.

Прогностическая значимость: при содержании каспазы-6 $\geq 148,35$ пг/мл отмечается высокий риск формирования тяжелой ХСН с NT-pro BNP ≥ 1500 пг/мл. Данный уровень каспазы-6 достоверно увеличивает шансы развития осложнений ХСН у ВИЧ-инфицированных – развития низкой ФВЛЖ (< 40 %) в 11,77 раз, развития ГЛЖ – в 1,31 раз, кахексии с ИМТ < 18 – в 18,91 раз, шансы формирования клапанных пороков сердца – в 2,32 раза, а также увеличивает шансы развития артериальной гипотензии в 5,96 раз.

Заключение. Увеличение концентрации сывороточной каспазы-6 сопряжено с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, что косвенно указывает на активизацию процессов апоптоза. Роль сывороточной каспазы-6 в формировании тяжелой хронической сердечной недостаточности складывается из ее клинической и прогностической значимости. Клиническая значимость определяется связью уровня каспазы-6 с показателями, характеризующими тяжесть хронической сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка %, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, повышение уровня NT-pro-BNP более 1500 пг/мл), а также с показателями, характеризующими поражение органа-мишени – почки. Прогностическая значимость определения сывороточной каспазы-6 заключается в достижении референтного уровня, равного $\geq 148,35$ пг/мл, при котором отмечается высокий риск формирования тяжелой хронической сердечной недостаточности с NT-pro BNP ≥ 1500 пг/мл. Повышенный уровень сывороточной каспазы-6 $\geq 148,35$ пг/мл значительно увеличивает шансы развития хронической сердечной недостаточности с низкой фракция выброса левого желудочка, кахексии, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипотензии и формирования клапанных пороков сердца.

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 автора. Автор декларирует 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 declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Благодравов М. Л. Индукция каспазного каскада как неспецифический ответ миокарда на повреждение // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 2. С. 128–131. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-282-289.
2. Sharma A. K., Dhingra S., Khaper N., Singal P. K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007. Vol. 293, no. 3. P. H1384–H1390.
3. Яровая Г. А., Нешкова Е. А., Мартынова Е. А., Блохина Т. Б. Роль протеолитических ферментов в контроле различных стадий апоптоза // Лабораторная медицина. 2011. № 11. С. 39–52.
4. Slee E. A., Adrain C., Martin S. J. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis // Journal of Biological Chemistry. 2001. Vol. 276, no. 1. P. 7320–7326. doi: 10.1074/jbc.M008363200.
5. Zheng M., Karki R., Vogel P., Kanneganti T. D. Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense // Cell. 2020. Vol. 181, no. 3. P. 674–687. e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040.
6. Ladha S., Qiu X., Casal L., Caron N. S., Ehrnhoefer D. E., Hayden M. R. Constitutive ablation of caspase-6 reduces the inflammatory response and behavioural changes caused by peripheral pro-inflammatory stimuli // Cell Death Discovery. 2018. Vol. 4. Article 40. doi: 10.1038/s41420-018-0043-8.
7. Fauvel H., Marchetti P., Chopin C., Formstecher P., Nevière R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2001. Vol. 280, no. 4. P. H1608–H1614. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1608.
8. Суханова Г. А., Акбашева О. Е. Апоптоз. Томск: Томский политехнический университет, 2006. 172 с.
9. Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 1. P. 65–72. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4275.
10. Swaminathan S., Murray D. D., Kelleher A. D. miRNAs and HIV: unforeseen determinants of host-pathogen interaction // Immunological Reviews. 2013. Vol. 254, no. 1. P. 265–280. doi: 10.1111/imr.12077.
11. Nerheim P., Krishnan S. C., Olshansky B., Shivkumar K. Apoptosis in the genesis of cardiac rhythm disorders // Cardiology Clinics. 2001. Vol. 19, no. 1. P. 155–163. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70201-0.
12. Fu Y. C., Chi C. S., Yin S. C., Hwang B., Chiu Y. T., Hsu S. L. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat endothelial cells via down-regulation of Bcl-2 and activation of beta-adrenergic and caspase-2 pathways // Cardiovascular Research. 2004. Vol. 61, no. 1. P. 143–151. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.10.014.
13. Bhullar S., Shah A., Dhalla N. S. Role of cardiomyocytes apoptosis in heart failure // Biochemistry of Apoptosis and Autophagy / ed. L. A. Kirshenbaum. 2022. Vol. 18, Springer. P. 253–267. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-78799-8_14.
14. Владимирская Т. Э., Швед И. А. Характеристика апоптоза клеток коронарных артерий с атеросклеротическими повреждениями // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 9. С. 672–677. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-672-677.

References

1. Blagonravov M. L. Caspase cascade induction as a nonspecific myocardial response to injury. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011; 151(2): 128–131. doi:10.22363/2313-0245-2021-25-4-282-289. (In Russ.)
2. Sharma A. K., Dhingra S., Khaper N., Singal P. K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007; 293(3): H1384–H1390.
3. Yarovaya G. A., Neshkova E. A., Martynova E. A., Blokhina T. B. The role of proteolytic enzymes in the control of various stages of apoptosis. Laboratornaya meditsina = Laboratory Medicine. 2011; 11: 39–52. (In Russ.)
4. Slee E. A., Adrain C., Martin S. J. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 2001; 276(10): 7320–7326. doi:10.1074/jbc.M008363200.
5. Zheng M., Karki R., Vogel P., Kanneganti T. D. Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense. Cell. 2020; 181(3): 674–687. e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040.
6. Ladha S., Qiu X., Casal L., Caron N. S., Ehrnhoefer D. E., Hayden M. R. Constitutive ablation of caspase-6 reduces the inflammatory response and behavioral changes caused by peripheral pro-inflammatory stimuli. Cell Death Discovery. 2018; 4: 40. doi: 10.1038/s41420-018-0043-8.
7. Fauvel H., Marchetti P., Chopin C., Formstecher P., Nevière R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2001; 280(4): H1608–H1614. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1608.
8. Sukhanova G. A., Akbasheva O. E. Apoptoz = Apoptosis. Tomsk: 2005: 140 p. (In Russ.)
9. Goryacheva O. G., Kozioleva N. A. Risk factors for the development of severe chronic heart failure in patients infected with the human immunodeficiency virus. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(1): 4275. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4275. (In Russ.)

10. Swaminathan S., Murray D. D., Kelleher A. D. miRNAs and HIV: unforeseen determinants of host-pathogen interaction. *Immunological Reviews*. 2013; 254(1): 265–280. doi: 10.1111/imr.12077.
11. Nerheim P., Krishnan S. C., Olshansky B., Shivkumar K. Apoptosis in the genesis of cardiac rhythm disorders. *Cardiology Clinics*. 2001; 19(1): 155–163. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70201-0.
12. Fu Y. C., Chi C. S., Yin S. C., Hwang B., Chiu Y. T., Hsu S. L. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat endothelial cells via down-regulation of Bcl-2 and activation of beta-adrenergic and caspase-2 pathways. *Cardiovascular Research*. 2004; 61(1): 143–151. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.10.014.
13. Bhullar S., Shah A., Dhalla N. S. Role of cardiomyocytes apoptosis in heart failure *Biochemistry of Apoptosis and Autophagy*. 2022; 18: 253–267. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-78799-8_14.
14. Vladimirskaia T. E., Shved I. A. Characterization of apoptosis of coronary artery cells with atherosclerotic lesions. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2016; 94(9): 672–677. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-672-677. (In Russ.).

Информация об авторе

О. Г. Горячева, доцент кафедры поликлинической терапии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.

Information about the author

O. G. Goryacheva, Associate Professor of the Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 28.04.2023; одобрена после рецензирования 22.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 28.04.2023; approved after reviewing 22.02.2024; accepted for publication 29.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-056.52-06:616-056.3-053.3

3.3.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-58-65

**ОЖИРЕНИЕ: ФАКТОР РИСКА
ИЛИ СЛЕДСТВИЕ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ?**

*Анвар Абдрашитович Джумагазиев¹, Наталья Юрьевна Отто¹,
Дина Анваровна Безрукова¹, Екатерина Валерьевна Сосиновская¹,
Анатолий Владиславович Филипчук¹, Шилина Наталия Михайловна²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

Аннотация. Цель статьи заключается в изучении частоты встречаемости аллергических заболеваний у детей с конституционально-экзогенным ожирением, проживающих в Астраханской области. **Материалы и методы.** Изучалась выкопировка данных аллергологического анамнеза у 167 детей: 134 пациента с конституционально-экзогенным ожирением (медиана возраста 13 [3,9; 17] лет) и 33 пациента из контрольной группы (медиана 14 [1,5; 17] лет) из «Историй развития ребёнка» (ф.112/у) и «Контрольных карт диспансерного наблюдения» (ф.030/у). **Результаты.** Было выявлено, что у больных ожирением детей пищевая аллергия регистрируется более чем в три раза чаще (67,4 %), чем у детей без ожирения (23,0 %) ($\chi^2 = 8,151$; $p = 0,005$). **Заключение.** Наше исследование показало, что дети с ожирением имеют большую вероятность развития поливалентной (пищевой и / или медикаментозной) аллергии, которая регистрируется в три раза чаще, чем у детей с обычной массой тела.

Ключевые слова: аллергия, конституционально-экзогенное ожирение, дети

Для цитирования: Джумагазиев А. А., Отто Н. Ю., Безрукова Д. А., Сосиновская Е. В., Филипчук А. В., Шилина Н. М. Ожирение: фактор риска или следствие аллергии у детей? // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 58–65. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-58-65.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**OBESITY: A RISK FACTOR OR CONSEQUENCE
OF ALLERGIES IN CHILDREN?**

Anvar A. Dzhumagaziev, Natal'ya Y. Otto,
Dina A. Bezrukova, Ekaterina V. Sosinovskaya,
Anatoliy V. Filipchuk, Nataliya M. Shilina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract. Purpose of the article it consists of studying the incidence of allergic diseases in children with constitutional exogenous obesity living in the Astrakhan region. **Materials and methods.** During the study, allergy history data was copied from 167 children: 134 patients with constitutional exogenous obesity (median age 13 [3.9; 17] years) and 33 patients from the control group (median 14 [1.5; 17] years) from “Child Development Stories” (f.112/u) and “Dispensary Observation Control Cards” (f.030/u). **Results.** Using these methods, significant differences were identified ($\chi^2 = 8.151$; $p = 0.005$); When comparing a group of children with constitutional exogenous obesity and a control group, it was revealed that in obese children, food allergies are registered more than three times more often (67.4 %) than in children without obesity (23.0 %). **Conclusion.**

*© Джумагазиев А. А., Отто Н. Ю., Безрукова Д. А., Сосиновская Е. В., Филипчук А. В., Шилина Н. М., 2024.

Our study showed that obese children are more likely to develop multivalent (food and / or drug) allergies, which are registered three times more often than in children with normal body weight.

Key words: allergies, constitutional exogenous obesity, children

For citation: Dzhumagaziev A. A., Otto N. Y., Bezrukova D. A., Sosinovskaya E. V., Filipchuk A. V. Obesity: a risk factor or consequence of allergies in children? Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 58–65. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-58-65. (In Russ.).

Введение. Существуют разные предположения, представляющие взаимосвязь ожирения с атопическими заболеваниями, но основная теория – это повышение продукции воспалительных медиаторов, формирующих хроническое неинфекционное воспаление [1].

Ожирение ассоциировано с системным воспалением, как хроническое заболевание, для которого характерно наличие CD4 и CD8 Т-клеточной инфильтрации и модификации иммунного ответа. Это способствует развитию метаболических и иммунопатологических состояний [2]. Например, хорошо изучена роль периферических Treg и Th17 лимфоцитов, которые у пациентов с избыточной массой тела и метаболической дисфункцией демонстрируют выраженный дисбаланс. Однако в большей степени ожирение рассматривается как хроническое неинфекционное воспаление, характеризующееся изменением естественных уровней адипокинов и цитокинов [3]. Жировая ткань продуцирует огромное количество гормонов и цитокинов, регулирующих метаболизм [4, 5]. Так, гормон лептин участвует в реакциях апоптоза, пролиферации и активации Т-лимфоцитов, его общий эффект на Т-клетки памяти заключается в усилении ответов Т-h1 и подавлении ответов Т-h2 и регуляторных Т-клеток. Показано, что увеличенные уровни циркулирующего лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением связаны с неспецифическим воспалением, следствием которого является увеличение риска развития заболеваний, ассоциированных с лишним весом [6].

Выявлено, что в сыворотке крови увеличивается уровень лептина во время аллергических реакций со стороны респираторного тракта и коррелирует с их тяжестью [7]. Гормоны лептин и адипонектин обладают противоположными эффектами в отношении иммунного ответа и находятся в состоянии реципрокного взаимодействия: чем выше уровень провоспалительного лептина, тем ниже уровень адипонектина, который обладает противовоспалительными свойствами, и наоборот [8]. Активированные Т-лимфоциты способны вырабатывать остеопонтин – провоспалительный цитокин. Данный белок секретируется многими клетками, определяется в различных тканях и содержится в биологических жидкостях [9]. Уровень остеопонтина повышается в ответ на воспаление, травму [10] и коррелирует с уровнем эозинофилов [11].

Иммунный характер ассоциации между ожирением и аллергией подтверждают последние исследования в Голландии, которые продемонстрировали избыточное количество некоторых субпопуляций лимфоцитов ($V\delta^2V\gamma^9^+$ и $CD8^+$ _{TEMRO}) у детей с более высоким индексом висцерального жира, что может свидетельствовать о наличии у них хронического воспаления [12]. Несбалансированное питание, приводящее к снижению важных нутриентов (про- и пребиотиков, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, фолатов), нарушению кишечного микробиома, отвечающих за иммунную регуляцию, дефицит витамина D, ассоциированного с ожирением, а также с повышенным уровнем циркулирующих медиаторов воспаления, определяют риск развития аллергических заболеваний [13–17].

В то же время гормоны и цитокины, продуцируемые жировой тканью, способны глубоко и негативно воздействовать на физиологию эндотелия. Эндотелиальная дисфункция может усугублять аллергические проявления.

Примером может служить исследование, проведенное отечественными учеными, посвященное молекулярным и генетическим механизмам эндотелиальной дисфункции у детей с аллергической энтеропатией. Как показано в исследовании, эндотелиальная дисфункция при аллергической энтеропатии ассоциирована с молекулой оксида азота. Носительство гомозиготного аллеля CC T786C гена эндотелиальной нитроксидсинтазы повышает риски развития IgE-независимой пищевой аллергии в 8,8 раза [18]. Дело в том, что базальный уровень оксида азота, который вырабатывается непрерывно, отвечает за выполнение барьерных функций и поддержание нормального тонуса сосудов желудочно-кишечного тракта и [19], а гипо- и гиперпродукция оксида азота может играть значимую роль в каскаде разнонаправленных иммунопатологических реакций [18].

При ожирении из-за развития гипертрофии адипоцитов, приводящей к гипоксии и окислительному стрессу, происходит усиленное накопление фактора некроза опухоли, альфа источником (ФНО-а)

которого является сосудистая стенка. Именно ФНО-а способствует эндотелиальной дисфункции, стимулируя избыточное образование внутрисосудистых активных форм кислорода по отношению к которым снижается биодоступность оксида азота в мелких сосудах [4, 20].

В то же время надо учитывать и то, что пациенты с ожирением употребляют большие объемы пищи и, соответственно, чаще должны встречаться с пищевыми аллергенами: чем больше съели, тем выше риск. Особенно это касается псевдоаллергических реакций, которые зависят от объема съеденного продукта [21]. В настоящее время, базу аллергенов, разработанную Международным союзом иммунологических обществ, составляет более 400 сенсibilизаторов (<http://www.allergen.org>). Таким образом, любой пищевой продукт может быть возможной причиной аллергической реакции [22].

Учитывая данные наших наблюдений в отделении детской эндокринологии и опроса пациентов, наиболее часто употребляемыми продуктами являются каши, хлеб, выпечка, виноград, бананы, йогурты, производственные напитки (продукты, которые не требуют пережевывания пищи). К этому надо добавить, что из группы сенсibilизаторов наиболее аллергенными свойствами обладает пшеница, входящая в состав каш и хлеба. Сенсibilизаторами винограда считаются липид-транспортующие белки (LTP), эндохитиназа, тауматинподобные белки, которые сходны с некоторыми протеинами фруктов (персик, вишня, яблоня). Определенные пищевые добавки, а также красители, входящие в состав йогуртов и соков, например Е160b, биксин, норбиксин, и дающие пищевому продукту оранжевую либо желтую окраску, могут быть причинами аллергической реакции. Например, употребление в вечернее время большого количества мясных продуктов увеличивает сократительную способность кишечника и влияет на абсорбцию сенсibilизаторов [23].

Цель – изучить частоту встречаемости аллергических заболеваний у детей с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО), проживающих в Астраханской области.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 167 детей: 134 пациента с избыточной массой тела (SDS ИМТ = +1,1...+1,9) и КЭО (SDS ИМТ = +2,0...+4,0) (медиана возраста 13 [3,9; 17] лет) и 33 пациента из контрольной группы с нормальной массой тела, SDS ИМТ $\geq -1,0 \leq +1,0$ (медиана возраста 14 [1,5; 17] лет). Проводилась выкопировка данных аллергического анамнеза из «Историй развития ребёнка» (ф.112/у) и «Контрольных карт диспансерного наблюдения» (ф.030/у). В группе ожирения аллергия в анамнезе отмечена у 46 детей, в группе сравнения – у 13. Статистическая обработка выполнена с помощью программы “StatTech”. В качестве оценки значимости различий исходов использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнении частоты встречаемости аллергических заболеваний в анамнезе детей с КЭО и контрольной группы достоверных различий не установлено ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,740$), несмотря на то, что аллергические события регистрируются практически у каждого третьего ребёнка с ожирением – 34,3 % (в группе сравнения – 39,3 %). В ряду сопутствующих КЭО заболеваний аллергия занимает второе место, уступая только синдрому вегетативной дисфункции (38,0 %). Тем не менее между обследуемыми группами выявлены отличия по частоте регистрации отдельных аллергических заболеваний. Так, сравнение группы детей с КЭО и контрольной группы демонстрирует почти трехкратное преобладание у детей с ожирением пищевой аллергии (67,4 %) в отличие от группы контроля (23,0 %) ($\chi^2 = 8,151$; $p = 0,0043$). Обращает внимание тот факт, что у детей с КЭО поллиноз встречается в два раза чаще (30,4 %), чем в группе контроля (15,3 %), а бронхиальная астма выявлена у 8,7 %, тогда как в контрольной группе случаи бронхиальной астмы не зарегистрированы (табл. 1, рис. 1).

Отличием группы КЭО является наибольшее распространение поливалентной аллергии, когда у одного пациента регистрируется сенсibilизация к 2 и более аллергенам, в том числе в виде комбинации, например пищевой и медикаментозной. Так, на 46 пациентов с ожирением и аллергией в анамнезе суммарно приходится 88 сенсibilизаций уточненными и не уточненными аллергенами. Поливалентная аллергия установлена более чем у половины детей с ожирением (56,5 %). Этот показатель достоверно выше, чем в группе контроля (15,3 %) ($\chi^2 = 6,88$; $p = 0,0087$). Наиболее часто аллергическая реакция возникает на цитрусовые (12,5 %), далее по частоте регистрации следует аллергия на пыльцу цветов и растений (11,4 %), на третьем месте – аллергия на пенициллиновый ряд (9,05 %), затем на шоколад и продукты, содержащие сахар, и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС, по 4,55 %). Надо отметить, что из представленного полного перечня веществ, на которые была отмечена аллергическая реакция у детей с КЭО, девять наименований (цитрусовые, шоколад, горчица, куриное мясо, яйцо, клубника, баклажаны, персики и помидоры) – это пищевые продукты, повышающие синтез и высвобождение собственного гистамина или содержащие повышенное количество гистамина (табл. 2).

Таблица 1. Структура аллергических заболеваний и состояний в анамнезе детей с ожирением в сравнении с группой контроля (абс., %)

Table 1. Structure of allergic diseases and conditions in the history of obese children in comparison with the control group (abs., %)

Нозологическая единица	Ожирение		Контроль		χ^2	P
	n	%	n	%		
Аллергодерматит (атопический дерматит, крапивница)	7	15,2	3	23,0	0,445	0,505
Аллергический ринит, риноконъюнктивит	2	4,3	1	7,6	0,235	0,628
Бронхиальная астма	4	8,7	0	0	1,213	0,271
Поллиноз, реакция на пыль, шерсть	14	30,4	2	15,3	1,162	0,282
Пищевая аллергия (цитрусовые, клубнику, горчицу, шоколад, персики, сахар, курицу, яйца, помидоры, баклажаны)	31	67,4	3	23,0	8,151	0,0043
Медикаментозная аллергия на НПВС (парацетамол, анальгин, аспирин)	4	8,7	0	0	1,213	0,271
Медикаментозная аллергия на пенициллины	8	17,4	2	15,3	0,029	0,865
Медикаментозная аллергия на другие антибактериальные средства (гентамицин, сульфаниламиды, эритромицин, бисептол)	4	8,7	3	23,0	2,005	0,157
Медикаментозная аллергия на лидокаин, новокаин	2	4,3	1	7,6	0,235	0,628
Прочая медикаментозная аллергия: на туберкулин, аскорбиновую кислоту, поливитамины, но-шпу, папаверин, глюкозу, йод, гексорал, эреспал, гемодез, димедрол	12	26,1	2	15,3	0,640	0,424
Сумма всех установленных нозологических единиц	88	—	17	—	—	—
Моноаллергическая аллергия	20	43,5	11	84,7	6,88	0,0087
Поливалентная аллергия (аллергическая реакция на 2 и более аллергена у одного ребенка)	26	56,5	2	15,3	6,88	0,0087
Всего детей с аллергией в анамнезе	46	100,0	13	100,0	—	—

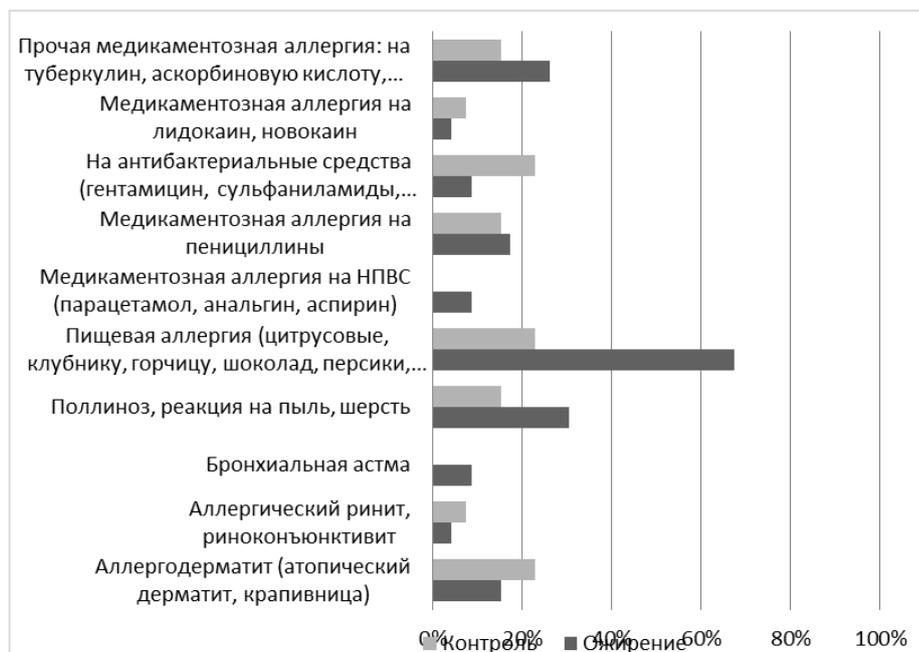


Рис. 1. Структура аллергических заболеваний в анамнезе детей с ожирением и детей без ожирения (%)
 Fig. 1. Structure of allergic diseases in the history of obese and non-obese children (%)

Таблица 2. Лекарства и пищевые продукты, вызвавшие аллергические реакции у детей с ожирением
Table 2. Medicines and foods that have caused allergic reactions in obese children

№	Наименование аллергена	Частота регистрации	%
1	Цитрусовые*	11	12,50
2	Пыльца цветов, трав	10	11,40
3	Неуточненная аллергия, как причина атопического дерматита, бронхиальной астмы	10	11,40
4	Пенициллиновый ряд (пенициллин, ампициллин, ампиокс)	8	9,08
5	Шоколад*	4	4,55
6	Продукты, содержащие сахар	4	4,55
7	НПВС (парацетамол, аспирин)	4	4,55
8	Пищевая неуточнённая аллергия	4	4,55
9	Пыль	3	3,40
10	Новокаин, лидокаин	2	2,28
11	Шерсть	2	2,28
12	Горчица*	2	2,28
13	Куриное мясо*, яйцо*	2	2,28
14	Димедрол	2	2,28
15	Но-шпа, папаверин	2	2,28
16	Клубника*	1	1,13
17	Анальгин	1	1,13
18	Аскорбиновая кислота	1	1,13
19	Бисептол	1	1,13
20	Баклажаны*	1	1,13
21	Гексорал	1	1,13
22	Гемодез	1	1,13
23	Гентамицин	1	1,13
24	Глюкоза, раствор для инъекций	1	1,13
25	Йод	1	1,13
26	Лекарства неуточнённые	1	1,13
27	Персики*	1	1,13
28	Поливитамины	1	1,13
29	Помидоры*	1	1,13
30	Сульфаниламиды	1	1,13
31	Туберкулин	1	1,13
32	Эритромицин	1	1,13
33	Эреспал	1	1,13
Всего		88	100,0

Примечание: *продукты, повышающие производство собственного гистамина или содержащие повышенное количество гистамина.

Note: *foods that increase the production of your own histamine or contain an increased amount of histamine.

Заключение. Наше исследование показало, что дети с ожирением имеют большую вероятность развития поливалентной (пищевой и / или медикаментозной) аллергии, которая регистрируется в три раза чаще, чем у детей с обычной массой тела. Выявленные связи КЭО с аллергиями у детей, по-видимому, связаны с нарушением функций иммунной системы человека при ожирении, и прежде всего с гиперпродукцией воспалительных медиаторов и развитием хронического воспаления неинфекционной природы с Th2 иммунным ответом на антигены. Итогом иммунного расстройства при ожирении, сопровождающегося нарушением регуляции в системе лептин-адипонектин [24], которое именуется сейчас как метавоспаление на фоне высококалорийного питания и малоподвижного образа жизни, является хроническое неинфекционное воспаление [25]. Ожирение и аллергию объединяет общее патогенетическое звено – неинфекционное хроническое воспаление. Остаётся открытым вопрос, является ли аллергия фактором риска или следствием ожирения. По-видимому, на вопрос, поставленный в названии статьи, скорее будет первое: ожирение у этих детей, является фактором риска развития аллергии.

Для уточнения механизмов связи ожирения с аллергией необходимы дальнейшие исследования по конкретным аллергическим заболеваниям при ожирении у детей, а также возможным механизмам взаимного влияния этих двух групп патологических состояний, имеющих в настоящее время глобальное значение.

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. Orihara K., Haraguchi A., Shibata S. Crosstalk Among Circadian Rhythm, Obesity and Allergy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 5. P. 884.
2. Croce S., Avanzini M. A., Regalbutto C., Cordaro E., Vinci F., Zuccotti G., Calcaterra V. Adipose Tissue Immunomodulation and Treg/Th 17 Imbalance in the Impaired Glucose Metabolism of Children with Obesity // *Children*. 2021. Vol. 8, no. 7. P. 554.
3. Alan R., Saltiel J., Oblefsky M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease // *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127, no. 1. P. 1–4.
4. Чусова Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении // *Международный студенческий научный вестник*. 2019. № 5. С. 2.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. М.: Литерра, 2015. 416 с. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501594.html>.
6. Hirt P. A., Castillo D. E., Yosipovitch G., Keri J. E. Skin changes in the obese patient // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 81, no. 5. P. 1037–1057.
7. Kaoru W., Maho S., Sayaka A., Koichi K., Sayaka I., Hiroyuki T., Hideaki N., Shigeto T., Takahide N., Ken O. Leptin enhances cytokine / chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor // *Allergology International*. 2019. Vol. 68, no. 3. P. 8.
8. Мигачева Н. Б., Скворцова О. В., Михайлова Е. Г., Ракчеева Д. А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021. Т. 3, № 66. С. 17–26.
9. Zeng Q., Luo X., Han M., Liu W., Li H. Leptin / Osteopontin Axis Regulated Type 2T Helper Cell Response in Allergic Rhinitis with Obesity // *eBIOMedicine*. 2018. Vol. 15, no. 8. P. 43–49.
10. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A., Ramirez B., Becerril S., Salvador J., Portincasa P., Colina I., Gomez-Ambrosi J. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 6619.
11. Yuki M., Kiyoshi H., Masahiro K., Tomoko W., Tomomi I., Toshio K., Mikiko O., Kota K., Atsushi O., Daiju S., Yoshitaka O., Toshinori N. Amphiregulin – Producing Pathogenic Memory T Helper 2 Cells Instruct Eosinophils to Secrete Osteopontin and Facilitate Airway Fibrosis // *Immunity*. 2018. Vol. 49, no. 1. P. 134–150.
12. Looman K. I. M., Santos S., Moll H. A., Leijten C. W. E., Grosserichter-Wagener C., Voortman T., Jaddoe V. W., van Zelm M. C., Kiefte-de Jong J. C. Childhood adiposity associated with expanded effector memory CD8⁺ and Vδ2⁺Vγ9⁺ T cells // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. Vol. 106, no. 10. P. 3923–3935.
13. Mailhot G., White J. H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 5. P. 1233.
14. Vuillermin P. J., Ponsonby A. L., Kemp A. S., Allen K. J. Potential links between the emerging risk factors for food allergy and vitamin D status // *Clinical & Experimental Allergy*. 2013. Vol. 43, no. 6. P. 599–607.
15. Cassim R., Russell M. A., Lodge C. J., Lowe A. J., Koplin J. J., Dharmage S. C. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review // *Allergy*. 2015. Vol. 70, no. 4. P. 339–354.
16. Li H., Wu G., Zhao L., Zhang M. Suppressed inflammation in obese children induced by a high-fiber diet is associated with the attenuation of gut microbial virulence factor genes // *Virulence*. 2021. Vol. 12, no. 1. P. 1754–1770.
17. Reyman M., Verrijn Stuart A. A., van Summeren M., Rakhshandehroo M., Nuboer R., de Boe F. K., van den Ham H. J., Kalkhoven E., Prakken B., Schipper H. S. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity // *International Journal of Obesity*. 2014. Vol. 38, no. 1. P. 46–52.
18. Шуматова Т. А., Приходченко Н. Г., Зернова Е. С. Молекулярные и генетические механизмы эндотелиальной дисфункции у детей с аллергической энтеропатией // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019. Т. 4, № 32. С. 5.
19. Mattila J. T., Thomas A. C. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 9, no. 5. P. 478.

20. Viridis A., Duranti E., Rossi C., Dell’Agnello U., Santini E., Anselmino M., Chiarugi M., Taddei S., Solini A. Tumour necrosis factor- α participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36, no. 13. P. 784–794.
21. Лусс Л. В., Сидорович О. И., Успенская К. С. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии: научное издание // *Лечащий врач*. 2007. № 4. С. 16–20.
22. Ревякина В. А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89, № 4. С. 186–192.
23. Matricardi P. M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H. J. et al. EAACI Molecular Allergology User’s Guide // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 27, no. S23. P. 1–250.
24. Fang X., Henaomejia J., Henrickson S. E. Obesity and immune status in children // *Current Opinion in Pediatrics*. 2020. Vol. 32, no. 6. P. 805–815.
25. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection // *Immunity*. 2019. Vol. 51, no. 5. P. 794–811.

References

- Orihara K., Haraguchi A., Shibata S. Crosstalk Among Circadian Rhythm, Obesity and Allergy. *Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5): 884.
- Croce S., Avanzini M. A., Regalbuto C., Cordaro E., Vinci F., Zuccotti G., Calcaterra V. Adipose Tissue Immunomodulation and Treg. Th17 Imbalance in the Impaired Glucose Metabolism of Children with Obesity. *Children*. 2021; 8(7): 554.
- Alan R., Saltiel J., Olefsky M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017; 127(1): 1–4.
- Chusova N. A. The role of endothelial dysfunction in obesity. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin*. 2019; 5: 2. (In Russ.).
- Dedov I. I., Melnichenko G. A., Fadeev V. V. *Endokrinologiya = Endocrinology*. Moscow: Litterra; 2015. 416 p. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501594.html>. (In Russ.).
- Hirt P. A., Castillo D. E., Yosipovitch G., Keri J. E. Skin changes in the obese patient. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81(5): 1037–1057.
- Kaoru W., Maho S., Sayaka A., Koichi K., Sayaka I., Hiroyuki T., Hideaki N., Shigeto T., Takahide N., Ken O. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergology International*. 2019; 68(3): 8.
- Migacheva N. B., Skvortsova O. V., Mikhailova E. G., Rakcheeva D. A. Allergies and obesity in children: is there a connection? *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and immunology in pediatrics*. 2021; 3(66): 17–26. (In Russ.).
- Zeng Q., Luo X., Han M., Liu W., Li H. Leptin / Osteopontin Axis Regulated Type 2T Helper Cell Response in Allergic Rhinitis with Obesity. *Biomedicine*. 2018; 15(8): 43–49.
- Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A., Ramirez B., Becerril S., Salvador J., Portincasa P., Colina I., Gomez-Ambrosi J. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidation stress in the metabolic syndrome. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 6619.
- Yuki M., Kiyoshi H., Masahiro K., Tomoko W., Tomomi I., Toshio K., Mikiko O., Kota K., Atsushi O., Daiju S., Yoshitaka O., Toshinori N. Amphiregulin – Producing Pathogenic Memory T Helper 2 Cells Instruct Eosinophils to Secrete Osteopontin and Facilitate Airway Fibrosis. *Immunity*. 2018; 49(1): 134–150.
- Looman K. I. M., Santos S., Moll H. A., Leijten C. W. E., Grosserichter-Wagener C., Voortman T., Jaddoe V. W., van Zelm M. C., Kiefte-de Jong J. C. Childhood adiposity associated with expanded effector memory CD8⁺ and V δ 2⁺V γ 9⁺ T cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106(10): 3923–3935.
- Mailhot G., White J. H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1233.
- Vuillermin P. J., Ponsonby A. L., Kemp A. S., Allen K. J. Potential links between the emerging risk factors for food allergy and vitamin D status. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013; 43(6): 599–607.
- Cassim R., Russell M. A., Lodge C. J., Lowe A. J., Koplin J. J., Dharmage S. C. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*. 2015; 70(4): 339–354.
- Li H., Wu G., Zhao L., Zhang M. Suppressed inflammation in obese children induced by a high-fiber diet is associated with the attenuation of gut microbial virulence factor genes. *Virulence*. 2021; 12(1): 1754–1770.
- Reyman M., Verrijn Stuart A. A., van Summeren M., Rakhshandehroo M., Nuboer R., de Boe F. K., van den Ham H. J., Kalkhoven E., Prakken B., Schipper H. S. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *International Journal of Obesity*. 2014; 38(1): 46–52.
- Shumatova T. A., Prikhodchenko N. G., Zernova E. S. Molecular and genetic mechanisms of endothelial dysfunction in children with allergic enteropathy. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2019; 4(32): 5. (In Russ.).
- Mattila J. T., Thomas A. C. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Frontiers in Immunology*. 2014; 9(5): 478.

20. Viridis A., Duranti E., Rossi C., Dell’Agnello U., Santini E., Anselmino M., Chiarugi M., Taddei S., Solini A. Tumor necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *European Heart Journal*. 2015; 36(13): 784–794.
21. Luss L. V., Sidorovich O. I., Uspenskaya K. S. Food allergy and food intolerance: principles of diagnosis and therapy: scientific publication. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2007; 4: 16–20. (In Russ.).
22. Revyakina V. A. The problem of food allergies at the present stage. *Voprosy pitaniya = Nutrition issues*. 2020; 89(4): 186–192. (In Russ.).
23. Matricardi P. M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H. J., et al. EAACI Molecular Allergology User’s Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27(S23): 1–250.
24. Fang X., Henaо-Mejia J., Henrickson S. E. Obesity and immune status in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2020; 32(6): 805–815.
25. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019; 51(5): 794–811.

Информация об авторах

А. А. Джумагазиев, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: anver_d@mail.ru.

Н. Ю. Отто, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: natalia.otto@yandex.ru.

Д. А. Безрукова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Е. В. Сосиновская, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kati_mayu@mail.ru.

А. В. Филипчук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: filipchuk777797@yandex.ru.

Н. М. Шилина, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия, e-mail: n_shilina@ion.ru.

Information about the authors

A. A. Dzhumagaziev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: anver_d@mail.ru.

N. Y. Otto, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: natalia.otto@yandex.ru.

D. A. Bezrukova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

E. V. Sosinovskaya, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kati_mayu@mail.ru.

A. V. Filipchuk, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: filipchuk777797@yandex.ru.

N. M. Shilina, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia, e-mail: n_shilina@ion.ru.*

* Статья поступила в редакцию 02.10.2023; одобрена после рецензирования 24.01.2024; принята к публикации 31.01.2024.

The article was submitted 02.10.2023; approved after reviewing 24.01.2024; accepted for publication 31.01.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.36

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-66-75

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЕМ АКТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ МАССЫ
И ОСЛОЖНЕНИЯМИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ –
АСЦИТОМ И ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

*Юрий Олегович Жариков¹, Роман Вячеславович Масленников¹,
Татьяна Сергеевна Жарикова^{1,2}, Аида Нурмагомедовна Гаджихмедова¹,
Алия Махмудовна Алиева¹, Владимир Николаевич Николенко^{1,2},
Владимир Трофимович Ивашкин¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация. Изменения компонентного состава тела, в частности саркопения и саркопеническое ожирение, являются осложнениями цирроза печени, связанными с неблагоприятными исходами. Подбор диеты и физические нагрузки в течение не менее 8 недель позволяют получить лучшие результаты в ведении пациентов с циррозом печени. Коррелятом двигательной активности при биоимпедансном анализе выступает доля активной клеточной массы (АКМ) в тощей массе тела (ТМТ) человека. **Цель исследования.** Оценить взаимосвязи между показателем АКМ и тяжестью течения асцита и печеночной энцефалопатии (ПЭ) при циррозе печени. **Материалы и методы.** Обследовано 46 пациентов с циррозом печени. Компонентный состав тела определяли при помощи прибора АВС-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия). Оценка асцита была проведена во время клинического осмотра, а также по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Диагностика ПЭ включала в себя тест на быстроту познавательной реакции: «Тест связи чисел». **Результаты.** Выявлена достоверная связь доли активной клеточной массы со степенью тяжести асцита ($r = -0,312$, $p\text{-value} = 0,034$), указывая на то, что снижение активной клеточной массы является прогностически неблагоприятным фактором для прогрессирования асцита у пациентов с циррозом печени. Корреляционный анализ показал наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между параметрами доли активной клеточной массы в тощей массе тела (%) и степенью тяжести печеночной энцефалопатии: $r = -0,229$ ($p\text{-value} = 0,125$), что требует проведения дальнейших исследований по изучению взаимосвязи между значениями активной клеточной массы и печеночной энцефалопатией. **Заключение.** Обнаружены клинически значимые взаимосвязи между активной клеточной массой и тяжестью течения осложнений цирроза печени. Определение показателей компонентного состава тела, в частности абсолютного и относительного показателя активной клеточной массы, у пациентов с циррозом печени может иметь практическое применение при составлении перспективных математических моделей прогноза.

Ключевые слова: цирроз печени, биоимпедансный анализ, активная клеточная масса, асцит, печеночная энцефалопатия

Для цитирования: Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Жарикова Т. С., Гаджихмедова А. Н., Алиева А. М., Николенко В. Н., Ивашкин В. Т. Взаимосвязь между показателем активной клеточной массы и осложнениями цирроза печени: асцитом и печеночной энцефалопатией // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 66–75. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-66-75.

* © Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Жарикова Т. С., Гаджихмедова А. Н., Алиева А. М., Николенко В. Н., Ивашкин В. Т., 2024.

Original article

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ACTIVE CELL MASS INDEX
AND COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS –
ASCITES AND HEPATIC ENCEPHALOPATHY**

Yuriy O. Zharikov¹, Roman V. Maslennikov¹,
Tat'yana S. Zharikova^{1,2}, Aida N. Gadziakhmedova¹,
Aliya M. Alieva¹, Vladimir N. Nikolenko^{1,2},
Vladimir T. Ivashkin¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Changes in body composition, in particular sarcopenia and sarcopenic obesity, are complications of liver cirrhosis affected by unfavorable parent substances. The selection of diet and exercise for at least 8 weeks allows you to get the best results when taken by patients with cirrhosis of the liver. The correlate of motor activity in the bioimpedance analysis of the active fraction of the active cell mass in the lean mass of the human body. **Aim of the study.** To assess the relationship between increased cell mass and the severity of ascites and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. **Material and methods.** 46 patients with liver cirrhosis were examined. The component composition of the body is felt with the help of ABC-01 "Medass" devices (STC Medass, Russia). Ascites was assessed during the clinical examination, as well as the results of the examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space. Diagnosis of hepatic encephalopathy impact test on the speed of cognitive reaction: "Number connection test". **Results.** A significant relationship was found between the proportion of active cell mass and the severity of ascites ($r = -0.312$, p -value = 0.034), indicating that a decrease in active cell mass is a prognostically unfavorable disease for the progression of ascites in patients with liver cirrhosis. Correlation analysis showed the presence of a negative correlation average strength between the values of the share of AKM in TMT and high body weight of PE: $r = -0.229$ (p value = 0.125), which requires research on studies between the values of the relationship between active cell mass and body weight. hepatic encephalopathy. **Conclusion.** Sensitive relationships have been found between active cell mass and the severity of liver cirrhosis. Determination of body composition products, in particular the absolute and relative indicators of active cell mass, in patients with liver cirrhosis can be of practical use in compiling promising mathematical models of prognosis.

Key words: liver cirrhosis, bioimpedance, active cell mass, ascites, hepatic encephalopathy

For citation: Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Zharikova T. S., Gadziakhmedova A. N., Aliyeva A. M., Nikolenko V. N., Ivashkin V. T. The relationship between the active cell mass index and complications of liver cirrhosis: ascites and hepatic encephalopathy. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 66–75. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-66-75. (In Russ.).

Введение. Прогрессирующие заболевания печени представляют собой сложную и серьезную проблему со здоровьем, от которой страдают более 1,5 млрд человек во всем мире [1, 2]. Основными причинами развития данных заболеваний в развитых странах являются инфицирование вирусами гепатита, злоупотребление алкогольсодержащими напитками и неалкогольные хронические воспалительные заболевания печени [3]. Цирроз печени (ЦП) вызывает множество осложнений, наиболее распространенными из которых являются асцит и печеночная энцефалопатия (ПЭ), саркопения и саркопеническое ожирение, требующие как своевременных диагностических, так и лечебных мероприятий [4–6]. Изменения компонентного состава тела, в частности саркопения и саркопеническое ожирение, являются одновременно как осложнением, так и фоновым состоянием цирроза печени, связанным с неблагоприятным исходом заболевания [7].

Асцит – это скопление свободной жидкости в брюшной полости, которое является признаком декомпенсации функции печени (часто первым признаком) и выявляется примерно у 20 % пациентов с ЦП [8, 9]. Два ключевых фактора, участвующих в патогенезе формирования асцита, – это портальная гипертензия и нарушение водно-электролитного баланса. При выявлении асцита у пациентов на кор-

рекцию данных факторов главным образом направлена терапия [10]. Однако ежегодно у 10 % пациентов с асцитом развивается рефрактерный асцит (РА), который является невосприимчивым к медикаментозному лечению, что существенно осложняет ведение данных пациентов и ухудшает исход заболевания [5]. Показатель двухлетней летальности при развитии РА находится на уровне 65 % [11].

Особого внимания требует и такое осложнение цирроза, как ПЭ, которая охватывает широкий спектр когнитивных, психомоторных и психических расстройств. Появление и прогрессирование ПЭ при ЦП ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и для качества жизни пациентов, и для показателя выживаемости, что определяет приоритетность трансплантации печени у таких больных [6].

Изучение факторов, ассоциированных с возникновением осложнений ЦП и определяющих прогноз заболевания, имеет важное значение для эффективного ведения заболевания. Такими факторами могут являться изменения компонентного состава тела пациентов, например, изменения активной клеточной массы (АКМ), которая отражает содержание в организме метаболически-активных тканей [12]. АКМ включает в себя мышечную и нервную ткань, паренхиматозные органы, то есть физиологически активные структуры организма, которые состоят в большей степени из белка [13]. Одним из наиболее точных и быстрых методов оценки компонентного состава тела, в том числе АКМ, является биоимпедансный анализ (БИА) [12].

Цель исследования: оценить взаимосвязи между показателем активной клеточной массы и тяжестью течения асцита и печеночной энцефалопатии при циррозе печени.

Материалы и методы исследования. Проведено продольное ретроспективное исследование, включавшее анализ данных за период с 02.2020 по 12.2022 гг.

Были отобраны пациенты, проходившие лечение в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета.

Критериями для включения пациентов в исследование являлись: подтвержденный диагноз ЦП, возраст от 18 до 70 лет. Критериями для исключения стали: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, а также любые острые заболевания или состояния, обострение сопутствующих заболеваний, диагностированные во время исследования. Согласно вышеуказанным критериям, были обследованы 46 пациентов (18 мужчин и 28 женщин).

Антропометрическое обследование проводили по методологическим требованиям с оценкой компонентного состава тела пациентов при помощи прибора ABC-01 «Медасс» (НТЦ «Медасс», Россия) [6].

Оценка асцита по международным критериям была проведена во время клинического осмотра, а также по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Для диагностики ПЭ у пациентов использовали тест на быстроту познавательной реакции «Тест связи чисел».

Данные представлены в виде медиан (Me) и межквартильных интервалов (IQR; 25–75 %). Для оценки связи между переменными был применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия между непрерывными переменными определяли при помощи критерия Манна – Уитни. Для статистического анализа использовали “STATISTICA 10” (“StatSoft”, США). P-value < 0,05 считался статистически значимым.

Было получено положительное заключение локального комитета по биоэтике (протокол ЛЭК № 04-21 от 18.02.2020 г.).

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных мужчин и женщин составил 43,5 лет [39,00–51,25] и 58,5 лет [51,25–65,25], соответственно. Была проведена оценка АКМ, а также доли АКМ в тощей массе тела (ТМТ). Медиана показателя АКМ у мужчин была равна 26,2 кг [21,2–39,5], у женщин – 24,7 кг [19,7–34,2]. Доля АКМ в ТМТ (%) у мужчин и женщин составила 52,5 % [48,15–54,83] и 49,05 % [44,8–54,23], соответственно (рис. 1).

Распространенность асцита среди обследованных мужчин и женщин представлена на рисунках 2, 3.

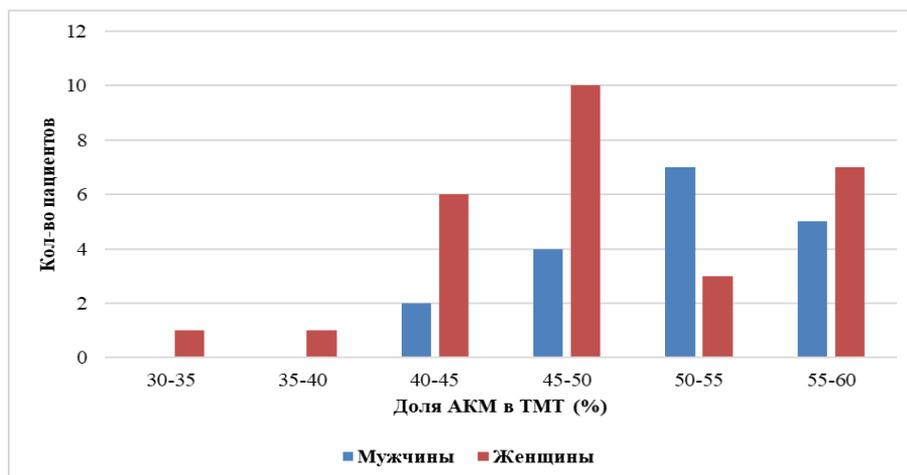


Рис. 1. Доля АКМ в ТМТ (%)
Fig. 1. The proportion of active cell mass in lean body mass (%)

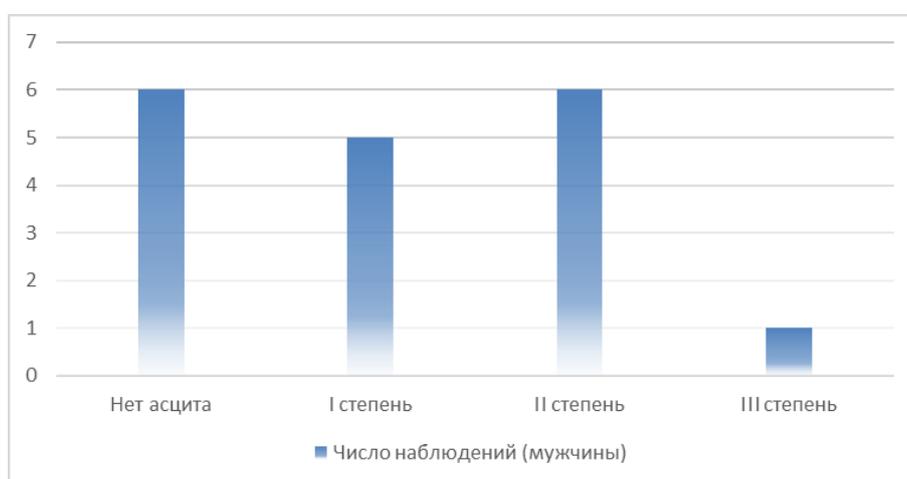


Рис. 2. Количество случаев асцита среди мужчин в абсолютных значениях
Fig. 2. The number of cases of ascites among men in absolute terms

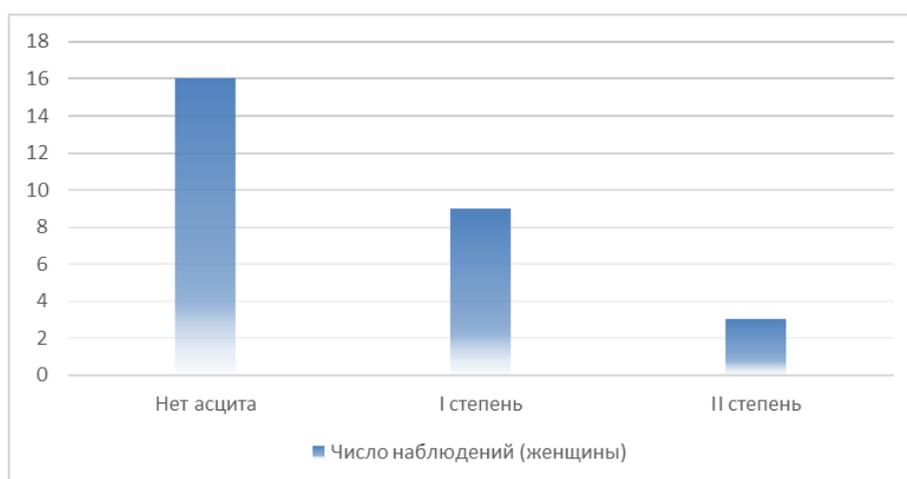


Рис. 3. Количество случаев асцита среди женщин в абсолютных значениях
Fig. 3. The number of cases of ascites among women in absolute terms

В результате корреляционного анализа между долей АКМ в ТМТ и тяжестью асцита была определена достоверная отрицательная корреляция средней силы связи: $r = -0,312$, $p\text{-value} = 0,034$ (рис. 4).

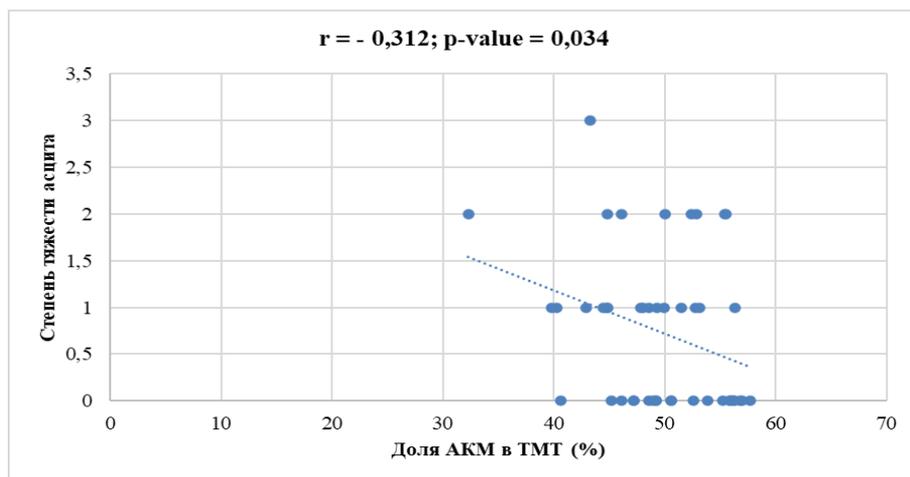


Рис. 4. Корреляция доли АКМ в ТМТ (%) и степени тяжести асцита
Fig. 4. Correlation of the proportion of active cell mass in lean body mass (%) and the severity of ascites

Также была проведена оценка распространенности ПЭ среди пациентов с ЦП, результаты которой отражены на рисунках 5, 6.

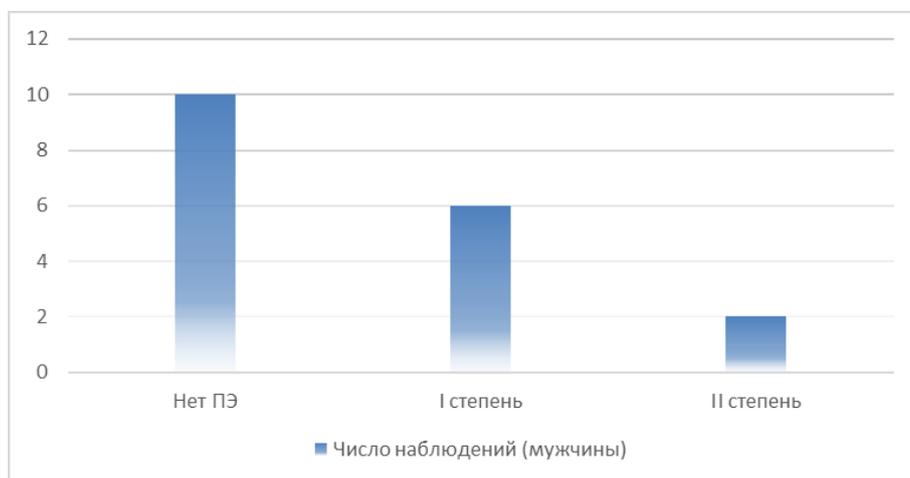


Рис. 5. Распространенность ПЭ среди мужчин (абсолютное число наблюдений)
Fig. 5. Prevalence of hepatic encephalopathy among men (absolute number of cases)

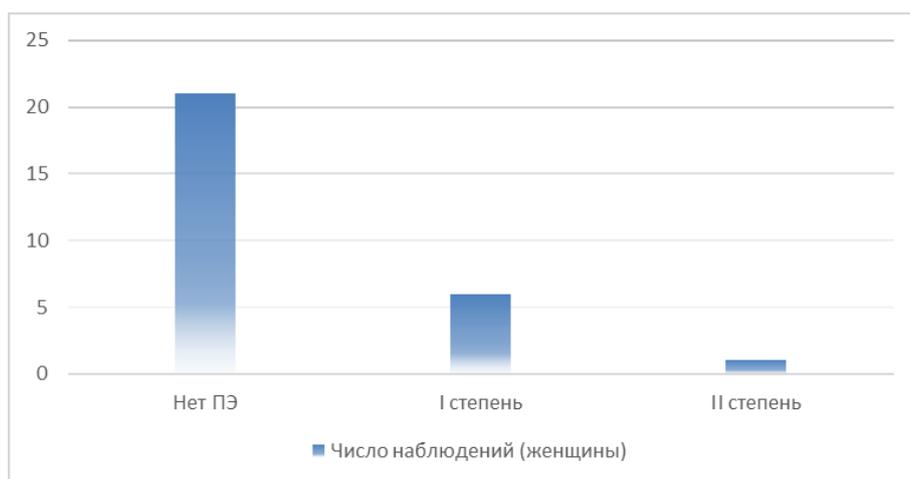


Рис. 6. Распространенность ПЭ среди женщин (абсолютное число наблюдений)
Fig. 6. Prevalence of hepatic encephalopathy among women (absolute number of cases)

Корреляционный анализ показал тенденцию к отрицательной корреляционной связи средней силы между параметрами доли АКМ в ТМТ и степенью тяжести ПЭ: $r = -0,229$, однако $p\text{-value} = 0,125$, что не соответствовало критериям статистической значимости результата (рис. 7). Причиной низкой статистической значимости может служить низкая репрезентативность выборки для изучаемых параметров вследствие недостаточного количества данных и наблюдений.

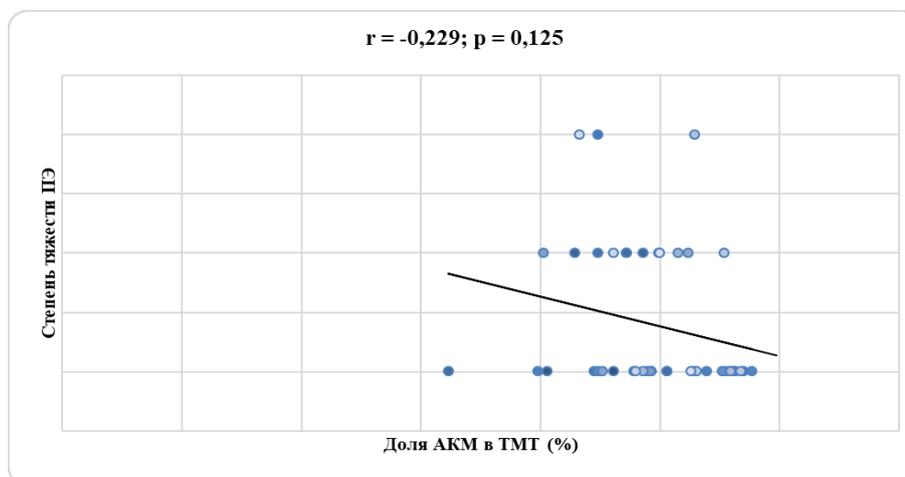


Рис. 7. Корреляция доли АКМ в ТМТ (%) и степени тяжести ПЭ
Fig. 7. Correlation of the proportion of active cell mass in lean body mass (%) and the severity of hepatic encephalopathy

Прогрессирующие заболевания печени представляют собой серьезную проблему, от этого страдает более 1,5 млрд человек во всем мире [1]. Кроме того, прогрессирующее течение фиброза печени ведет к развитию цирротических изменений органа, что, по данным статистики, ежегодно служит причиной более 1,4 млн летальных исходов в мире [14].

Сегодня существуют две ключевые проблемы, связанные с составом тела у людей с циррозом печени. Во-первых, саркопения – это состояние, характеризующееся значительным истощением скелетных мышц в сочетании с низкой мышечной силой и/или физической работоспособностью [15]. Саркопения ассоциирована с нарушением метаболизма белка по причине снижения белково-синтетической функции печени у пациентов с ЦП [16, 17]. Второй проблемой для статуса пациентов с ЦП при прогрессировании болезни является повышенный индекс массы тела. Коморбидная саркопения с ожирением, при которой низкая мышечная масса может быть замаскирована из-за избыточного содержания жировой ткани в организме, увеличивает риск печеночной декомпенсации и смерти у пациентов с циррозом [7, 18, 19].

Изучение факторов, ассоциированных с прогрессированием осложнений ЦП и определяющих прогноз заболевания, имеет важное значение для эффективного ведения заболевания. Пониженное значение активной клеточной массы свидетельствует о дефиците белковой компоненты питания, что может быть вызвано как общим недостатком белка в рационе, так и индивидуальными особенностями усвоения отдельных видов белкового питания [12]. Контроль значений АКМ помогает выявить белковую недостаточность у вегетарианцев, вызванную низкобелковой диетой или нарушениями синтеза белка при питании растительной пищей. Доля активной клеточной массы в тощей массе служит коррелятом двигательной активности. Низкие значения в процентном отношении АКМ у здоровых людей принято связывать с гиподинамией [12].

Величина процентной доли АКМ используется как коррелят двигательной активности, а при значениях ниже среднего – выраженности гиподинамии [20]. При компенсированном ЦП физические упражнения резко повышают порталное давление, но в долгосрочной перспективе доказано, что они безопасны и, вероятно, полезны [21].

В нашем исследовании была выявлена достоверная связь доли АКМ со степенью тяжести асцита у пациентов с ЦП ($r = -0,312$, $p\text{-value} = 0,034$). В целом асцит был диагностирован более чем у половины пациентов, а ПЭ – у трети пациентов, при этом чаще такие осложнения выявлялись среди женщин. Поскольку при изучении связи между АКМ и ПЭ был получен статистически незначимый уровень $p\text{-value} (> 0,05)$ в виду малого количества наблюдений, требуются дополнительные исследования этой корреляционной связи с большим количеством наблюдений.

Таким образом, при помощи анализа АКМ можно оценивать физический потенциал пациентов с ЦП, что может быть востребовано для профилактики и стабилизации процессов снижения мышечной массы и прогрессирования саркопении, а также позволит прогнозировать риски нарастания тяжести таких осложнений, как асцит и ПЭ. Включение показателей компонентного состава тела в перспективные прогностические модели может усовершенствовать подходы к определению прогноза у пациентов с ЦП, особенно на стадии компенсации заболевания.

Выводы. Анализ изменений показателя активной клеточной массы позволил выявить клинически значимые взаимосвязи между этим параметром и тяжестью течения осложнений цирроза печени. Определена тенденция, которая отражает тот факт, что снижение активной клеточной массы является прогностически неблагоприятным фактором для прогрессирования течения асцита у пациентов с циррозом печени. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению взаимосвязи между значениями активной клеточной массы и печеночной энцефалопатией.

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. Moon A. M., Singal A. G., Tapper E. B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. Vol. 18, no. 12. P. 2650–2666.
2. Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world // *Journal of hepatology*. 2019. Vol. 70, no. 1. P. 151–171.
3. Kiseleva Y. V., Maslennikov R. V., Gadziakhmedova A. N., Zharikova T. S., Kalinin D. V., Zharikov Y. O. Clostridioides difficile infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease-current status // *World Journal of Hepatology*. 2023. Vol. 15, no. 2. P. 208–215.
4. Premkumar M., Anand A. C. Overview of complications in cirrhosis // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022. Vol. 12, no. 4. P. 1150–1174.
5. Neong S. F., Adebayo D., Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 13, no. 4. P. 293–305.
6. Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology // *Drugs*. 2019. Vol. 79, no. 1. P. 17–21.
7. Johnston H. E., Takefala T. G., Kelly J. T., Keating S. E., Coombes J. S., Macdonald G. A., Hickman I. J., Mayr H. L. The Effect of Diet and Exercise Interventions on Body Composition in Liver Cirrhosis: A Systematic Review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, no. 16. P. 3365.
8. Benmassaoud A., Freeman S. C., Roccarina D., Plaz Torres M. C., Sutton A. J., Cooper N. J., Prat L. I., Cowlin M., Milne E. J., Hawkins N., Davidson B. R., Pavlov C. S., Thorburn D., Tsochatzis E., Gurusamy K. S. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. no. 1. CD013123.
9. D'Amico G., Pasta L., Morabito A., D'Amico M., Caltagirone M., Malizia G., Tinè F., Giannuoli G., Traina M., Vizzini G., Politi F., Luca A., Virdone R., Licata A., Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014. Vol. 39, no. 10. P. 1180–1193.
10. Aithal G. P., Palaniyappan N., China L., Härmälä S., Macken L., Ryan J. M., Wilkes E. A., Moore K., Leithead J. A., Hayes P. C., O'Brien A. J., Verma S. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis // *Gut*. 2021. Vol. 70, no. 1. P. 9–29.
11. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M., Pasta L., Malizia G., Rebora P., Valsecchi M. G. Clinical states of cirrhosis and competing risks // *Journal of hepatology*. 2018. Vol. 68, no. 3. P. 563–576.
12. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.

13. Гирш Я. В., Герасимчик О. А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 2. С. 121–132.
14. Киселева Я. В., Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Павлов Ч. С., Николенко В. Н. Молекулярные аспекты прогрессирования фиброза печени алкогольной этиологии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 2. С. 288–293.
15. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F. C., Michel J. P., Rolland Y., Schneider S. M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age and ageing*. 2010. Vol. 39, no. 4. P. 412–423.
16. Laube R., Wang H., Park L., Heyman J. K., Vidot H., Majumdar A., Strasser S. I., McCaughan G. W., Liu K. Frailty in advanced liver disease // *Liver International*. 2018. Vol. 38, no. 12. P. 2117–2128.
17. Михайлова С. В., Кузмичев Ю. Г., Красникова Л. И., Хрычева Т. В., Сабурцев С. А., Крылов В. Н., Ошевенский Л. В. Физиологические особенности адаптивных реакций организма // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018. № 3. С. 24–38.
18. Berzigotti A., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N. D., Burroughs A. K., Morrilas R., Escorsell A., Garcia-Pagan J. C., Patch D., Matloff D. S., Groszmann R. J. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis // *Hepatology*. 2011. Vol. 54, no. 2. P. 555–561.
19. Montano-Loza A. J., Angulo P., Meza-Junco J., Prado C. M. M., Sawyer M. B., Beaumont C., Esfandiari N., Ma M., Baracos V. E. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016. Vol. 7, no. 2. P. 126–135.
20. Николаев В. Т. Особенности тренировочного процесса девушек в силовом фитнесе на основе биоимпедансометрии // Физическое воспитание и студенческий спорт глазами студентов / под ред. Р. А. Юсупова, Б. А. Акишина. Казань: Казанский государственный технический университет им. А. Н. Туполева, 2018. С. 382–386.
21. Berzigotti A., Saran U., Dufour J. F. Physical activity and liver diseases // *Hepatology*. 2016. Vol. 63, no. 3. P. 1026–1040.

References

1. Moon A. M., Singal A. G., Tapper E. B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 18(12): 2650–2666.
2. Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*. 2019; 70(1): 151–171.
3. Kiseleva Y. V., Maslennikov R. V., Gadziakhmedova A. N., Zharikova T. S., Kalinin D. V., Zharikov Y. O. Clostridioides difficile infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease-current status. *World Journal of Hepatology*. 2023; 15(2): 208–215.
4. Premkumar M., Anand A. C. Overview of complications in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022; 12(4): 1150–1174.
5. Neong S. F., Adebayo D., Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 13(4): 293–305.
6. Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology. *Drugs*. 2019; 79(1): 17–21.
7. Johnston H. E., Takefala T. G., Kelly J. T., Keating S. E., Coombes J. S., Macdonald G. A., Hickman I. J., Mayr H. L. The Effect of Diet and Exercise Interventions on Body Composition in Liver Cirrhosis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022; 14(16): 3365.
8. Benmassaoud A., Freeman S. C., Roccarina D., Plaz Torres M. C., Sutton A. J., Cooper N. J., Prat L. I., Cowlin M., Milne E. J., Hawkins N., Davidson B. R., Pavlov C. S., Thorburn D., Tsochatzis E., Gurusamy K. S. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 1: CD013123.
9. D'Amico G., Pasta L., Morabito A., D'Amico M., Caltagirone M., Malizia G., Tinè F., Giannuli G., Traina M., Vizzini G., Politi F., Luca A., Virdone R., Licata A., Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014; 39(10): 1180–1193.
10. Aithal G. P., Palaniyappan N., China L., Härmälä S., Macken L., Ryan J. M., Wilkes E. A., Moore K., Leithead J. A., Hayes P. C., O'Brien A. J., Verma S. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021; 70(1): 9–29.
11. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M., Pasta L., Malizia G., Rebora P., Valsecchi M. G. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*. 2018; 68(3): 563–576.
12. Nikolaev D. V., Smirnov A. V., Bobrinskaya I. G., Rudnev S. G. Bioimpedansnyy analiz sostava tela cheloveka = Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka; 2009: 392 p. (In Russ.).
13. Girsh Ya. V., Gerasimchik O. A. The role and place of bioimpedance analysis in assessing the body composition of children and adolescents with different body weights. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(2): 121–132. (In Russ.).

14. Kiseleva Ya. V., Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Pavlov Ch. S., Nikolenko V. N. Molecular aspects of the progression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020; 15(2): 288–293. (In Russ.).
15. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F. C., Michel J. P., Rolland Y., Schneider S. M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010; 39(4): 412–423.
16. Laube R., Wang H., Park L., Heyman J. K., Vidot H., Majumdar A., Strasser S. I., McCaughan G. W., Liu K. Frailty in advanced liver disease. *Liver International*. 2018; 38(12): 2117–2128.
17. Mikhaylova S. V., Kuzmichev Yu. G., Krasnikova L. I., Khrycheva T. V., Saburtsev S. A., Krylov V. N., Oshevskiy L. V. Physiological features of adaptive reactions of the body. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2018; 3: 24–38. (In Russ.).
18. Berzigotti A., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N. D., Burroughs A. K., Morrilas R., Escorsell A., Garcia-Pagan J. C., Patch D., Matloff D. S., Groszmann R. J. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 54(2): 555–561.
19. Montano-Loza A. J., Angulo P., Meza-Junco J., Prado C. M. M., Sawyer M. B., Beaumont C., Esfandiari N., Ma M., Baracos V. E. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *Journal Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7(2): 126–135.
20. Nikolaev V. T. Features of the training process of girls in strength fitness based on bioimpedance. *Fizicheskoe vospitanie i studencheskiy sport glazami studentov = Physical education and student sports through the eyes of students*. Ed. by R. A. Yusupov, B. A. Akishin. Kazan: Kazan State Technical University named after A. N. Tupolev; 2018: 382–386. (In Russ.).
21. Berzigotti A., Saran U., Dufour J. F. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016; 63(3): 1026–1040.

Информация об авторах

Ю. О. Жариков, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: dr_zharikov@mail.ru.

Р. В. Маслеников, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: mmmm00@yandex.ru.

Т. С. Жарикова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: dr_zharikova@mail.ru.

А. Н. Гаджахмедова, студентка, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: ai.kidman@mail.ru.

А. М. Алиева, врач-гастроэнтеролог кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: aliya1993@mail.ru.

В. Н. Николенько, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru.

В. Т. Ивашкин, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru.

Information about the authors

Yu. O. Zharikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Institute of clinical medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: dr_zharikov@mail.ru.

R. V. Maslennikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Institute of the clinical medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: mmmm00@yandex.ru.

T. S. Zharikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Associate Professor of the Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: dr_zharikova@mail.ru.

A. N. Gadzhiakhmedova, student, Institute of clinical medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ai.kidman@mail.ru.

A. M. Aliyeva, Gastroenterologist of the Department, Institute of clinical medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: aliya1993@mail.ru.

V. N. Nikolenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Institute of clinical medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Head of the Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru.

V. T. Ivashkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Academician of the Russian Academy of Sciences, Institute of clinical medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru.*

* Статья поступила в редакцию 09.06.2023; одобрена после рецензирования 24.01.2024; принята к публикации 31.01.2024.

The article was submitted 09.06.2023; approved after reviewing 24.01.2024; accepted for publication 31.01.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-001.17-089.844-089.843

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-76-84

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ ГОТОВНОСТИ
ОЖГОВОЙ РАНЫ К АУТОДЕРМОПЛАСТИКЕ**

***Виктор Ардоваздович Зурнаджьянц¹, Элдар Абдурагимович Кчибеков¹,
Разин Мирзекеримович Рагимов², Катерина Юрьевна Мельникова¹**

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

Аннотация. Ведущим принципом лечения обожженных больных является проведение свободной аутодермопластики расщепленными аутодермотрансплантатами. Главный критерий успешно проведенной пластической операции – процент приживления кожных лоскутов. Вопросы готовности ожоговых ран к проведению подобных оперативных вмешательств продолжают изучаться и остаются в настоящее время открытыми. Известно, что степень готовности ожоговых ран к проведению кожной пластики зависит от многих факторов, среди которых немаловажную роль играет состояние микробной флоры и уровень бактериальной обсемененности раневой поверхности как один из главных критериев поддержания воспаления в ране. Широкое применение нашла методика цитологического исследования отпечатков с ожоговых ран, что связано с особенностями патоморфологических процессов в ранах при ожоговой травме. Большое значение придается изучению состояния микроциркуляции в ране с помощью применения лазерной доплеровской флуометрии с определением перфузии и репаративной способности грануляционной ткани ожоговой раны. Однако, помимо местных критериев, необходимо учитывать общее состояние организма в целом и состояние его иммунной системы в частности. Большое количество работ посвящено изучению иммунных реакций, происходящих в ответ на ожоговую травму. Результаты данных исследований также позволяют выделить определенные критерии прогнозирования успешности или вероятности неудовлетворительных исходов проведения аутодермопластики. Определены уровни гемоглобина, общего белка, при которых можно рассчитывать на успешное хирургическое лечение. Несмотря на широкое разнообразие методик определения готовности раны к проведению аутодермопластики, многие из них несовершенны и неспецифичны, а от качества и сроков проведения оперативного вмешательства зависит развитие осложнений в виде лизиса или отторжения кожных трансплантатов, поддержание воспалительных процессов, развитие дефицита донорских ресурсов, летальность и вероятность развития грубых рубцовых деформаций в отдаленных результатах. Поэтому проблема поиска единых критериев готовности ожоговой раневой поверхности к проведению пластических операций остается актуальной для комбустиологов и хирургов.

Ключевые слова: ожог, аутодермотрансплантат, аутодермопластика, приживление кожных лоскутов

Для цитирования: Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Мельникова К. Ю. Современные аспекты контроля готовности ожоговой раны к аутодермопластике // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 76–84. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-76-84.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**MODERN ASPECTS OF THE MONITORING OF A BURN WOUND READINESS
FOR AUTODERMOPLASTY**

**Viktor A. Zurnadzh'yants¹, Eldar A. Kchibekov¹,
Razin M. Ragimov², Katerina Yu. Melnikova¹**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

* © Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Рагимов Р. М., Мельникова К. Ю., 2024.

Abstract. The leading principle of burned patients' treatment is to perform free autodermoplasty with split autodermografts. The main criterion for a successful plastic surgery is the percentage of engraftment of skin grafts. The issues of readiness of burn wounds for such surgical interventions continue to be studied and remain open at the present time. The degree of readiness of burn wounds for skin grafting is known to depend on many factors, among which the state of the microbial flora and the level of bacterial contamination of the wound surface play an important role as one of the main criteria for maintaining inflammation in the wound. The method of cytological examination of prints from burn wounds has found wide application, which is associated with the peculiarities of pathomorphological processes in burn wounds. Great importance is attached to studying the state of microcirculation in the wound using laser Doppler flowmetry in order to determine the perfusion and reparative ability of granulation tissue of a burn wound. However, in addition to local criteria, general condition of the body and the state of its immune system in particular should be taken into account. A great number of research works is devoted to the study of immune reactions in response to burn injury. The results of these studies also make it possible to identify certain criteria for predicting the success or chance of unsatisfactory outcomes of autodermoplasty. The levels of hemoglobin and total protein allowing to expect successful surgical treatment have been determined. In spite of the wide range of methods to determine the readiness of a wound for autodermoplasty, many of them are imperfect and nonspecific. The development of complications in the form of lysis or rejection of skin grafts, the maintenance of inflammatory processes, the development of a shortage of donor resources, mortality and the likelihood of developing severe cicatricial deformities in long-term results depend on the quality and timing of surgical treatment. Therefore, the problem of uniform criteria identification for the readiness of a burn wound surface for plastic surgery remains relevant for combustiologists and surgeons.

Key words: burn, autodermograft, autodermoplasty, engraftment of skin grafts.

For citation: Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Ragimov R. V., Mel'nikova K. Yu. Modern aspects of the monitoring of a burn wound readiness for autodermoplasty. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 76–84. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-76-84. (In Russ.).

Введение. Ожоговый травматизм представляет собой одну из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. В структуре общего травматизма случаи ожоговых повреждений занимают третье место в мире. По данным главного внештатного специалиста-комбустиолога Минздрава России А. А. Алексеева за 2022 г., отмечено снижение числа пациентов с ожогами по сравнению с предыдущими годами. Более 79 % взрослых и 94 % детей с ожогами поступают на этапы стационарного лечения в срок до 72 ч после травмы. Однако показатели летальности среди тяжело-обожженных сохраняются высокими. В 2022 г. общая летальность у больных с ожогами в среднем по Российской Федерации составила 4,3 %, у взрослых с ожогами – 6,9 %, а летальность у детей с ожогами – 0,2 %. Более 53 % пациентов погибают при ожогах с повреждениями более 50 % кожных покровов [1].

Приоритетной задачей в лечении больных с большой площадью ожогового поражения является восстановление кожного покрова. На сегодняшний день активная хирургическая тактика лечения пострадавших с глубокими ожогами является оправданной независимо от площади поражения кожного покрова. Основными операциями по восстановлению поврежденного кожного покрова у обожженных считаются ранние радикальные некрэктомии с одномоментными или отсроченными кожными аутопластиками расщепленными трансплантатами, они входят в алгоритм раннего оперативного лечения пациентов с ожоговой травмой [2–4]. Выбор тактики раннего оперативного лечения позволяет сократить сроки госпитализации пациентов, снизить риски возможных осложнений ожогового травматизма. Кроме того, увеличивается вероятность приживления кожных лоскутов, в меньшей степени развиваются косметические и функциональные осложнения ожоговой травмы. Раннее оперативное лечение ожогов активно поддерживал профессор Н. И. Атясов, который внедрил свой метод в Ожоговом центре Горьковского НИИТО в 1972 г. [5]. Этот метод снижает частоту развития инфекционных осложнений, уменьшает вероятность развития патологической рубцовой ткани. Напротив, этапные операции (некрэктомии, кожные пластики), нередкий лизис трансплантатов, частое хроническое воспаление, нарушение процессов коллагенообразования приводят к развитию гипертрофических и келоидных рубцов [6].

Главным критерием оценки результата оперативного вмешательства при пересадке кожных лоскутов является процент приживления аутодермотрансплантата. Успешный результат проведенной свободной кожной пластики зависит от множества факторов. Системные факторы включают в себя показатели уровня общего белка крови, гемоглобина, которые не должны быть ниже допустимых значений

[7]. Среди местных групп факторов выделяют состояние ожоговой раневой поверхности перед проведением аутодермопластики. А. А. Евтеев с соавторами выделяют в своей классификации две основные группы причин лизиса кожных трансплантатов: общие (наличие аутоиммунных заболеваний, инфекции в ране) и технические (нарушение техники операции, трансплантация на недостаточно подготовленную рану, дефект самих трансплантатов и их укладки и др.) [8, 9]. Однако весомой причиной неудачных оперативных вмешательств является все же отсутствие объективных методов адекватной оценки готовности ожоговой раны к проведению аутодермотрансплантации. В настоящее время данная манипуляция в большинстве случаев осуществляется на основании клинической оценки степени тяжести больного и визуальных признаков состояния гранулирующей раны [10].

Весомая роль в развитии и поддержании воспаления при ожоговом травматизме принадлежит раневой инфекции. Поэтому контроль над инфекционными патогенами важен в лечении не только при глубоких, но и при поверхностных ожоговых поражениях, а также при лечении донорских ран [11]. Бактериальный спектр ожоговых ран содержит представителей внутрибольничной флоры: стафилококки, неферментирующие грамотрицательные бактерии и энтеробактерии. Большой процент грамположительных патогенов в этом ряду занимают *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.*, где доминирующая роль принадлежит *E. faecalis*, удельный вес которого не меняется в динамике. Приоритетным грамотрицательным патогеном является *Pseudomonas aeruginosa*. Среди негативных тенденций отмечается рост доли *Acinetobacter baumannii*, резистентность к антибактериальной терапии, активной в отношении *P. aeruginosa*, а также неэффективность фторхинолонов и цефалоспоринов в лечении *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [12, 13].

При увеличении числа выполненных операций у пациентов с высоким показателем обсемененности ран и септическим течением ожоговой болезни вероятность неприживания кожных трансплантатов значительно возрастает. При проведении оперативного вмешательства с показателем обсемененности раны 10^5 колониеобразующих единиц на грамм (КОЕ/г) возможно рассчитывать на удовлетворительный результат кожной пластики с приживлением лоскутов. Однако прогностически неблагоприятным показателем, указывающим на нарушение баланса между иммунным звеном организма и факторами агрессии патогенной флоры, считается его повышение до 10^7 или 10^8 КОЕ/г. По данным В. К. Гостищева и др., если показатель бактериальной обсемененности ожоговой раны не превышает 10^4 КОЕ/г, рану можно считать пригодной к проведению аутодермопластики [14, 15]. К. В. Липатов определяет показатель 10^3 КОЕ в 1 мл отделяемого допустимым порогом уровня микробной обсемененности раны [16]. Таким образом, при повышении уровня микробной обсемененности раны относительно данной величины можно прогнозировать лизис трансплантатов, при снижении показателя – приживление. Микробиологическим критерием развития инвазивных форм раневой инфекции является обнаружение микроорганизмов в глубоких слоях раны после иссечения грануляций в титре 10^4 КОЕ в сочетании с местными и системными проявлениями воспалительного ответа [17].

Существуют другие способы определения готовности ожоговых ран к проведению пластических оперативных вмешательств. Так, ряд исследователей использовал методику цитологического исследования мазков-отпечатков с ожоговых ран, предложенную в 1942 г. М. П. Покровским и М. С. Макаровым, с определением клеточного состава раневого отделяемого путем прикладывания к предварительно очищенной от гнойно-некротических налетов раневой поверхности обезжиренных предметных стекол [18].

Общее заключение по цитограммам, как правило, выражается в виде определения типа цитограмм по М. Ф. Камаеву (1970) [19]. Выделяют несколько типов цитограмм: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенеративный и регенеративный. Наличие детрита, остатков разрушенных нейтрофилов и массивной микрофлоры, расположенной внеклеточно, отмечается при некротическом типе. Изменения, характерные для дегенеративно-воспалительного типа, – большое количество сохранных нейтрофилов с признаками незавершенного фагоцитоза. Воспалительный тип отличается высоким (до 90 %) содержанием сохранных нейтрофилов, наличием лимфоцитов и моноцитов, микрофлора – в умеренном количестве в состоянии завершеного и незавершенного фагоцитоза. При воспалительно-регенераторном типе количество нейтрофилов уменьшается до 60–70 %, увеличивается содержание полибластов, фибробластов, лимфоцитов, макрофагов, имеется незначительное количество микрофлоры в состоянии завершеного фагоцитоза. При регенераторном типе отмечается низкое (40–50 %) содержание нейтрофилов с преобладанием фибробластов, макрофагов, полибластов, появляются клетки эпителия, возможно наличие микрофлоры в незначительном количестве.

Определение фазы репаративной реакции в ране при цитологическом исследовании считается одним из объективных методов диагностики наряду с определением показателя обсемененности ран, который рекомендуется выполнять для изучения особенностей течения раневого процесса, уточнения степени готовности ожоговой раны к проведению аутодермопластики [20, 21].

Методика цитологического исследования мазков-отпечатков получила широкое применение особенно при исследовании возможности применения биотехнологических методов с использованием культур фибробластов в хирургическом лечении пострадавших с обширными дермальными ожогами, что отражено в работах Э. Я. Фисталя, А. А. Алексеева, А. А. Богданова, Е. В. Зиновьева и др. на базах НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского (Москва), НИИ им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург) и т.д. [22–25].

Другой способ диагностики готовности раневой поверхности к проведению аутодермопластики – определение показателей неспецифического иммунитета – основан на реакции иммунной системы на повреждающие действия травмы. С целью определения оценки готовности раны к аутодермопластике предложено исследование состояния иммунной системы: уровень Т- и В-лимфоцитов, показатели неспецифического иммунитета. Достижения научно-технического прогресса и появление новых современных диагностических методик позволяют определять в крови тканевые антигены уже на 1–2 сутки с момента получения обширной термической травмы. Воздействие высокой температуры приводит к модификации белковых молекул, появлению новых патологических агентов с одновременной потерей нормальных, органоспецифических структур здоровой кожи. Подобные патологические процессы в организме обуславливают изменение антигенных свойств поврежденных тканей и извращение реакций иммунитета на собственные антигены, что, в частности, выражается в нарушении надзорной функции Т-лимфоцитов [12, 26]. Так, А. В. Семиглазов и соавторы рекомендуют определять уровень относительного количества активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR, в дополнение к другим лабораторным исследованиям непосредственно перед оперативным вмешательством с целью прогнозирования благоприятного исхода аутодермопластики. Отсутствие лейкоцитоза, лимфопении и повышенного числа Т-клеток, экспрессирующих HLA DR, являются положительными лабораторными критериями и свидетельствуют об отсутствии системного воспаления, которое может провоцировать отторжение кожного трансплантата. В случае неудовлетворительных результатов лабораторного исследования рекомендуется воздержаться от проведения оперативного вмешательства и назначить адекватную противовоспалительную терапию [27, 17].

Однако следует помнить, что к неинфекционному разрушению и лизису трансплантата в ожоговой ране могут привести изменения в виде нарушения репаративных процессов, связанных с патологическим ангиогенезом, агрессивной реакцией иммунокомпетентных клеток в случае, если аутодермопластика была выполнена в поздние сроки. Диагностическими критериями лизиса трансплантата могут быть клетки CD8+ макрофаги и клетки Лангерганса [28]. При изучении иммунных реакций организма на ожоговую травму большое значение приобретает определение цитокинового фона. В исследованиях П. А. Селиванова были определены значимые для благоприятного прогноза свободной аутодермопластики у ожоговых больных лабораторные показатели интерлейкина 8 (менее 46 пг/мл), матриксной металлопротеиназы 9 (менее 41 нг/мл), относительного содержания активированных Т-лимфоцитов CD3+ HLA DR+ (менее 11,1 %). В случае превышения пороговых значений указанных показателей риски отторжения аутодермотрансплантата увеличиваются [29].

Продолжая рассуждать о нарушениях иммунной системы в ответ на термическую травму, нельзя не затронуть изменение уровня острофазных белков сыворотки крови – предикторах активного воспалительного процесса в организме. Существует тесная взаимосвязь между показателями уровня маркеров острого воспаления и течением раневого процесса. Таким образом, выраженность воспалительного процесса можно оценить путем определения в сыворотке крови С-реактивного белка, α -1-антитрипсина, α -2-макроглобулина, гаптоглобина. Изучение динамики изменений данных показателей может применяться в оценке тяжести раневого воспаления, определении лечебной тактики и, соответственно, в прогнозировании исхода оперативного вмешательства [30, 31].

Помимо вышеизложенного, нельзя недооценивать состояние микроциркуляции раны, поскольку данный физиологический процесс может предопределять успех проведения кожной пластики. К. М. Крыловым с соавторами была изучена и предложена методика определения готовности ожоговых ран к проведению хирургического лечения. Возможности данного метода заключаются в определении и сравнении величин периферического кровотока (перфузии) участка раны с грануляционной тканью и симметрично неповрежденного участка кожной поверхности с помощью лазерной доплеровской флу-

ометрии. По полученным результатам исследователи предлагают определять условия для приживления кожного трансплантата, выделяя среди них три группы: благоприятные, сомнительные и неблагоприятные. Выявление сомнительных условий предполагает глубокое иссечение ткани раны до показателей перфузии, соответствующих неповрежденному участку. При неблагоприятных условиях также необходима дополнительная обработка раны с иссечением грануляционной ткани до более глубоких слоев [32]. А. А. Косовских и соавторы дополнили данную методику определением дополнительного показателя – индекса эффективности микроциркуляции грануляционной ткани, в целях улучшения диагностики готовности раны к проведению пластической операции. Предполагается, что данная методика более точно определяет репаративную способность грануляционной ткани ожоговой раны и готовность ее к аутодермопластике. Рана со сниженной репаративной способностью требует дополнительной обработки, иссечения грануляционной ткани, и к проведению аутодермопластики она не готова [33].

Тяжелая термическая травма является критическим состоянием для всего организма и приводит к серьезным последствиям, вплоть до летального исхода и инвалидизации. Одними из частых осложнений у тяжелообожженных является анемия различной этиологии, а также гипопропротеинемия на фоне массивной плазмопотери с дальнейшим развитием грубой белково-энергетической недостаточности. Своевременное и качественное восполнение объема циркулирующих эритроцитов и коррекция уровня гемоглобина, восполнение белковых потерь у таких пациентов относится к важнейшим и актуальным проблемам комбустиологии. Успешное хирургическое лечение у больных с обширными ожоговыми ранами невозможно при уровне гемоглобина менее 90 г/л, общего белка крови ниже 50 г/л, то есть на фоне выраженной анемии и гиподиспротеинемии [7, 34, 35]. Триггерный показатель уровня гемоглобина у тяжелообожженных больных для определения показаний к проведению гемотрансфузий эритроцитсодержащих компонентов составляет 90 г/л и менее. Соблюдение подобной тактики будет способствовать проведению адекватного лечения, своевременного оперативного вмешательства и профилактике осложнений [36].

Таким образом, от уровня васкуляризации раневого ложа, степени его инфицирования и выраженности воспалительной реакции, от общего состояния организма и состояния его иммунной системы, тяжести течения ожоговой болезни и развития септических осложнений напрямую зависит приживление кожных трансплантатов в ожоговой ране. Среди неблагоприятных местных факторов выделены обнаженная рыхлая подкожно-жировая клетчатка, сухожилия, несостоятельный гемостаз, частичное и неполное удаление некротизированных участков раны, активные воспалительные процессы в ране в связи с поздними сроками операции после травмы [37]. Несмотря на современные достижения медицинской науки, для оценки готовности ран к аутодермопластике зачастую используются наиболее доступные и простые клинические методы, которые нельзя считать объективными при выставлении показаний к проведению хирургических мероприятий. Поиск наиболее достоверных, специфичных и быстровыполнимых методик определения готовности ожоговой раневой поверхности к проведению пластических операций продолжается по настоящее время и остается актуальной проблемой комбустиологии и хирургии.

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. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Малютина Н. Б., Филимонов К. А. Анализ и особенности работы ожоговых стационаров в России в 2022 году // Ожоги: диагностика, лечение, реабилитация. URL: <http://combustiology.ru/journal/2-chast-tezisy-vserossijskoj-nauchno-prakticheskoy-konferentsii-ozhogi-diagnostika-lechenie-reabilitatsiya/>.

2. Марченко Д. Н. Совершенствование способов хирургического лечения в комбустиологии с применением вакуум-терапии. Краснодар, 2022. 178 с.
3. Бутрин Я. Л., Петрачков С. А. Особенности хирургического лечения пострадавших с глубокими ожогами лица // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2017. Т. 36, № 4. С. 14–20.
4. Anyanwu J. A., Cindass R. Burn Debridement, Grafting, and Reconstruction // Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publ., 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551717/>.
5. Саидгалин Г. З., Штукатуров А. К. К вопросу о раннем оперативном лечении глубоких ожогов // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2015. № 4. С. 73–76.
6. Юрова Ю. В., Зиновьев Е. В. Совершенствование хирургического лечения ожогов кожи с целью снижения частоты развития патологических рубцов // Инновационная медицина Кубани. 2023. № 1. С. 38–45.
7. Yeong E. K., Tung K. Y., Chang C. H., Tsai S. J. The relationships between routine admission blood tests and burn size, and length of stay in intensive care unit // Journal of the Formosan Medical Association. 2022. Vol. 121, no. 12, P. 2512–2519.
8. Бесчастнов В. В., Павленко И. В., Багрянцев М. В., Кичин В. В., Перетягин П. В., Орищенко А. В., Рябков М. Г. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермопластики // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. Т. 11, № 1. С. 59–69.
9. Евтеев А.А., Тюрников Ю.И., Шерстнёв Р.А., Астафьев И.В. К вопросу об оценке эффективности аутодермопластики. регрессивные метаморфозы кожных трансплантатов // Комбустиология. 2000. № 5. URL: <http://combustiology.ru/journal/k-voprosu-ob-otsenke-e-ffektivnosti-autodermoplastiki-regressivny-e-metamorfozy-kozhny-h-transplantatov/>.
10. Ярец Ю. И., Новикова И. А. Лабораторный прогноз риска отторжения аутодермотрансплантата // Вестник хирургии. 2010. № 2. С. 34–38.
11. Орлова О. В., Насер Н. Р., Крылов П. К. Инфекционные осложнения у пострадавших с ожоговой травмой // Неотложная хирургия имени И. И. Джанелидзе. 2021. № 1. С. 49–50.
12. Шамаева С. Х., Миронов А. Ю., Потапов А. Ф., Петрова К. М., Евграфов С. Ю. Микрофлора ожоговых ран и ее чувствительность к антибиотикам у детей с ожоговой болезнью // Человек и его здоровье. 2011. № 2. С. 138–141.
13. Потапов А. Ф., Шамаева С. Х., Иванова А. А., Семенова С. В. Микрофлора ран и резистентность к антибиотикам у пострадавших с термической травмой // Тихоокеанский медицинский журнал. 2023. № 1. С. 81–85.
14. Зиновьев Е. В., Солошенко В. В., Юрова Ю. В., Костяков Д. В., Вагнер Д. О., Крылов П. К. Лизис/отторжение расщепленных аутодермотрансплантатов – пути решения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 3. С. 194–198.
15. Гостищев В. К. Дифференцированный подход к выбору кожно-пластических операций больных с хирургической инфекцией // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2009. № 12. С. 20–23.
16. Липатов К. В., Комарова Е. А., Кривихин Д. В. Особенности аутодермопластики расщепленным лоскутом в гнойной хирургии // Альманах клинической медицины. 2007. № 16. С. 96–99.
17. Юрова Ю. В. Диагностика готовности гранулирующих ожоговых ран к свободной аутодермопластике. СПб., 2014. 156 с.
18. Динлосан О. Р., Ниязов Б. С., Сабитов А. А., Акматов Т. А. Цитологическая картина течения раневого процесса в период деадаптации к высокогорью // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4, № 9. С. 80–86.
19. Камаев М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение. М.: Медицина, 1970. 159 с.
20. Ярец Ю. И. Цитологические особенности локальных ран на различных этапах репаративного процесса // Проблемы здоровья и экологии. 2009. № 3. С. 41–44.
21. Хаджибаев А. М., Фаязов А. Д., Уразметова М. Д., Джабриев Д. А. Динамика цитологической картины ожоговых ран при пересадке аллогенных эмбриональных фибробластов // Вестник экстренной медицины. 2010. № 4. С. 37–39.
22. Фисталь Э. Я., Солошенко В. В. Обоснование применения аллофибробластов в лечении обширных ожогов // Вестник хирургии. 2017. Т. 176, № 1. С. 42–44.
23. Алексеев А. А., Салахиддинов К. З., Гаврилук Б. К., Тюрников Ю. И. Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктомии и современных биотехнологических методов // Анналы хирургии. 2012. № 6. С. 41–45.
24. Богданов С.Б., Каракулев А.В., Поляков А.В., Аладьина В.А., Гилевич И.В., Мелконян К.И., Сотниченко А.С. Совершенствование комплексного применения клеточной терапии и биологических раневых покрытий в лечении пациентов с дефектами кожных покровов // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2019. № 4. С. 43–49. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904143>.
25. Зиновьев Е. В., Костяков Д. В., Мовчан К. Н., Морозов Ю. М., Русакевич К. И. Возможности применения биомедицинских клеточных продуктов на основе мезенхимальных стволовых клеток в комбустиологии и пластической хирургии // Неотложная хирургия имени И. И. Джанелидзе. 2020. № 1. С. 41–51.
26. Jeschke M. G., van Baar M. E., Choudhry M. A., Chung K. K., Gibran N. S, Logsetty S. Burn injury // Nature Reviews Disease Primers. 2020. № 6. С. 1–25.

27. Семиглазов А. В., Зиновьев Е. В., Крылов П. К., Орлова О. В., Селиванов П. А. Возможность прогнозирования исхода кожной пластики с учетом иммунной реактивности // Неотложная хирургия имени И. И. Джанелидзе. 2020. № 1. С. 52–59.
28. Мартыненко Е. Е., Усов В. В., Рева Г. В., Обыденникова Т. Н., Грибань П. А., Митряшов К. В., Гусева Е. В., Рева И. В. Результаты активного хирургического лечения термических ожогов. Взаимосвязь клинических результатов с морфологическими изменениями и состоянием локального иммунного гомеостаза в ожоговых ранах // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26870>.
29. Селиванов П. А. Лабораторные прогностические факторы исхода ожоговой травмы. СПб., 2022. 24 с.
30. Костина О. В., Преснякова М. В., Кузнецова В. Л. Особенности воспалительного ответа у пациентов с острыми и длительно незаживающими ожоговыми ранами // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. № 7. С. 410–413.
31. Кчибеков Э. А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Астрахань, 2011. 47 с.
32. Пат. 2493775. Рос. Федерация, МПК А61В 8/06 Способ определения готовности гранулирующих ран к аутодермопластике у пациентов с ожоговой травмой / Крылов К. М., Шлык И. В., Крылов П. К., Юрова Ю. В.; заяв. и патентооблад. Санкт-Петербургский НИИ Скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. № 2012112790/14; заявл. 02.04.2012; опубл. 27.09.2013.
33. Пат. 2547997 Рос. Федерация, МПК А61В 8/06 Способ определения готовности грануляционной ткани ожоговых ран к аутодермопластике / Косовских А. А., Чурляев Ю. А., Кан С. Л., Тузовский А. В., Катунин М. А.; заяв. и патентообл. Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей. № 2014109626/14; заявл. 12.03.2014; опубл. 10.04.2015.
34. Борисов В. С., Смирнов С. В. Ожоговая анемия, причины возникновения и трудности лечения на современном этапе (обзор литературы) // Неотложная медицинская помощь. 2013. № 3. С. 28–34.
35. Пивоварова Л. П. Особенности клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой ожоговой травмой до и после свободной аутодермопластики // Инфекции в хирургии. 2013. Т. 11, № 1. С. 30–33.
36. Спиридонова Т. Г., Жиркова Е. А. Этиология и патогенез ожоговой анемии. Роль гемотрансфузии в лечении обожженных // Неотложная медицинская помощь. 2018. № 3. С. 244–252.
37. Богданов С. В., Терман Е. А., Богданова Ю. А. Патоморфологические аспекты современных способов хирургического лечения в комбустиологии // Медицинский вестник Юга России. 2016. № 2. С. 33–38.

References

1. Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Malyutina N. B., Filimonov K. A. Analysis and features of the work of burn hospitals in Russia in 2022. *Ozhogi: diagnostika, lechenie, reabilitatsiya = Burns: diagnosis, treatment, rehabilitation*. URL: <http://combustiolog.ru/journal/2-chast-tezisy-vserossijskoj-nauchno-prakticheskoy-konferentsii-ozhogi-diagnostika-lechenie-reabilitatsiya/>. (In Russ.).
2. Marchenko D. N. *Sovershenstvovanie sposobov khirurgicheskogo lecheniya v kombustiologii s primeneniem vakuum-terapii = Improving methods of surgical treatment in combustiology using vacuum therapy*. Krasnodar; 2022: 178 p. (In Russ.).
3. Butrin Ya. L., Petrachkov S. A. Peculiarities of the surgical treatment of patients with deep face burns. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports*. 2017; 36(4): 14–20. doi: 10.17816/rmmar14220.
4. Anyanwu J. A., Cindass R. *Burn Debridement, Grafting, and Reconstruction*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551717/>.
5. Saidgalin G. Z., Shtukurov A. K. On the issue of early surgical treatment of deep burns. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Ural State Medical University*. 2015; 4: 73–76. (In Russ.).
6. Yurova Yu. V., Zinovev E. V. Improving Surgical Treatment of Skin Burns to Reduce the Incidence of Pathologic Scarring. *Innovatsionnaya meditsina Kubani = Innovative Medicine of Kuban*. 2023; 1: 38–45. (In Russ.).
7. Yeong E. K., Tung K. Y., Chang C. H., Tsai S. J. The relationships between routine admission blood tests and burn size, and length of stay in intensive care unit. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022; 121(12): 2512–2519.
8. Beschastnov V. V., Pavlenko I. V., Bagryantsev M. V., Kichin V. V., Peretyagin P. V., Orishchenko A. V., Ryabkov M. G. Modern approaches to the technical aspects of free autodermplasty. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2018; 11(1): 59–69. (In Russ.).
9. Evteev A. A., Tyurnikov Yu. I., Sherstnev R. A., Astafev I. V. On the issue of assessing the effectiveness of auto-dermplasty. regressive metamorphoses of skin grafts. *Kombustiologiya = Combustiology*. 2000; 5. URL: <http://combustiolog.ru/journal/k-voprosu-ob-otsenke-e-ffektivnosti-autodermplastiki-regressivny-e-metamorfozy-kozhny-h-transplantatov/>. (In Russ.).
10. Yarets Yu. I., Novikova I. A. Laboratory forecast of the risk of autodermplasty rejection. *Vestnik khirurgii = Bulletin of surgery*. 2010; 2: 34–38. (In Russ.).

11. Orlova O. V., Naser N. R., Krylov P. K. Infectious complications in victims with burn trauma. *Zhurnal Neotlozhnaya khirurgiya imeni I. I. Dzhanelidze = Journal of Emergency Surgery named after I. I. Dzhanelidze*. 2021; 1: 49–50. (In Russ.).
12. Shamaeva S. Kh., Mironov A. Yu., Potapov A. F., Petrova K. M., Evgrafov S. Yu. Microflora of burn wounds and its sensitivity to antibiotics in children with burn disease. *Chelovek i ego zdorove = Man and his health*. 2011; 2: 138–141. (In Russ.).
13. Potapov A. F., Shamaeva S. Kh., Ivanova A. A., Semenova S. V. Wound microflora and antibiotic resistance in burn patients. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2023; 1: 81–85. (In Russ.).
14. Zinovev E. V., Soloshenko V. V., Yurova Yu. V., Kostyakov D. V., Vagner D. O., Krylov P. K. Lysis/rejection of split autoderm grafts – solutions. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 22(3): 194–198. doi: 10.17816/brmma50559. (In Russ.).
15. Gostishchev V. K. Differentiated approach to the choice of skin-plastic operations for patients with surgical infection. *Surgery. Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Journal named after N. I. Pirogov*. 2009; 12: 20–23. (In Russ.).
16. Lipatov K. V., Komarova E. A., Krivikhin D. V. Features of autodermoplasty with a split-cut flap in purulent surgery. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2007; 16: 96–99. (In Russ.).
17. Yurova Yu. V. Diagnostika gotovnosti granuliruyuschih ozhogovyh ran k svobodnoj autodermoplastike = Diagnosis of readiness of granulating burn wounds for free autodermoplasty. St. Petersburg: 2014: 156 p. (In Russ.).
18. Dinlosan O. R., Niyazov B. S., Sabitov A. A., Akmatov T. A. Cytological picture of the wound process in in the period of de-adaptation to the highlands. *Byulleten nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice*. 2018; 4(9): 80–86. (In Russ.).
19. Kamaev M. F. Infected wound and its treatment. Moscow: Meditsina; 1970, 159 p. (In Russ.).
20. Yarets Yu. I. Cytological peculiarities of local wounds in different phases of the reparative process. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*. 2009; 3: 41–44. (In Russ.).
21. Khadzhibaev A. M., Fayazov A. D., Urazmetova M. D., DzhabrieV D. A. The dynamics of cytology of the burnt wound at the transplantation of allogenic embryonic fibroblasts. *Vestnik ekstremnoy meditsiny = Bulletin of emergency medicine*. 2010; 4: 37–39. (In Russ.).
22. Fistol E. Ya., Soloshenko V. V. Substantiation of application of allogenic fibroblasts in treatment of extensive burns. *Vestnik khirurgii = Bulletin of surgery*. 2017; 176(1): 42–44. (In Russ.).
23. Alekseev A. A., Salakhiddinov K. Z., Gavriilyuk B. K., Tyurnikov Yu. I. Complex treatment of deep burns on basis of surgical necrectomies and modern biotechnological methods. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery*. 2012; 6: 41–45. (In Russ.).
24. Bogdanov S. B., Karakulev A. V., Polyakov A. V., Aladina V. A., Gilevich I. V., Melkonyan K. I., Sotnichenko A. S. Improving the complex use of cell therapy and biological wound coverings in the treatment of patients with skin defects. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Plastic surgery and aesthetic medicine*. 2019; 4: 43–49. URL: <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904143>. (In Russ.).
25. Zinovev E. V., Kostyakov D. V., Movchan K. N., Morozov Yu. M., Rusakevich K. I. Possibilities of using biomedical cell products based on mesenchymal stem cells in combustiology and plastic surgery. *Neotlozhnaya khirurgiya imeni I. I. Dzhanelidze = Emergency surgery named after I. I. Dzhanelidze*. 2020; 1: 41–51. (In Russ.).
26. Jeschke M. G., van Baar M. E., Choudhry M. A., Chung K. K., Gibran N. S, Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020; 6(1): 1–25. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5.
27. Semiglazov A. V., Zinovev E. V., Krylov P. K., Orlova O. V., Selivanov P. A. Possibility of predicting the outcome of skin grafting taking into account immune reactivity. *Neotlozhnaya khirurgiya imeni I. I. Dzhanelidze = Emergency Surgery named after I. I. Dzhanelidze*. 2020; 1: 52–59. (In Russ.).
28. Martynenko E. E., Usov V. V., Reva G. V., Obydennikova T. N., Griban P. A., Mityashov K. V., Guseva E. V., Reva I. V. Results of active surgical treatment of thermal burns. The relationship of clinical results with morphological changes and the state of local immune homeostasis in burn wounds. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2017; 5. doi: 10.17513/spno.26870.
29. Selivanov P. A. Laboratornye prognosticheskie faktory iskhoda ozhogovoy travmy = Laboratory prognostic factors for the outcome of burn injury. St. Petersburg: 2022: 24 p. (In Russ.).
30. Kostina O. V., Presnyakova M. V., Kuznetsova V. L. Features of the response in patients with acute and long-term non-healing burn wounds. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 2017; 7: 410–413. (In Russ.).
31. Khibekov E. A. Kompleksnaya diagnostika i prognozirovaniye oslozhnenij ostryh vospalitel'nyh zabolevanij organov bryushnoy polosti = Complex diagnostics and prediction of the consequences of acute inflammatory diseases of the abdominal organs. Astrakhan: 2011: 47 p. (In Russ.).
32. Krylov K. M., Shlyk I. V., Krylov P. K., Yurova Yu. V. Method of determining readiness of granulating wounds for autodermoplasty in patients with burn trauma. Patent RF, no. 2493775. 2013. (In Russ.).
33. Kosovskikh A. A., Churlyayev Yu. A., Kan S. L., Tuzovskiy A. V., Katunin M. A. Method for detecting burn wounds granulation readiness for autografting. Patent RF, no. 2547997.2014. (In Russ.).
34. Borisov V. S., Smirnov S. V. Burn anemia: causes and difficulties of treatment at the present stage (literature review). *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch = Emergency Medical Care*. 2013; 3: 28–34. (In Russ.).

35. Pivovarova L. P. Features of cellular immunity in patients with severe burn injury before and after free autodermaplasty. *Infektsii v khirurgii = Infections in surgery*. 2013; 11(1): 30–33. (In Russ.).
36. Spiridonova T. G., Zhirkova E. A. Etiology and pathogenesis of burn anemia. The role of the blood transfusion in the treatment of patients with burns. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Journal of Emergency Medical Care*. 2018; 7(3): 244–252. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-244-252.
37. Bogdanov S. V., Terman E. A., Bogdanova Yu. A. Pathomorphological aspects of modern ways of surgical treatment in combustiology. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2016; 2: 33–38. (In Russ.).

Информация об авторах

В.А. Зурнаджьянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: Eldar2376@mail.ru.

Р. М. Рагимов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заслуженный деятель науки Республики Дагестан, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия, e-mail: razinragimov@mail.ru.

К. Ю. Мельникова, аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: m.katya1593@mail.ru.

Information about the authors

V. A. Zurnadzhyants, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Eldar2376@mail.ru.

R. M. Ragimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Honored Scientist of the Republic of Dagestan, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia, e-mail: razinragimov@mail.ru.

K. Yu. Melnikova, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: m.katya1593@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 13.11.2023; одобрена после рецензирования 09.02.2024; принята к публикации 16.02.2024.

The article was submitted 13.11.2023; approved after reviewing 09.02.2024; accepted for publication 16.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-006.446.2-036.12-036.8-08

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-85-92

3.1.18. Внутренние болезни
(медицинские науки)

**КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА
В АСТРАХАНСКОМ РЕГИОНЕ**

*Козак Дарья Михайловна^{1,2}, Овсянникова Елена Георгиевна¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²ОАО «Новая Поликлиника – Астрахань», Астрахань Россия,

Аннотация. Изучена заболеваемость хроническим лимфолейкозом в Астраханской области. Выявлена закономерность развития инфекционных осложнений хронического лимфолейкоза в зависимости от пола, возраста больных, вида возбудителей бактериальной, вирусной и грибковой этиологии. Исследованы инфекционные осложнения хронического лимфолейкоза в зависимости от локализации процесса, и стадии течения основного заболевания.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, инфекционные осложнения, возбудители бактериальной, вирусной и грибковой этиологии

Для цитирования: Козак Д. М., Овсянникова Е. Г. Клинико-гематологическая характеристика и осложнения больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 85–92. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-85-92.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS AND COMPLICATIONS
OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE ASTRAKHAN REGION**

Dar'ya M. Kozak^{1,2}, Elena G. Ovsyannikova¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²New Polyclinic – Astrakhan, Astrakhan, Russia

Abstract. The article presents the incidence of chronic lymphocytic leukemia in the Astrakhan region. The regularity of the development of infectious complications of chronic lymphocytic leukemia depending on the gender, age of patients, type of pathogens of bacterial, viral and fungal etiology was revealed. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia have been studied depending on the localization of the process and the stage of the course of the underlying disease.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, infectious complications, pathogens of bacterial, viral and fungal etiology.

For citation: Kozak D. M., Ovsyannikova E. G. Clinical and hematological characteristics and complications of patients with chronic lymphocytic leukemia in the astrakhan region. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 85–92. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-85-92. (In Russ.).

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) занимает третью часть всех видов и форм лейкозов. Имеются значительные достижения в лечении этого заболевания, что во многом обусловлено внедрением в клиническую практику новых программ химио- и иммунохимиотерапии [1]. Однако одним из главных препятствий для успешного лечения, позволяющего достичь длительной и полной клинико-

* © Козак Д. М., Овсянникова Е. Г., 2024.

гематологической, а в ряде случаев и молекулярной, ремиссии являются инфекционные осложнения различной степени тяжести, которые часто становятся непосредственной причиной смерти пациентов. Одновременно оппортунистические инфекции являются маркерами иммунологического неблагополучия и развиваются у лиц со сниженным иммунитетом, к которым относятся больные гемобластозами и, в частности, пациенты с ХЛЛ [2].

Основными причинами развития инфекционных осложнений у данной группы пациентов являются вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы, нарушение функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, развитие синдрома вторичной иммунной недостаточности [4].

У пациентов с ХЛЛ к инфекционно-воспалительным процессам могут привести возбудители различной этиологии: бактериальной, вирусной и грибковой природы, а также простейшие [5]. На фоне системных нарушений функций иммунологической реактивности, неразрывности иммунной и кроветворной систем и применения иммунодепрессивных методов лечения один и тот же вид возбудителя может вызывать разные нозологические формы заболеваний (заболевания центральной нервной системы, органов дыхания, мочевыводящих путей и др.) [6]. В то же время каждая из форм заболевания может быть вызвана различными подвидами вирусов и микроорганизмов. Инфекционные осложнения являются неблагоприятным фактором при прогнозировании исхода основного заболевания, так как зачастую плохо поддаются антибактериальной, противовирусной и антимикотической терапии, несмотря на создание новых более эффективных препаратов, а также имеют склонность к частым рецидивам [7].

Функционирование иммунной системы пациентов, находящихся в группе риска, иммунопатологические процессы, протекающие при гемобластозах, в настоящее время изучаются как отечественными, так и зарубежными учеными [8]. Однако спектр имеющихся сообщений по данному направлению лишь ограниченно характеризует некоторые параметры иммунологических процессов и их связь с возникающими инфекционными осложнениями [10].

Цель: изучить заболеваемость и клинико-гематологическую характеристику хронического лимфолейкоза в Астраханской области, а также структуру инфекционных осложнений хронического лимфолейкоза в зависимости от вида возбудителей бактериальной, вирусной и грибковой этиологии. Исследовать инфекционные осложнения хронического лимфолейкоза в зависимости от локализации процесса и стадии течения основного заболевания.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели исследования были проанализированы исходные характеристики 241 пациента с ХЛЛ на разных стадиях заболевания и клинико-гематологические характеристики течения данной патологии в динамике за период с 2015 по 2020 г. Общая характеристика исследуемой популяции включает в себя население города Астрахани, города Знаменск и пациентов районов Астраханской области (Ахтубинский, Черноярский, Наримановский, Лиманский, Красноярский, Икрянинский, Енотаевский, Камызякский, Приволжский, Харбалинский, Володарский) с диагнозом по МКБ-10 С91.1 (хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз) в возрасте от 28 до 87 лет.

Пациенты состояли на диспансерном наблюдении в консультативной поликлинике и проходили стационарное лечение в гематологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница».

Диагностические исследования проведены на базе лаборатории клинико-диагностического центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Для подтверждения наличия инфекционных агентов у пациентов с ХЛЛ и клинически установленным диагнозом инфекционного осложнения применяли следующие лабораторные методы: выделение чистых культур возбудителей в бактериологических анализах; микроскопическое изучение патологических клеток; метод ИФА сыворотки крови (ELISA-based tests for detection of the bacterias, viruses: Savyon Diagnostics (Ashdod Israel), BCM Diagnostics (USA)).

Статистический анализ результатов проведен с использованием статистических программ «Microsoft Excel» и «StatisticaforWindows» («Microsoft Corporation», США) [3].

Для каждой выборки вычисляли показатели описательной статистики: количество наблюдений в исходной выборке (n), среднее арифметическое полученных значений (M), среднее квадратическое отклонение (m), стандартную ошибку среднего арифметического (t), минимальное (min) и максимальное (max) значение изучаемого признака, а также показатели относительных величин (%) и их ошибки. После оценки соответствия нормальному закону распределения проводили выбор метода статистического анализа (параметрический или непараметрический). При нормальном распределении количественных переменных центральные тенденции и рассеяния признаков описаны с помощью среднего

значения (M) и среднего квадратического отклонения (m). Для расчета статистической значимости различий в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента; в двух несвязанных группах – t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Наивысший показатель заболеваемости ХЛЛ в Астраханской области и г. Астрахани зафиксирован в 2015 г. и составил 3,054 на 100000 населения. Был зарегистрирован 31 впервые выявленный случай заболевания ХЛЛ. Самый низкий показатель заболеваемости зафиксирован в 2016 г., когда было зарегистрировано 13 вновь заболевших пациентов (показатель заболеваемости – 1,278 на 100000 населения).

Проведено сравнение показателей заболеваемости ХЛЛ среди городского населения и жителей районов Астраханской области за 2015–2020 гг. Среди городских жителей максимального значения заболеваемость достигала в 2015 г. (3,807 на 100000 населения), а минимального – в 2016 г. (1,884 на 100000 населения). Пик заболеваемости ХЛЛ среди жителей районов Астраханской области также приходился на 2015 г. (2,247 на 100000 населения), наименьшее число пациентов районов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ приходится на 2018 г. (0,616 на 100000 населения).

Хронический лимфоцитарный лейкоз (С91.1) занимает значительную долю в структуре гематологической патологии г. Астрахани и Астраханской области ($15,02 \pm 2,22\%$) (рис. 1).

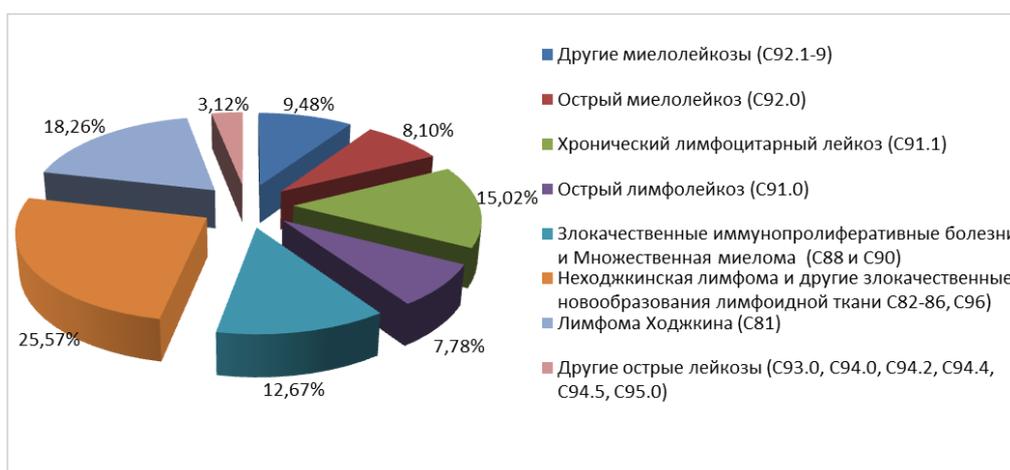


Рис. 1. Соотношение лимфопролиферативных заболеваний взрослого населения Астраханской области с 2015 по 2020 г.

Fig. 1. The ratio of lymphoproliferative diseases in the adult population of the Astrakhan region from 2015 to 2020.

Было изучено влияние различных факторов течения ХЛЛ на частоту встречаемости и вид инфекционных осложнений различной этиологии и локализации процесса у больных ХЛЛ, а также зависимость частоты появления вторичных инфекций от возраста больного, стадии ХЛЛ, применяемой схемы химиотерапии. Изучена чувствительность инфекционных агентов, вызывающих осложнения, к основным группам антибактериальных и антимикотических препаратов. В процессе выполнения этого раздела работы был проведен анализ гистологических и иммунологических исследований; микробиологического исследования крови, мазков из зева и носа, мокроты, мочи, очагов воспаления кожных покровов и видимых слизистых при установлении диагноза инфекционного осложнения.

Инфекционные осложнения подразделялись на локализованные и генерализованные формы, а также в зависимости от вида этиологического агента на вирусные, бактериальные и грибковые. Диагноз локализованной инфекции устанавливали при наличии характерных очагов поражения на кожных покровах, видимых слизистых, при отсутствии системной воспалительной реакции на инфекцию, отрицательных результатах исследования гемокультур. Диагноз генерализованной формы инфекционного осложнения подтверждали при наличии бактериемии в результатах культурального исследования периферической крови, а также объективных признаков системной воспалительной реакции на внедрение инфекционного агента (гипертермия выше $38\text{ }^{\circ}\text{C}$, тахикардия выше 90 уд./мин, частота дыхательных движений более 20 в минуту). У ряда пациентов (3,7 %) развивалось состояние септического шока, которое устанавливали при сочетании бактериемии в мазках периферической крови, лихорадки больше $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ или гипотермии ниже $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, артериальной гипотензии, тахикардии выше 90 уд./мин, частоты дыхательных движений более 20 в минуту, спутанного сознания, артериальной гипоксемии

при индексе оксигенации (PaO₂/FiO₂) менее 300, олигурии, нарушении коагуляции (МНО > 1,5), отсутствии шумов перистальтики.

Локализованные формы инфекционных осложнений встречались у 201 (85,8 %) пациента, а генерализованные – у 40 (14,2 %) больных. При ХЛЛ стадии А локализованная форма инфекционных осложнений встречалась в 18,3 % случаев, что значительно меньше, чем при стадии В (34,9 %) и стадии С (46,8 %). Генерализованная форма инфекционных осложнений была зафиксирована у пациентов на стадии А течения ХЛЛ только у 5 % пациентов, процентное же соотношение при стадиях В и С составило 27,5 и 67,5 %, соответственно.

Анализ локализованных форм инфекционных осложнений показал преобладание бактериального этиологического фактора в качестве патогенетического триггера над вирусными и грибковыми агентами. Инфекции системы органов дыхания занимают лидирующую позицию среди инфекционных осложнений других систем организма и составляют 51,5 % от общего числа локализованных инфекционных осложнений (инфекции органов пищеварения – 35,7 %, инфекции органов мочевого выделения – 10,8 %, поражение мягких тканей и кожных покровов – 2,0 %).

Изучение нозологических форм инфекционных осложнений ХЛЛ показало, что среди патологии органов дыхания имеются различия в частоте их возникновения в зависимости от стадии течения основного заболевания. Так, синуситы встречались в виде фронтитов, этмоидитов, сфеноидитов и гайморитов и выявлялись в 7,9 % случаев от общего числа локализованных инфекционных осложнений. Однако не выявлено достоверных различий в развитии данного осложнения в зависимости от стадии течения основного заболевания: при стадии А и С синуситы развивались в 36,8 и 35,8 %, соответственно, при ХЛЛ, стадии В – 27,4 % случаев от общего количества синуситов при ХЛЛ. Фарингит у пациентов с ХЛЛ на стадии В встречался в 1,6 % раз чаще, чем при стадиях А и С суммарно (0,8 и 1,2 % случаев, соответственно). Обратная картина наблюдается при диагностике пневмоний бактериальной и вирусной этиологии (на стадии А – 2,9 %, на стадии В – 5,0 %, на стадии С – 14,9 %). Результат суммарного подсчета всех случаев пневмонии у пациентов с ХЛЛ показал развитие данного осложнения в 22,8 % от общего числа локализованных осложнений.

Не зафиксировано достоверных различий в частоте встречаемости инфекционных осложнений мочевыводящей системы (нефриты и циститы). Имеется незначительная тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии при ХЛЛ стадии С (43,15 %) (в 1,6 раза чаще, чем при стадии А и в 1,4 раза, чем при стадии В).

В структуре патологии полости рта инфекционного генеза преобладают стоматиты. Стоматиты вирусной этиологии были диагностированы в 14,9 % случаев, стоматиты грибковой этиологии – в 14,1 % наблюдений, что в среднем 11,6 раз чаще, чем при бактериальной этиологии данного осложнения (1,3 %). Среди этиологических факторов стоматитов бактериального генеза преобладал *Staphylococcus aureus*, вирусного генеза – *Herpes simplex virus*, грибкового генеза – грибы рода *Candida*.

Отдельно изучали осложнения мягких тканей и кожных покровов, поражения глаз (наиболее часто встречался герпетический везикулярный дерматит и герпетическая болезнь глаз), доля которых составила 2,5 % случаев.

Генерализованные формы инфекционных осложнений грибковой этиологии за исследованный период времени с 2015 по 2020 г. диагностированы не были. Инфекционные осложнения ХЛЛ вирусной и бактериальной этиологии, принимавшие распространенный характер течения, наиболее часто были представлены сепсисом (65 % всех генерализованных форм осложнений).

Среди локализованных и генерализованных инфекций у пациентов с ХЛЛ выявлено достоверное различие в частоте возникновения данных осложнений в зависимости от возрастной группы пациентов. Изучение группы бактериальных осложнений показало преобладание частоты встречаемости инфекции, поражающей органы системы дыхания, которые, соответственно, составили 74,12 % случаев локализованных бактериальных инфекций. Инфекционные осложнения органов дыхания в возрастной группе от 50 до 70 лет встречались в 71,08 % случаев, реже в возрастной группе старше 70 лет (24,09 %) и только 5 (4,83 %) случаев у пациентов в возрасте моложе 50 лет. Синуситы и фарингиты встречались чаще в группе пациентов от 50 до 70 лет в 25 % случаев от общего числа локализованных бактериальных инфекционных осложнений. При ХЛЛ у больных в возрасте до 50 и после 70 лет синуситы и фарингиты развивались только в 1,2 % и 0,4 % случаев, соответственно, что достоверно меньше чем в группе от 50 до 70 лет ($p < 0,001$). Соотношение частоты встречаемости пневмонии у пациентов от 50 до 70 и старше 70 лет определено как 1 : 1, при этом данный вид осложнения не был зафиксирован в возрастной группе до 50 лет. Бронхиты достоверно преобладали в группе пациентов от 50 до 70 лет и составили 20,48 % бактериальных поражений органов дыхания, что в 5

раза выше ($p < 0,001$), чем в возрастной группе до 50 (4,06 %) и старше 70 (3,6 %). Закономерность поражения пищеварительного тракта и мочевыделительной системы показывает абсолютное преобладание инфекционного процесса бактериальной этиологии (бактерии *E. coli*) у пациентов в возрастной группе старше 70 лет (был выявлен лишь 1 эпизод у пациента в возрасте 49 лет с диагнозом «Тубулоинтерстициальный нефрит») (рис. 2). Генерализация инфекционных осложнений наблюдалась только в возрастной группе старше 70 лет (рис. 3).

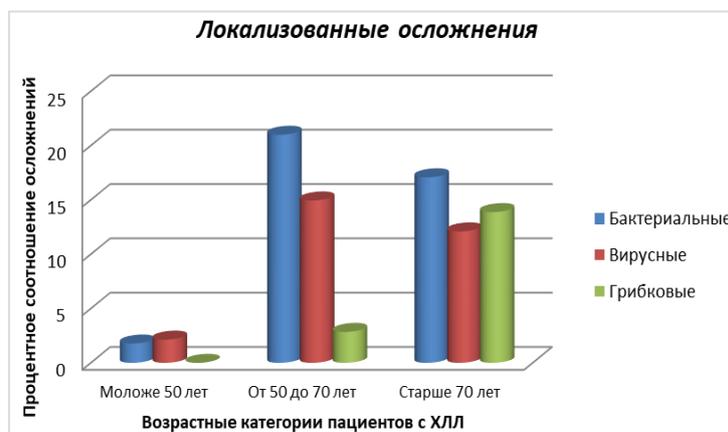


Рис. 2. Соотношение локализованных осложнений ХЛЛ в зависимости от возраста больных
 Fig. 2. The ratio of localized complications of CLL depending on the age of patients

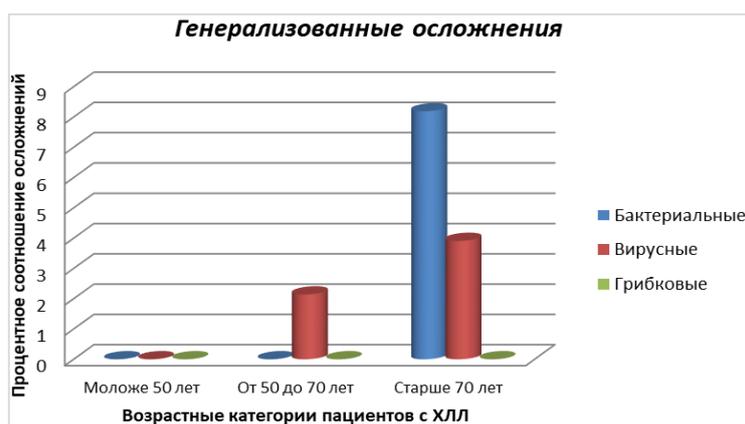


Рис. 3. Соотношение генерализованных осложнений ХЛЛ в зависимости от возраста больных
 Fig. 3. The ratio of generalized complications of CLL depending on the age of patients

Среди вирусозависимых осложнений генерализованные формы процесса обнаружены в возрастных группах старше 50 и старше 70 лет в соотношении 1,0 : 1,8, соответственно (в группе моложе 50 лет генерализованных форм вирусных осложнений не обнаружено). Наиболее часто патологические процессы, вызванные вирусом герпеса, встречались в возрастной группе пациентов от 50 до 70 лет (29,27 % локализованных форм осложнений вирусной этиологии), в то время как у пациентов до 50 лет и старше 70 лет течение ХЛЛ осложнялось данным видом патологии в 7,32 и 13,41 % случаев. РНК-содержащие вирусы гриппа и парагриппа не были выявлены в качестве возбудителей локализованных форм инфекций в возрастной группе до 50 лет, в то время как в группе от 50 до 70 лет и старше 70 лет осложнения, вызванные РНК-содержащими вирусами гриппа и парагриппа, встречались в 21,95 и 28,05 % случаев локализованных форм вирусных осложнений.

Осложнения грибкового генеза в возрасте старше 70 лет встречались в 5 раз чаще (84,2 %), чем у больных в возрасте от 50 до 70 лет (15,8 %) (в возрасте до 50 лет грибковые поражения органов не диагностировали) (табл. 1).

Таблица 1. **Инфекционные осложнения различных систем органов в зависимости от возраста пациентов с ХЛЛ**

Table 1. **Infectious complications of various organ systems depending on the age of patients with CLL**

Системы и органы-мишени	Возраст пациентов		
	< 50 лет (%)	50–70 лет (%)	> 70 лет (%)
Органы дыхания	1,43	27,75	19,57
Органы полости рта	1,42	10,32	14,32
Органы мочевого выделения	0,36	0	8,9
Органы пищеварения	0,29	0,47	0,93
Генерализованные процессы	0	2,14	12,1

Достоверных различий частоты возникновения инфекционных осложнений в зависимости от гендерного признака пациентов с ХЛЛ выявлено не было. Локализованные формы инфекционных осложнений наблюдались у мужчин в 52,28 % случаев. Соотношение генерализованных форм осложнений у мужчин и женщин наблюдается в 55 и 45 %, соответственно).

Среди всех инфекционных осложнений у пациентов на различных стадиях ХЛЛ лидирующую позицию занимали процессы, вызванные бактериальными патогенами, на их долю приходится 44,3 % случаев. Чаще лабораторными методами подтверждались инфекции, вызванные бактериями семейств: *Streptococcus* (45,59 %), *Staphylococcus* (28,68 %), *Enterobacteriaceae* (8,82 %), *Enterococcaceae* (4,41 %), *Pseudomonaceae* (4,41 %), *Moraxellaceae* (8,09 %).

Имеются также различия патогенности среди представителей одного семейства бактерий. Так, на первом месте в данной группе семейства *Streptococcaceae* был *S. viridans*, который обнаруживался в 22,06 % случаев и был причиной как осложнений верхних дыхательных путей (бронхиты и фарингиты), так и пневмоний. На долю *S. agalactiae*, *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* приходится примерно равное количество случаев инфекционных осложнений (8,09; 9,56 и 5,88 %, соответственно).

Среди представителей вирусных патогенов, на долю которых приходится 35,23 % всех осложнений ХЛЛ инфекционного генеза, наиболее патогенными стали представители семейства *Herpesviridae*, на долю которых приходилось 58,59 % осложнений вирусной этиологии как локализованной, так и генерализованной форм. При ИФА сыворотки крови пациентов с ХЛЛ обнаружены представители семейств *Paramyxoviridae* (вирусы парагриппа) и *Orthomyxoviridae* (вирусы гриппа) в соотношении 1,0 : 1,6, соответственно.

Каждый шестой случай осложнений ХЛЛ в представленных исследованиях приходился на грибковые инфекции (16,73 % всех осложнений). Однако среди данной группы осложнений этиологическими факторами являлись представители лишь двух родов грибов – *Candida* и *Aspergillus* в соотношении 2,6 : 1,0, соответственно, причем ни один из представленных патогенов не был причиной генерализации патологического процесса (табл. 2).

Таблица 2. **Соотношение инфекционных осложнений ХЛЛ в зависимости от возбудителя**

Table 2. **The ratio of infectious complications of CLL depending on the pathogen**

Возбудители инфекционных осложнений	Локализованные формы осложнений (%)	Генерализованные формы осложнений (%)
Бактериальная этиология		
Семейство <i>Streptococcaceae</i>	45,59	–
Семейство <i>Staphylococcaceae</i>	14,71	13,97
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	5,88	2,94
Семейство <i>Enterococcaceae</i>	4,41	–
Семейство <i>Pseudomonadaceae</i>	4,41	–
Семейство <i>Moraxellaceae</i>	8,09	–
Вирусная этиология		
Семейство <i>Herpesviridae</i>	41,41	17,17
Семейство <i>Orthomyxoviridae</i>	25,25	–
Семейство <i>Paramyxoviridae</i>	16,16	–
Грибковая этиология		
Род <i>Candida</i>	72,34	–
Род <i>Aspergillus</i>	27,66	–

Заключение. В результате проведенного исследования установлены различия показателей заболеваемости ХЛЛ среди городского населения и жителей районов Астраханской области за 2015–2020 гг. Среди городских жителей максимального значения заболеваемость достигала в 2015 г. – 3,807 случаев на 100000 населения и минимального в 2016 г. – 1,884 на 100000 населения. Пик заболеваемости ХЛЛ среди жителей районов Астраханской области также приходился на 2015 г. – 2,247 на 100000 населения, наименьший показатель – на 2018 г. – 0,616 на 100000 населения. Определено влияние различных факторов течения ХЛЛ на частоту встречаемости и вид инфекционных осложнений различной этиологии и локализации процесса у больных ХЛЛ, а также зависимость частоты появления вторичных инфекций от возраста больного, стадии ХЛЛ, применяемой схемы химиотерапии. Локализованные инфекционные осложнения ХЛЛ наблюдались более чем в 70 % случаев и клинически проявлялись поражением верхних и нижних дыхательных путей, мочеполовой системы, кожных покровов, в 17 % случаев фиксировалась генерализация процесса. Преобладали грамположительные бактериальные патогены (в 78,67 % случаев), а среди вирусных агентов – *Herpesviridae*. Из грибковой микрофлоры лидирующая позиция принадлежит грибам рода *Candida* (72,34 %), представители рода *Aspergillus* высевались только в 27,66 % случаев грибковых осложнений.

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. Аглымова Т. А., Хаертымова Р. Т. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе // Практическая медицина. 2017. № 4 (105). С. 56–62.
2. Бондарева И. Б., Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 156–160.
3. Волкова М. А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2007. С. 396–405.
4. Чеботкевич В. Н. Ассоциации цитомегаловирусных и респираторных вирусных инфекций у больных различными формами лейкозов // Трансфузиология. 1998 г. Т. 16, № 28. С. 156–159.
5. Berger C. Infectious mononucleosis // Therapeutische Umschau. 2003. Vol. 60, № 10. P. 625–630.
6. Boeckh M., Nichols W. G., Papanicolaou G. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients : current status, known challenges, and future strategies // Blood and Marrow Transplantation. 2003. № 9. P. 543–558.
7. Dignani M. C. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports // F1000Prime Reports. 2014. Vol. 81, № 6. P. 25–27. doi: 10.12703/P6-81.
8. Elter T. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab // Annals of Hematology. 2009. Vol. 88, № 2. P. 121–132.
9. Linet M. S. Chronic lymphocytic leukaemia : an overview of etiology in light of recent developments in classification and pathogenesis // British Journal of Haematology. 2017. Vol. 139. P. 672–686.
10. Yadegarynia D. Pneumonitis due to cytomegalovirus in an immunocompromised patient // Iranian Journal of Clinical Infectious Disease. 2009. Vol. 4, № 4. P. 238–240.

References

1. Aglyamova T. A., Khaertymova R. T. Population aspects of epidemiology of herpesvirus infections in a large industrial city. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2017; 4(105): 56–62.
2. Bondareva I. B., Sergienko V. I. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh = Mathematical statistics in clinical research*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. P. 156–160.
3. Volkova M. A. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology, a guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2007: 396–405.
4. Chebotkevich V. N. Associations of cytomegalovirus and respiratory viral infections in patients with various forms of leukemia. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 1998; 16(28): 156–159.
5. Berger C. Infectious mononucleosis. *Therapeutische Umschau*. 2003. 60(10): 625–630.

6. Boeckh M., Nichols W. G., Papanicolaou G. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 543–558.
7. Dignani M. C. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000Prime Reports*. 2014; 81(6): 25–27. doi: 10.12703/P6-81.
8. Elter T. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Annals of Hematology*. 2009; 88(2): 121–132.
9. Linet M. S. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of etiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. *British Journal of Haematology*. 2017; 139: 672–686.
10. Yadegarynia D. Pneumonitis due to cytomegalovirus in an immunocompromised patient. *Iranian Journal of Clinical Infectious Disease*. 2009; 4(4): 238–240.

Информация об авторах

Д. М. Козак, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; врач-терапевт, Новая Поликлиника – Астрахань, г. Астрахань, Россия, e-mail: kodami10@mail.ru.

Е. Г. Овсянникова, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Information about the authors

D. M. Kozak, Assistant, Astrakhan State Medical University; General Practitioner, New Polyclinic – Astrakhan, Astrakhan, Russia, e-mail: kodami10@mail.ru.

E. G. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: elenaagma@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 29.01.2024; одобрена после рецензирования 21.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 29.01.2024; approved after reviewing 21.02.2024; accepted for publication 29.02.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.65-002-08-039.57-039.73

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-93-99

3.2.7. Урология и андрология
(медицинские науки)

**ДИНАМИКА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
ПРИ ОСТРОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ
В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

***Владимир Владимирович Масляков^{3,4}, Ольга Николаевна Павлова^{2,4},
Фирдавс Пулотович Султонов¹**

¹Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

²Самарский государственный медицинский университет Самара, Россия

³Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия

⁴Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить влияние комбинированной терапии, включающей в себя магнитолазерное воздействие и применение фотодинамической терапии, на состояние матричных металлопротеиназ при остром бактериальном простатите. **Материалы и методы.** Представлен анализ лечения 30 пациентов, от которых было получено одобрение на проведение исследования с установленным диагнозом «острый простатит бактериальной природы». Для этого были отобраны мужчины в возрасте 18–40 лет, средний возраст составил 32 ± 2 года. Пациенты были разделены на три группы по 15 человек. В I группу вошли мужчины, которым в качестве основного лечения применяли комбинацию антибиотикотерапии и магнитолазерной терапии. Во II группу включены пациенты, которым антибиотикотерапию и магнитолазерную терапию дополняли введением фотодитазина в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл. Для сравнения лабораторных показателей была сформирована группа III из относительно здоровых мужчин. В целях оценки эффективности лечения проводили динамическое исследование ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), а также металлопротеиназ (MMPs) -1, -2, -3, -7, -8, -9 в сыворотке крови. **Результаты.** Установлено, что применение фотодинамической терапии и лазерного облучения крови в комплексном лечении острого бактериального простатита приводит к скорейшему восстановлению показателей MMPs сыворотки крови и, как следствие, скорейшему купированию признаков воспаления. При этом применение данного метода способствует большему количеству выздоровлений, хорошо переносится, обладает малым количеством побочных эффектов, что может служить рекомендацией для более широкого использования данной методики при лечении острого бактериального простатита.

Ключевые слова: острый бактериальный простатит, фотодинамическая терапия, лазерное облучение крови, результаты лечения

Для цитирования: Масляков В. В., Павлова О. Н., Султонов Ф. П. Динамика металлопротеиназ при остром бактериальном простатите в процессе комбинированной терапии // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 93–99. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-93-99.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**DYNAMICS OF METALLOPROTEINASES
IN ACUTE BACTERIAL PROSTATITIS DURING COMBINATION THERAPY**

**Vladimir V. Maslyakov^{3,4}, Ol'ga N. Pavlova^{2,4},
Firdavs P. Sultonov¹**

¹Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

²Samara State Medical University Samara, Russia

³Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁴Reaviz Medical University, Samara, Russia

Abstract. The purpose of the study – to study the effect of combination therapy, including magnetolaser exposure and the use of photodynamic therapy on the state of matrix metalloproteinases in acute bacterial prostatitis. **Materials and methods.** An analysis of the treatment of 30 patients from whom approval was received for conducting a study with an established diagnosis of acute prostatitis of bacterial nature. For this purpose, men aged 18–40 years were selected, the average age was 32 ± 2 years. To conduct the study, the men were divided into three groups of 15 people each. Group 1 included patients who received a combination of antibiotic therapy and magnetic laser therapy as the main treatment. In group 2, patients who received antibiotic therapy and magnetic laser therapy were supplemented with photoditazine at a dose of 0.8 mg/kg per 100 ml. To compare laboratory parameters, a third group (group 3) of 15 relatively healthy men of the same age was formed. To assess the effectiveness of treatment, a dynamic study of metalloproteinase-1 inhibitor (TIMP-1), as well as metalloproteinases (MMPs) -1, -2, -3, -7, -8, -9, into the blood serum. **Results.** It has been established that the use of photodynamic therapy and laser irradiation of blood in the complex treatment of acute bacterial prostatitis leads to an early recovery of serum MMPs, and as a result, an early relief of signs of inflammation, while the use of this method contributes to a greater number of recoveries, is well tolerated, has a few side effects, which can serve as recommendations for a wider range of the use of this technique in the treatment of acute bacterial prostatitis.

Key words: acute bacterial prostatitis, photodynamic therapy, laser irradiation of blood, treatment results

For citation: Maslyakov V. V., Pavlova O. N., Sultonov F. P. Dynamics of metalloproteinases in acute bacterial prostatitis during combination therapy. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 93–99. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-93-99. (In Russ.).

Введение. Острый бактериальный простатит (ОБП) относится к наиболее часто встречаемым урологическим заболеваниям у мужчин [1]. Одним из факторов, приводящих к развитию данного заболевания, является бактериальная микрофлора, что требует применения антибактериальной терапии [2]. Увеличение микрофлоры является пусковым механизмом развития воспаления. Известно, что некоторые матриксные металлопротеиназы (ММП) могут быть рассмотрены в качестве маркера воспалительной реакции [3, 4]. В настоящее время доказана эффективность применения фотодинамической терапии (ФДТ) и лазерного излучения с целью коррекции данного показателя при некоторых заболеваниях [5, 6]. Однако, несмотря на публикации, посвященные вопросу лечения ОБП [7], эффективность применения комбинированной терапии, включающей в себя ФДТ и магнитолазерное облучение, остается неизученным. В результате проведенного анализа литературных данных, посвященных вопросам лечения ОБП, исследований, освещающих проблемы изучения металлопротеиназ сыворотки крови и их коррекции с помощью ФДТ и лазерного облучения крови, мы не встретили. В то же время остается много вопросов, касающихся механизмов влияния комбинированной терапии при лечении ОБП и требующих дальнейшего изучения.

Цель: изучить влияние комбинированной терапии, включающей в себя магнитолазерное воздействие и применение фотодинамической терапии на состояние матричных металлопротеиназ при остром бактериальном простатите.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования было отобрано 30 пациентов с диагнозом ОБП в возрасте 18–40 лет, средний возраст 32 ± 2 года, от которых было получено информированное согласие на участие в проведении исследования (протокол № 7 локального этического комитета Медицинского университета «Реавиз» от 24.11.2022). Базой для проведения исследования послужили поликлиники, расположенные в Саратове, в период с 2018 по 2023 г. Для постановки диагноза использовали комплекс клинико-лабораторных данных, включающих в себя сбор анамнеза, анализ клинической картины, при этом обращали особое внимание на локализацию болевого синдрома – промежность, поясничная область, половые органы, наличие болезненных ощущений при акте мочеиспускания, расстройства мочеиспускания, а также подъем температуры досубфебрильных значений. Из лабораторных показателей наибольшее значение имели: увеличение микроорганизмов в простатическом соке, представленных в большинстве случаев *Escherichia coli*, что подтверждалось проведением микробиологических посевов, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови и моче. Проводилось ультразвуковое исследование предстательной железы, при котором отмечались признаки ее воспаления.

В исследование не были включены пациенты старше 40 лет с воспалением простаты, протекающим в хронической форме.

Пациенты были разделены на две основные группы по 15 человек в зависимости от проводимого лечения. Пациентам I группы была назначена антибактериальная терапия, которую дополняли проведением ФДТ и магнитолазерной терапией (МЛТ). Пациентам II группы проводили антибактериальную терапию с МЛТ, но без ФДТ. Для проведения ФДТ использовали фотодитазин в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл. После расчета необходимой дозы, которая рассчитывалась согласно инструкции, препарат смешивали с физиологическим раствором в объеме 200 мл и вводили внутривенно в течение 35–40 мин. Параллельно с введением фотодитазина проводили внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), для этого применяли криптоновый лазер, длина волны которого составляла 647–675 нм, мощность воздействия – 120–300 мВт/см², суммарная доза равнялась 100 Дж/см². В качестве контроля была сформирована III группа, в которую вошли 15 относительно здоровых мужчин того же возраста.

После проведения ФДТ пациентам I группы с помощью лазеротерапевтического аппарата «Матрикс-Уролог» («Лазермедсервис», Москва) выполняли МЛТ. Воздействие на простату осуществляли с применением головки данного аппарата, которая состоит из кольцевого магнита, источника лазерного излучения и генератора вибрации. Процедуру выполняли путем введения в прямую кишку. Перед проведением МЛТ пациента просили полностью опорожнить мочевой пузырь. Проводилось восемь процедур, при этом первые пять из них выполняли ежедневно, а затем через сутки. МЛТ осуществляли в течение 5 мин [8].

Изучение ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и MMPs-1, -2, -3, -7, -8, -9, содержащихся в крови, выполняли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов производства США «R & D Diagnostics Inc.», «Quantikine», «R & D Systems» на автоматическом универсальном ридере «ELX800» («Bio-Tek Instruments, Inc.», США). Исследования проводили в 1–3, 5–7, 10–15, 17–19 сутки после начала лечения. Забор крови в III группе осуществляли однократно.

Для статистической обработки данных была создана компьютерная электронная база, представляющая собой таблицу в формате «Excel». При применении математического анализа данных проводили проверку на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Франсия при $n < 50$. Если полученная выборка отличалась от нормальной, применяли метод U-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что перед началом лечения у всех пациентов с ОБП был снижен показатель TIMP-1, что закономерно привело к увеличению всех показателей MMPs [9] по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 1).

Таблица 1. Результаты исследования показателей TIMP-1 и MMPs у пациентов с ОБП и здоровых лиц до начала лечения

Table 1. Results of the study of TIMP-1 and MMPs indicators in patients with acute bacterial prostatitis and healthy individuals before treatment

Показатели крови, нг/мл	Результаты в группах	
	Пациенты с ОБП (n = 30)	Здоровые доноры (n = 15)
TIMP-1	680 (657; 684)*	891 (781; 913)
MMPs-2	512 (502; 519)*	361 (282; 397)
MMPs-3	24,3 (22,3; 25,1)*	19,3 (18,6; 20,5)
MMPs-7	12,5 (11,8; 13,5)*	9,2 (8,7; 10,4)
MMPs-8	32,5 (29,3; 33,6)*	21,2 (20,4; 23,4)
MMPs-9	820 (727; 911)*	672 (596; 718)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая достоверность между группами.

Note: * $p < 0,05$ – statistical significance between groups.

Таким образом, у пациентов с ОБП перед началом проведения лечения отмечается сильная отрицательная корреляционная зависимость по такому показателю, как TIMP-1, по сравнению с данными, полученными в группе относительно здоровых доноров ($r = -0,76$). При этом была получена сильная отрицательная корреляция между TIMP и MMPs ($r = -0,75$) у пациентов с ОБП.

При дальнейшем исследовании уже на 1–3 сутки у пациентов группы I происходило статистически достоверное увеличение количества TIMP-1 в сыворотке крови, что приводило к снижению количества MMPs. В группе II изменений в анализируемых показателях отмечено не было (табл. 2).

Таблица 2. Результаты исследования показателей TIMP-1 и MMPs у пациентов с ОБП и здоровых лиц на 1–3 сутки после начала лечения
 Table 2. The results of the study of TIMP-1 and MMPs indices in patients with acute bacterial prostatitis and healthy individuals 1–3 days after the start of treatment

Показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа I (n = 15)	Группа II (n = 15)	Группа III (n = 15)
TIMP-1	712 (686; 714)*	680 (657; 684)*	891 (781; 913)
MMPs-2	410 (302; 449)*	512 (502; 519)*	361 (282; 397)
MMPs-3	21,3 (20,1; 22,6)*	24,3 (22,3; 25,1)*	19,3 (18,6; 20,5)
MMPs-7	10,4 (9,6; 10,9)*	12,5 (11,8; 13,5)*	9,2 (8,7; 10,4)
MMPs-8	27,3 (26,2; 28,3)*	32,5 (29,3; 33,6)*	21,2 (20,4; 23,4)
MMPs-9	713 (687; 812)*	820 (727; 911)*	672 (596; 718)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая достоверность по сравнению со здоровыми донорами.
 Note: * $p < 0,05$ – statistical significance compared to healthy donors.

При дальнейшем исследовании на 5–7 сутки после начала лечения было установлено, что у пациентов группы I все исследуемые показатели восстанавливались и не отличались от данных, полученных в группе здоровых доноров. В то же время у пациентов группы II существенных изменений в анализируемых показателях получено не было (табл. 3).

Таблица 3. Результаты исследования показателей TIMP-1 и MMPs у пациентов с ОБП и здоровых лиц на 5–7 сутки после начала лечения
 Table 3. Results of the study of TIMP-1 and MMPs indicators in patients with acute bacterial prostatitis and healthy individuals on 5–7 days after the start of treatment

Показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа I (n = 15)	Группа II (n = 15)	Группа III (n = 15)
TIMP-1	895 (876; 915)*	680 (657; 684)*. **	891 (781; 913)
MMPs-2	358 (342; 389)*	512 (502; 519)*. **	361 (282; 397)
MMPs-3	18,7 (18,1; 19,1)*	24,3 (22,3; 25,1)*. **	19,3 (18,6; 20,5)
MMPs-7	9,3 (8,7; 9,9)*	12,5 (11,8; 13,5)*. **	9,2 (8,7; 10,4)
MMPs-8	21,7 (21,2; 28,1)*	32,5 (29,3; 33,6)*. **	21,2 (20,4; 23,4)
MMPs-9	683 (681; 702)*	820 (727; 911)*. **	672 (596; 718)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая достоверность по сравнению со здоровыми донорами;
 ** $p < 0,05$ – статистическая достоверность по сравнению с группой I.

Note: * $p < 0,05$ – statistical significance compared with healthy donors; ** $p < 0,05$ – statistical significance compared to group I.

К 10–15 суткам после начала лечения изменений в группе I не было, в то время как в группе II отмечалась тенденция к увеличению показателя TIMP-1 и снижению количества некоторых MMPs. Следует отметить, тот факт, что при сравнении анализируемых показателей между I и II группами, отмечается статистически достоверное увеличение TIMP-1 и снижение MMPs (табл. 4).

Таблица 4. Результаты исследования показателей TIMP-1 и MMPs у пациентов с ОБП и здоровых лиц на 10–15 сутки после начала лечения
 Table 4. Results of the study of TIMP-1 and MMPs indicators in patients with acute bacterial prostatitis and healthy individuals on 10–15 days after the start of treatment

Показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа I (n = 15)	Группа II (n = 15)	Группа III (n = 15)
TIMP-1	897 (876; 919)	762 (686; 784)*	891 (781; 913)
MMPs-2	355 (342; 389)	412 (402; 489)*	361 (282; 397)
MMPs-3	18,7 (18,1; 19,1)	21,6 (22,3; 22,1)*	19,3 (18,6; 20,5)
MMPs-7	9,3 (8,7; 9,9)	11,7 (10,8; 12,2)*	9,2 (8,7; 10,4)
MMPs-8	21,7 (21,2; 28,1)	28,4 (27,3; 29,2)*	21,2 (20,4; 23,4)
MMPs-9	683 (681; 702)	820 (727; 911)*	672 (596; 718)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая достоверность по сравнению со здоровыми донорами.
 Note: * $p < 0,05$ – statistical significance compared to healthy donors.

Полное восстановление показателей TIMP-1 и MMPs у пациентов группы II было отмечено к 17–19 суткам после начала лечения, когда все исследуемые показатели стали соответствовать данным, полученным в группе здоровых доноров и у пациентов группы I (табл. 5).

Таблица 5. Результаты исследования показателей TIMP-1 и MMPs у пациентов с ОБП и здоровых лиц на 17–19 сутки после начала лечения

Table 5. The results of the study of TIMP-1 and MMPs indices in patients with acute bacterial prostatitis and healthy individuals on the 17–19 day after the start of treatment

Показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа I (n = 15)	Группа II (n = 15)	Группа III (n = 15)
TIMP-1	897 (876; 919)	882 (876; 894)	891 (781; 913)
MMPs-2	355 (342; 389)	352 (342; 382)	361 (282; 397)
MMPs-3	18,7 (18,1; 19,1)	18,6 (17,3; 19,1)	19,3 (18,6; 20,5)
MMPs-7	9,3 (8,7; 9,9)	9,7 (8,8; 10,2)	9,2 (8,7; 10,4)
MMPs-8	21,7 (21,2; 28,1)	20,4 (19,3; 22,5)	21,2 (20,4; 23,4)
MMPs-9	683 (681; 702)	720 (717; 801)	672 (596; 718)

На основании проведенного исследования можно сделать заключение о том, что применение комбинированной терапии, которая включает в себя ФДТ и лазерное облучение крови, в комплексе с антибиотикотерапией ОБП способствует скорейшему восстановлению TIMP-1 и, как следствие, MMPs в сыворотке крови. При сопоставлении данных, полученных при проведении лабораторных исследований, и клинической картины было установлено, что практически все пациенты хорошо перенесли данную процедуру. Лишь в 1 (3,3 %) случае отмечалась аллергическая реакция в виде крапивницы, которая была купирована применением десенсибилизирующих препаратов и не потребовала отмены процедуры. Помимо этого, в группе I наступил более быстрый клинический эффект, что проявилось купированием явлений воспаления как клинически, так и лабораторно. Так, в этой группе уже на 3 сутки от момента начала терапии пациенты стали отмечать уменьшение болевого синдрома, нормализацию температурной реакции, устранение дизурических расстройств. Для сравнения в группе II подобные изменения пациенты стали отмечать лишь к 10 суткам от начала терапии. При этом полное выздоровление, подтвержденное клинически и лабораторно, в группе I составило 14 (46,7 %) человек (от общего числа пациентов I и II групп) только в 1 (3,3 %) наблюдении произошел переход ОБП в хроническую форму. В группе II полное выздоровление отмечено в 10 (33,3 %) случаях (от общего числа пациентов I и II групп), а переход в хроническую форму – в 5 (16,7 %) наблюдениях.

Заключение. Применение фотодинамической терапии и лазерного облучения крови в комплексном лечении острого бактериального простатита приводит к скорейшему восстановлению показателей металлопротеиназ сыворотки крови и, как следствие, скорейшему купированию признаков воспаления. При этом применение данного метода способствует большему количеству выздоровлений, хорошо переносится, обладает малым числом побочных эффектов, что может служить рекомендацией для более широкого применения данной методики при лечении острого бактериального простатита.

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. Набер К. Г., Валенсии В., Вагенленер Ф. М. Е. Острый и хронический простатит – что важно для практики? // Вестник урологии. 2016. № 2. С. 71–81.
2. Горилловский Л. М., Доброхотов М. М. Хронический простатит // Медицинский совет. 2010. № 7–8. С. 72–77.
3. Чернигова Е. И., Аксененко М. Б., Рукша Т. Г. Матриксная металлопротеиназа 9 как маркер хронического воспаления при дермальных васкулитах // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 1, № 1. С. 34–37.
4. Казеко Л. А., Бенеш Ю. Д. Матриксные металлопротеиназы как потенциальный диагностический маркер воспалительных и неопластических процессов в полости рта // Современная стоматология. 2019. Т. 19, № 2. С. 58–62.
5. Масляков В. В., Павлова О. Н., Ким Л. М. Применение комплекса фотодинамической терапии, внутривенного лазерного облучения и локального лазерного облучения с целью коррекции показателей гемостаза в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи с оценкой его эффективности // Лазерная медицина. 2020. Т. 24, № 4. С. 9–17.
6. Масляков В. В., Гребнев Д. Ю., Ким Л. М. Патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи // Вопросы онкологии. 2021. Т. 67, № 1. С. 77–84.
7. Катибов М. И., Алибеков М. М. Современные подходы к терапии хронического бактериального простатита // Экспериментальная и клиническая урология. 2022. Т. 5, № 2. С. 130–139. URL: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-130-139>.
8. Еселевич В. С. Комплексная терапия хронического бактериального простатита (ХБП) с применением аппарата лазерной терапии «Матрикс-Уролог» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 89, № 6. С. 179–181.
9. Olszewska E., Matulka M., Mroczko B., Pryczynicz A., Kemon A., Szmitkowski M., Mierzwinski J., Pietrewicz T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in cholesteatoma // Histology and Histopathology. 2016. Vol. 31 (3). P. 307–15. doi: 10.14670/HH-11-677.

References

1. Naber K. G., Valensii V., Vagenlener F. M. E. Acute and chronic prostatitis – what is important for practice? Bulletin of Urology. 2016; 2: 71–81. (In Russ.).
2. Gorilovskiy L. M., Dobrohotov M. M. Chronic Prostatitis. Meditsinskiy sovet = Medical Advice. 2010; 7–8: 72–77. (In Russ.).
3. Chernigova E. I., Aksenenko M. B., Ruksha T. G. Matrix metalloproteinase 9 as a marker of chronic inflammation in dermal vasculitis. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases. 2015; 1(1): 34–37. (In Russ.).
4. Kazeko L. A., Benesh Ju. D. Matrix metalloproteinases as a potential diagnostic marker of inflammatory and neoplastic processes in the oral cavity. Sovremennaya stomatologiya = Modern dentistry. 2019; 19(2): 58–62. (In Russ.).
5. Masljakov V. V., Pavlova O. N., Kim L. M. Application of a complex of photodynamic therapy, intravenous laser irradiation and local laser irradiation in order to correct hemostasis in the initial stage of squamous cell skin cancer with evaluation of its effectiveness. Lasernaya meditsina = Laser medicine. 2020; 24(4): 9–17. (In Russ.).
6. Masljakov V. V., Grebnev D. Ju., Kim L. M. Pathophysiological rationale for the use of photodynamic therapy in the initial stage of squamous cell skin cancer. Voprosy onkologii = Oncology questions. 2021; 67(1): 77–84. (In Russ.).
7. Katibov M. I., Alibekov M. M. Modern approaches to the treatment of chronic bacterial prostatitis. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology. 2022; 15(2): 130–139. URL: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-130-139>. (In Russ.).
8. Eselevich V. S. Complex therapy of chronic bacterial prostatitis using the Matrix-Urolog laser therapy apparatus. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2009; 89(6): 179–181. (In Russ.).
9. Olszewska E., Matulka M., Mroczko B., Pryczynicz A., Kemon A., Szmitkowski M., Mierzwinski J., Pietrewicz T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in cholesteatoma. Histology and Histopathology. 2016; 31(3): 307–15. doi: 10.14670/HH-11-677.

Информация об авторах

В. В. Масляков, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия, e-mail: maslyakov@inbox.ru.

О. Н. Павлова, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: rektorat@samgups.ru.

Ф. П. Султонов, студент, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия, e-mail: rector@marsu.ru.

Information about the authors

V. V. Maslyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: maslyakov@inbox.ru.

O. N. Pavlova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Physiology with a course in Life Safety and Disaster Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: rektorat@samgups.ru.

F. P. Sultonov, student, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia, e-mail: rector@marsu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.07.2023; одобрена после рецензирования 12.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 01.07.2023; approved after reviewing 12.02.2024; accepted for publication 29.02.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.153.96:616.69-008.6

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-100-108

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

**ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛАКТОФЕРРИНА
ПРИ НАРУШЕНИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА**

*Сердар Аллабердиевич Мередов¹, Елена Борисовна Мавлютова¹,
Мария Вячеславовна Плосконос¹, Александр Аркадьевич Николаев¹,
Александр Александрович Терентьев²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценка защитного эффекта лактоферрина при дисфункции яичек низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона. **Материалы и методы.** В исследование вошли 48 половозрелых крыс-самцов. Их разделили на четыре группы: группа контроля, группа облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, группа «лактоферрин» с пероральным приемом лактоферрина по 10 мг в день, группа совместного облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона и прием лактоферрина. Тестикулярный сперматогенез оценивали традиционными методами. Гомогенат ткани семенников использовали для вестерн-блот анализа. Концентрацию тестостерона в сыворотке определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Данные проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическую разницу принимали при $p < 0,05$. **Результаты.** Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение концентрации сперматозоидов почти в 2 раза (51,7 % от контроля). Совместное пероральное применение лактоферрина с низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона оказывает защитное действие на концентрацию сперматозоидов. Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение выработки тестостерона яичками. Пероральное применение лактоферрина на фоне облучения сохранило нормальный уровень тестостерона. Лактоферрин также улучшает целостность гематотестикулярного барьера, нарушенного воздействием излучения миллиметрового диапазона. Излучение миллиметрового диапазона достоверно снижает экспрессию клаудина 11 на 40 %. Совместное применение излучения миллиметрового диапазона и перорального введения лактоферрина сохраняет продукцию клаудина 11 на уровне контроля. Облучение достоверно снижает продукцию N-кадгерина, совместное применение облучения и перорального введения лактоферрина не восстанавливает уровень этого белка. **Заключение.** Полученные результаты показали, что лактоферрин защищал сперматогенез и интегральные аспекты гематотестикулярного барьера, которые были нарушены воздействием излучения миллиметрового диапазона.

Ключевые слова: низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, лактоферрин, сперматогенез, гематотестикулярный барьер

Для цитирования: Мередов С. А., Мавлютова Е. Б., Плосконос М. В., Николаев А. А., Терентьев А. А. Протективные свойства лактоферрина при нарушении сперматогенеза // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 100–108. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-100-108.

**PROTECTIVE PROPERTIES OF LACTOFERRIN
IN DISORDERS OF SPERMATOGENESIS**

Serdar A. Meredov¹, Elena B. Mavlyutova¹,
Mariya V. Ploskonos¹, Alexandr A. Nikolaev¹,
Alexandr A. Terentev²

¹Astrakhan State Medical University Astrakhan, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Objective of the study: to evaluate the protective effect of lactoferrin on improving spermatogenic function in testicular dysfunction caused by low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range. **Materials and methods:** 48 mature male rats were used. They were divided into four groups: a control group, a group exposed to low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range, a group of lactoferrin with oral intake of lactoferrin 10 mg per day, a group of combined irradiation with low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and taking lactoferrin. Testicular spermatogenesis was assessed using traditional methods. Testicular tissue homogenate was used for Western blot analysis. Serum testosterone concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA). A statistical difference was accepted at $p < 0.05$. **Results.** Low-intensity electromagnetic radiation in the millimeter range causes a significant decrease in sperm concentration by almost 2 times (51.7 % of the control). Combined oral administration of lactoferrin with low-intensity millimeter-wave electromagnetic radiation has a protective effect on sperm concentration. Electromagnetic radiation in the millimeter range causes a significant decrease in testosterone production in the testicles. Oral administration of lactoferrin during radiation maintained normal testosterone levels. Lactoferrin also improves the integrity of the blood-testis barrier, which is compromised by exposure to millimeter-wave radiation. Millimeter-wave radiation significantly reduces the expression of claudin 11 by 40 %. The combined use of millimeter-wave radiation and oral administration of lactoferrin maintains claudin 11 production at control levels. Irradiation significantly reduces the production of N-cadherin; the combined use of irradiation and oral administration of lactoferrin does not restore the level of this protein. **Conclusion.** Taken together, the results showed that lactoferrin ameliorated spermatogenesis and integral aspects of the blood-testis barrier that were compromised by exposure to millimeter-wave radiation, which was achieved by improving the integrity of the blood-testis barrier, restoring claudin-11 expression, as well as restoring testosterone levels.

Keywords: low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range, lactoferrin, spermatogenesis, blood-testis barrier

For citation: Meredov S. A., Mavlyutova E. B., Ploskonos M. V., Nikolaev A. A., Terentev A. A. Protective properties of lactoferrin in spermatogenesis disorders. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 100–108. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-100-108. (In Russ.).

Введение. Необходимо лучшее понимание сперматогенеза человека, поскольку около 15 % супружеских пар бесплодны, причем половина этих случаев связана с мужскими факторами, что указывает на то, что около 7 % мужчин в общей популяции бесплодны [1]. Аномальное качество и недостаточное количество спермы являются основными причинами мужского бесплодия, большинство из которых клинически проявляются как олигозооспермия, астенозооспермия, тератоспермия или азооспермия [2]. Сперматогенез полностью зависит от гематотестикулярного барьера (ГТБ), который отделяет развитые половые клетки яичка от иммунной системы, которые в противном случае можно было бы считать «чужеродными». ГТБ – физический барьер, построенный клетками Сертоли, разделяет семенной эпителий на два отдельных компартмента – базальный и адлюминальный. ГТБ отвечает за изоляцию зародышевых клеток, находящихся в адлюминальном компартменте, из кровеносной и лимфатической системы и, вместе с местной иммуносупрессией, обеспечивает иммунопривилегированную среду для завершения сперматогенеза. Он создается плотными соединениями (TJs), эктоплазматической специализацией (ESs), десмосомами и щелевыми соединениями (GJs), которые присутствуют между клетками Сертоли [3]. Многие факторы могут ухудшить репродуктивную

способность мужчины, вызывая временное или постоянное бесплодие. К таким факторам можно отнести химические токсиканты [4], фармакологические агенты [5] и физические факторы, такие как низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона [6]. Сообщалось, что мужская репродуктивная способность ухудшается из-за воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, которое вызывает дисбаланс профиля сперматогенных клеток самцов крыс и наиболее уязвимыми являются этапы митоза сперматогоний. Уменьшается число активно подвижных сперматозоидов, значительно снижается функциональная устойчивость сперматозоидов крыс к факторам внешней среды (тесты Милованова и Джоэла) [6]. Недавнее исследование также показало, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона нарушает стероидогенез в клетках Лейдига и нарушает целостность ГТБ, состоящего в основном из клеток Сертоли, что, в конечном итоге, способствовало снижению выработки спермы и увеличению доли аномальных сперматозоидов [7].

Лактоферрин (ЛФ) представляет собой железосвязывающий гликопротеин, который сильно экспрессируется в человеческом и коровьем молоке. Все больше данных свидетельствует о множественных физиологических функциях ЛФ, начиная от гомеостаза и транспортировки железа и заканчивая антимикробным, противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим действием [8]. Многочисленные исследования показали, что лактоферрин способен проявлять биологическое действие при приеме перорально. Исследования барьерных функций кишечника *in vivo* и *in vitro* показали, что ЛФ восстанавливает повышенную кишечную проницаемость и нарушение барьерной функции, вызванные афлатоксином М1, за счет повышения уровня белков, связанных с плотными соединениями, таких как клаудин-3, окклюдин и zonula occludens 1 (ZO-1) [9]. Более того, ЛФ также оказывает защитное действие на дисфункцию кишечного эпителиального барьера, вызванную инфекцией или воспалением в культивируемых эпителиальных клетках. Это сопровождалось ингибированием индуцированного энтеропатогенными бактериями снижения экспрессии клаудина-8 [10]. У мужчин с астеногерматоспермией и лейкоцитоспермией введение ЛФ улучшало качество спермы [11]. Плотные контакты также играют значительную роль в ГТБ яичка. Может ли ЛФ восстановить нарушенные функции ГТБ и стероидогенез, вызванные воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, еще не изучено.

Цель исследования: оценить защитный эффект применения лактоферрина, включающий в себя улучшение сперматогенной функции при дисфункции яичек, вызванной низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, который поможет разработать новые стратегии борьбы с растущим риском воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона у мужчин.

Материалы и методы исследования. 48 крыс-самцов (весом 230–270 г) были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово». Животных выращивали в помещении при постоянной температуре (25 ± 2 °С) и влажности (50 ± 10 %) с 12-часовым циклом света и темноты. Особи получали свободный доступ к воде и пище.

Самцов белых крыс после 5-дневной адаптации, с помощью стратифицированной случайной процедуры распределяли по весу на четыре группы: группа контроля (базовая диета, $n = 16$), группа МВИ (микроволновое излучение) (базальная диета + МВИ КВЧ-диапазона облучение с помощью генератора монохроматических волн «Явь 0–1-7,1» (АО «НПП «Исток» им. А. И. Шокина», Россия) в течение 30 дней по 30 мин ежедневно, $n = 16$), группа ЛФ (базальная диета с пероральным приемом ЛФ по 10 мг в день, $n = 16$) и группа МВИ + ЛФ (совместное облучение МВИ КВЧ-диапазона (42 ГГц, $\lambda=7,1$ мм) с помощью генератора монохроматических волн «Явь 0–1-7,1» (АО «НПП «Исток» им. А. И. Шокина», Россия) в течение 30 дней по 30 мин ежедневно, $n = 16$ и ЛФ в указанной выше дозе, $n = 16$).

Всех крыс подвергали эвтаназии на 35 день периода кормления. Особей помещали в стеклянную, плотно закрывающуюся банку с кусочком ваты, пропитанным хлороформом или эфиром. Животные засыпали и погибали в течение 3–5 мин. Далее собирали образцы крови, семенников и придатков яичка. Измеряли массу тела и общую массу двусторонних яичек. Значение индекса семенников рассчитывали следующим образом: индекс семенников = масса семенников / масса тела $\times 100$ %. Образцы крови центрифугировали при $1000 \times g$ в течение 15 мин при 4 °С, а сыворотку собирали и хранили при минус 80 °С. Образцы семенников хранили при минус 80 °С для биохимического исследования. Хвост придатка яичка и семявыносящий проток вырезали вместе и измельчали в 0,5 мл PBS. После отстаивания в течение 10 мин супернатант использовали для подсчета сперматозоидов стандартным гемоцитометрическим методом. Тестикулярный сперматогенез оценивали с использованием метода,

предложенного В. П. Маминой и Д. И. Семеновым [12]. Для проведения вестерн-блот анализа ткань семенника была гомогенизирована в холодном буфере для лизиса RIPA в соотношении 1 мл буфера RIPA на 50 мг ткани. Затем её лизировали на льду в течение 30 мин. Белковый лизат центрифугировали и супернатант сохраняли при минус 80 °С. Вестерн-блот анализ проводили с помощью камеры вертикального электрофореза VE-20 («Хеликон», Россия). Перенос белков на нитроцеллюлозные мембраны («Invitrogen», Россия) осуществляли в ячейке для влажного переноса методом электропереноса. Мембраны инкубировали с 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина в течение ночи при температуре 4 °С для блокирования неспецифического связывания. Первичные антитела инкубировали в течение ночи при 4 °С. Затем мембраны отмывали трёхкратно в PBS буфере с 0,1 % твин-20. Мембраны инкубировали с меченым HRP козым анти-кроличьим IgG («WesternFroxx набор анти-кролик HRP», Россия). Визуализацию осуществляли с помощью реактива DAB («Vector labs», Россия) Полосы сканировали на компьютере, их относительную интенсивность определяли денситометрически с использованием компьютерной программы «ПН5108» [13]. Концентрации тестостерона в сыворотке и гомогенате семенников определяли с помощью наборов твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Тестостерон стероид-ИФА» («Алкор-Био», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Детектирующая способность набора варьировалась 0,313–20,0 нг/мл. Все данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием полностью рандомизированного дизайна. Данные были изучены с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическую разницу принимали при $p < 0,05$. Данные были представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка (SEM).

Результаты исследования и их обсуждение. Концентрация сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках по итогам проведенных экспериментов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Влияние микроволнового излучения и перорального применения ЛФ на концентрацию сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках
Table 1. Effect of microwave radiation and oral administration of lactoferrin on the concentration of sperm in the caudal epididymis and vas deferens

Группы	Концентрация Sp $\times 10^6$ в 1 мл	Достоверность по отношению к контролю	Достоверность по отношению к МВИ
Контроль (n = 16)	432,60 \pm 47,01	–	p = 0,034559
МВИ (n = 16)	223,55 \pm 81,70	p = 0,034559	–
ЛФ (n = 16)	497,86 \pm 47,6	p = 0,337392	p = 0,020453
МВИ + ЛФ (n = 16)	459,85 \pm 51,21	p = 0,697895	p = 0,049367

По данным таблицы 1, низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение концентрации сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках почти в 2 раза (51,7 % от контроля). Пероральное введение лактоферрина вызывает повышение концентрации сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках на 15 %, и, хотя это повышение статистически недостоверно, экстраполяция полученных данных в системе ANOVA позволяет получить достоверные результаты при увеличении числа наблюдений в 6,8 раза. Совместное пероральное применение ЛФ с низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона оказывает протективное действие на концентрацию сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках, концентрация сперматозоидов даже незначительно повышается на 6,3 %.

Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение выработки тестостерона яичками. Уровень тестостерона в сыворотке крови контрольных животных составил 4,47 \pm 0,38 нмоль/л, а в сыворотке крови крыс-самцов после воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона уровень тестостерона в среднем составил 3,42 \pm 0,31 нмоль/л, что достоверно ($p = 0,040803$) ниже контрольных значений. Пероральное введение ЛФ не влияет на уровень тестостерона в сыворотке крови самцов крыс. Пероральное применение ЛФ на фоне облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона оказало протективное действие, и в этой группе животных уровень тестостерона существенно не отличался от показателей в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального приема ЛФ на концентрацию тестостерона в сыворотке крови крыс самцов
 Table 2. Effect of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and oral administration of LF on the concentration of testosterone in the blood serum of male rats

Группы	Уровень тестостерона в сыворотке крови крыс-самцов, нмоль/л	Достоверность по отношению к контролю	Достоверность по отношению к МВИ
Контроль (n = 16)	4,47 ± 0,38	–	p = 0,040803
МВИ (n = 16)	3,42 ± 0,31	p = 0,040803	–
ЛФ (n = 16)	4,42 ± 0,48	p = 0,935469	p = 0,090680
МВИ + ЛФ (n = 16)	4,39 ± 0,51	p = 0,900770	p = 0,114926

ЛФ также улучшает целостность ГТБ, нарушенного воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Были исследованы соединительные белки ГТБ: коннексин 43, клаудин11 и N-кадгерин методом иммуноблоттинга (рис. 2). Полосы были отсканированы на компьютере, а их относительную интенсивность определяли денситометрически с помощью программы ЭВМ «ПН5108». На рисунке 2Б. показана наиболее показательная денситограмма вестерн-блота клаудина 11, на которой видно резкое снижение экспрессии клаудина 11 после воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и восстановление уровня клаудина в группе животных, которые, наряду с облучением низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, получали перорально 10 мг ЛФ на протяжении всего срока облучения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия белков ГТБ после воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона носит разнонаправленный характер. Данные денситометрии вестерн-блот анализа представлены в таблице 3.

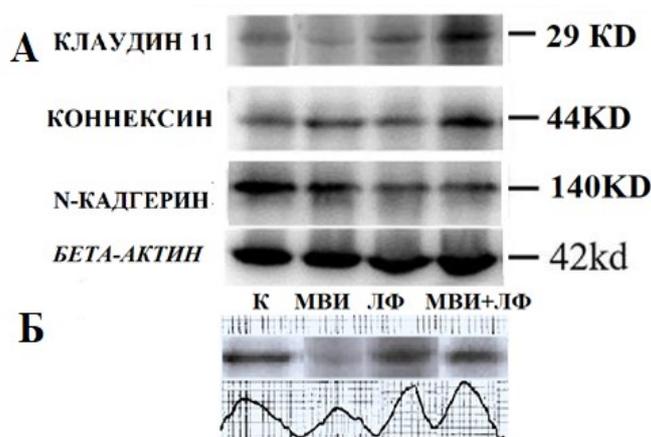


Рис. 2. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального приема ЛФ на экспрессию белков ГТБ: А. Иммуноблоттинг экспрессии белков клаудина 11, коннексина 43 и N-кадгерина, нормализованный по уровням β-актина: К – контрольная группа; МВИ – группа животных, облученная низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона; ЛФ – группа, получавшая перорально ЛФ; МВИ + ЛФ – группа, получавшая ЛФ на фоне облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона. Б. Денситограмма вестерн-блота клаудина 11 при вышеобозначенных условиях

Fig. 2. Effects of low-intensity millimeter-wave electromagnetic radiation and oral LF administration on the expression of blood-testis barrier proteins: A. Immunoblotting of claudin 11, connexin 43, and N-cadherin protein expression normalized to β-actin levels: K-control group; MVI-group of animals irradiated with low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range; LF group received oral lactoferrin; MVI + LF – group receiving lactoferrin against the background of irradiation with low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range. B. Densitogram of a Western blot of claudin11, under the above conditions

Таблица 3. Анализ денситограмм вестерн-блота белков ГТБ
Table 3. Analysis of Western blot densitograms of blood-testis barrier proteins

Белки ГТБ	Контроль	МВИ	ЛФ	МВИ + ЛФ
Клаудин 11	100 ± 0,5 %	62,0 ± 1,8 % p = 0,000004	104,0 ± 1,6 % p = 0,081829	105,6 ± 2,8 % p = 0,144463
Коннексин	100,0 ± 0,8 %	94,2 ± 2,9 % p = 0,090000	102,2 ± 1,9 % p = 0,326946	99,7 ± 2,6 % p = 0,915782
N-кадгерин	100,0 ± 0,8 %	89,1 ± 1,5 % p = 0,000679	101,9 ± 2,3 % p = 0,460816	88,9 ± 2,6 % p = 0,004687

Примечание: данные были представлены как среднее значение ± SEM. Для одностороннего дисперсионного анализа, **p < 0,01.

Note: Data were presented as mean ± SEM. For one-way analysis of variance, **p < 0.01.

Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона достоверно (**p = 0,000004**) снижает экспрессию клаудина 11 почти на 40 %. Пероральное введение ЛФ не влияет на уровень клаудина 11, а вот совместное применение низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального введения ЛФ оказывает протективное действие на экспрессию клаудина 11, которая сохраняется на уровне контроля (**p = 0,144463**). Анализ денситограмм вестерн-блота коннексина показал отсутствие влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию одного из основных белков щелевых контактов в сперматогенном эпителии. У взрослых семенников N-кадгерин отвечает за целостность семенного эпителия, регуляцию выработки спермы и создание ГТБ. Анализ денситограмм вестерн-блота N-кадгерина показал, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона достоверно (**p = 0,000679**) снижает продукцию N-кадгерина и, в отличие от клаудина 11, совместное применение низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального введения ЛФ не приводит к восстановлению экспрессии этого белка, его уровень в экстрактах яичек самцов крыс остается достоверно (**p = 0,004687**) сниженным более чем на 10 %.

Пагубное воздействие на мужскую репродукцию низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, являющегося наиболее распространенным загрязнителем электромагнитной сферы крупных городов искусственного происхождения, привлекает все больше исследований. Представленная работа выявила защитное действие ЛФ на репродуктивные нарушения у крыс-самцов, вызванные низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона. Пероральное введение ЛФ восстанавливало нарушение сперматогенеза у крыс, получавших хроническое облучение низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, что подтверждено выявлением увеличения количества сперматозоидов придатка яичка.

Будучи широко распространенными антропогенными загрязнителями, миллиметровые волны являются наиболее быстро растущими в объемах загрязняющими техногенными продуктами. Рост встречаемости низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в окружающей среде способствует увеличению мужского бесплодия [14]. В данном исследовании облучение проводилось с определенной интенсивностью (42 ГГц, $\lambda = 7,1$ мм), получены данные по снижению сперматогенеза, уровня тестостерона и повреждению ГТБ. В исследованиях по облучению сперматозоидов человека частотой 2,4 ГГц (Wi-fi), что соответствует длине волны 12,5 см, отмечено снижение их подвижности и наблюдалась фрагментация ДНК [15]. Несмотря на то, что у крыс под действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона не наблюдалось снижения массы тела, было выявлено уменьшенное количество сперматозоидов в придатках яичка. У крыс-самцов наблюдалось улучшение индекса семенников и выработки спермы при пероральном введении ЛФ.

Другая важная функция яичек – стероидогенез. Основным продуктом стероидогенеза у мужчин является тестостерон, а нарушение биосинтеза тестостерона приводит к снижению сперматогенеза и мужскому бесплодию [4]. Предыдущие исследования также зафиксировали блокирование стероидогенеза со снижением концентрации тестостерона в сыворотке крови крыс действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона [14]. Хотя в данной работе использованы в основном источники сантиметровых излучений.

Будучи наиболее важным компонентом ГТБ, TJs ограничивают движение метаболитов с избирательной проницаемостью, а ключевыми структурными белками TJs являются клаудины. Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона снижает уровень клаудина

11, что, очевидно, тормозит сперматогенез. Коннексин 43 является доминантным белком GJ в семенном эпителии, который играет жизненно важную роль в сперматогенезе млекопитающих, обеспечивая прямую цитоплазматическую связь между соседними клетками яичка. Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона не оказывает влияния на экспрессию этого белка. ESs, уникальное якорное соединение семенников, важно для связи Сертоли-зародышевые клетки, чтобы поддерживать все фазы развития и зрелости зародышевых клеток, а N-кадгерин является основным компонентом ESs [3]. Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона достоверно снижает уровень этого белка. Учитывая решающую роль ГТБ в сперматогенезе, нарушение выработки спермы обычно сочетается с нарушением ГТБ. Однако в отчетах об экспрессии белка ГТБ у животных с нарушенным сперматогенезом описаны противоречивые результаты. Было документально подтверждено, что воздействие мелких твердых частиц снижает выработку спермы и нарушает целостность ГТБ со снижением экспрессии белков окклюдина, коннексина 43 и N-кадгерина у мышей и крыс, соответственно. Напротив, исследования зеараленона и наноразмерного диоксида титана на мышах выявили нарушение целостности ГТБ с нарушением продукции коннексина 43, клаудина 11 и ZO-1 [16]. Представленное исследование показало, что действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона достоверно снижает уровень экспрессии клаудина и N-кадгерина. Введение ЛФ предотвращало снижение концентрации клаудина 11, но не влияло на уровень N-кадгерина. Однако снижение адгезивного соединения между клетками Сертоли, вызванное низким уровнем N-кадгерина, не критично для снижения сперматогенеза на фоне нормального уровня клаудина 11 и коннексина.

Заключение. Полученные результаты показали, что лактоферрин апологировал сперматогенез и интегральные аспекты гематотестикулярного барьера, которые были нарушены воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Это было достигнуто за счет улучшения целостности гематотестикулярного барьера, восстановления экспрессии клаудина 11, а также восстановления уровня тестостерона.

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. Kilchevsky A., Honig S. Male factor infertility in 2011: semen quality, sperm selection and hematospermia // *Nature Reviews Urology*. 2012. Vol. 9, no. 1. P. 68–70. doi: 10.1038/nrurol.2011.234.
2. Hajder M., Hajder E., Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility // *Medical Archives*. 2016. Vol. 70, no. 1. P. 39–43. doi: 10.5455/medarh.2016.70.39-43.
3. Mruk D. D., Cheng C. Y. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation // *Endocrine Review*. 2015. Vol. 36, no. 5. P. 564–591. doi: 10.1210/er.2014-1101.
4. Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Гончарова Л. А., Ушакова М. В. Влияние на фертильность хронической интоксикации сероводородсодержащим газом // *Проблемы репродукции*. 2000. Т. 6, № 4. С. 19–23.
5. Fang C., Ye Y., Yang F., Wang F., Shen Y. Integrative proteomics and metabolomics approach to identify the key roles of icariin-mediated protective effects against cyclophosphamide-induced spermatogenesis dysfunction in mice // *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 1–13. doi: 10.3389/fphar.2022.1040544.
6. Николаев А. А., Кузнецова М. Г., Сердюков В. Г. Гонадотоксическое действие миллиметрового излучения. Астрахань: Астраханская государственная медицинская академия, 2013. 214 с.
7. Николаев А. А., Логинов П. В., Кузнецова М. Г., Мавлютова Е. Б., Памешова А. К. Функционирование мужской репродуктивной системы при воздействии высокочастотного микроволнового облучения // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 6. С. 89–96.

8. Николаев А. А., Сухарев А. Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 6. С. 33–38.
9. Gao Y. N., Li S. L., Yang X., Wang J. Q., Zheng N. The Protective Effects of Lactoferrin on Aflatoxin M1-Induced Compromised Intestinal Integrity // The International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 23, no. 2. P. 289–301. doi: 10.3390/ijms23010289.
10. Hering N. A., Luettig J., Krug S. M., Wiegand S., Gross G., Van Tol E. A., Schulzke J. D., Rosenthal R. Lactoferrin protects against intestinal inflammation and bacteria-induced barrier dysfunction in vitro // The Annals of the New York Academy of Sciences. 2017. Vol. 1405, no. 1. P. 177–188. doi: 10.1111/nyas.13405.
11. Piomboni P., Gambera L., Serafini F., Campanella G., Morgante G., Leo, V. D. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia // Asian Journal of Andrology. 2010. Vol. 10, no. 3. P. 201–206. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00356.x.
12. Луцкий Д. Л., Николаев А. А. Исследование межмолекулярных и молекулярно-клеточных взаимодействий в эякулированной сперме // Цитология. 2001. Т. 43, № 4. С. 361.
13. Ефимов Т. В., Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Плосконос М. В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612170 от 17 сентября 2003 г.
14. Kesari K. K., Agarwal A., Henkel R. Radiations and male fertility // Reproductive Biology and Endocrinology. 2023. Vol. 16, no. 118. P. 1–16. doi: 10.1186/s12958-018-0431-1.
15. Avendano C., Mata A., Sarmiento C. S., Doncel G. Use of laptop computers connected to internet through Wi-fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation // Fertility and Sterility. 2022. Vol. 97, no. 1. P. 39–45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.012.
16. Wei Y., Cao X. N., Tang X. L., Shen L. J., Wei G. H. Urban fine particulate matter (PM2.5) exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy // Toxicology Mechanisms and Methods. 2018. Vol. 28, no. 4. P. 302–319. doi: 10.1080/15376516.2017.1410743.

References

1. Kilchevsky A., Honig S. Male factor infertility in 2011: semen quality, sperm selection and hematospermia. *Nature Reviews Urology*. 2012; 9(1): 68–70. doi: 10.1038/nrurol.2011.234.
2. Hajder M., Hajder E., Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility. *Medical Archives*. 2016; 70(1): 39–43. doi: 10.5455/medarh.2016.70.39-43.
3. Mruk D. D., Cheng C. Y. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocrine Review*. 2015; 36(5): 564–591. doi: 10.1210/er.2014-1101.
4. Lutsky D. L., Nikolaev A. A., Goncharova L. A., Ushakova M. V. Effect of chronic intoxication with hydrogen sulfide gas on fertility. *Problemy reprodukcii = Problems of reproduction*. 2000; 6(4): 19–23. (In Russ.).
5. Fang C., Ye Y., Yang F., Wang F., Shen Y. Integrative proteomics and metabolomics approach to identify the key roles of icariin-mediated protective effects against cyclophosphamide-induced spermatogenesis dysfunction in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 1–13. doi: 10.3389/fphar.2022.1040544.
6. Nikolaev A. A., Kuznetsova M. G., Serdyukov V. G. Gonadotoksicheskoe deystvie millimetrovogo izlucheniya = Gonadotoxic effect of millimeter radiation. Astrakhan: Astrakhan State Medical Academy; 2013: 214 p. (In Russ.).
7. Nikolaev A. A., Loginov P. V., Kuznetsova M. G., Mavlyutova E. B., Pameshova A. K. Operation of the male reproductive system under the influence of high-frequency microwave irradiation *Problemy reprodukcii = Problems of reproduction*. 2020; 26(6): 89–96. (In Russ.).
8. Nikolaev A. A., Sukharev A. E. Lactoferrin and its role in reproduction (literature review) *Problemy reprodukcii = Problems of reproduction*. 2015; 21(6): 33–38. (In Russ.).
9. Gao Y. N., Li S. L., Yang X., Wang J. Q., Zheng N. The Protective Effects of Lactoferrin on Aflatoxin M1-Induced Compromised Intestinal Integrity. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 23(2): 289–301. doi: 10.3390/ijms23010289.
10. Hering N. A., Luettig J., Krug S. M., Wiegand S., Gross G., Van Tol E. A., Schulzke J. D., Rosenthal R. Lactoferrin protects against intestinal inflammation and bacteria-induced barrier dysfunction in vitro. *The Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017; 1405(1): 177–188. doi: 10.1111/nyas.13405.
11. Piomboni P., Gambera L., Serafini F., Campanella G., Morgante G., Leo V. D. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia. *Asian Journal of Andrology*. 2010; 10(3): 201–206. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00356.x.
12. Lutsky D. L., Nikolaev A. A. Study of intermolecular and molecular-cellular interactions in ejaculated sperm. *Tsitologiya = Cytology*. 2001; 43(4): 361–369. (In Russ.).
13. Ефимов Т. В., Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Плосконос М. В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612170 от 17 сентября 2003 г. = Certificate of official registration of the computer program No. 2003612170, dated September 17, 2003.
14. Kesari K. K., Agarwal A., Henkel R. Radiations and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023; 16(118): 1–16. doi: 10.1186/s12958-018-0431-1.

15. Avendano C., Mata A., Sarmiento C. S., Doncel G. Use of laptop computers connected to internet through Wi-fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility*. 2022; 97(1): 39–45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.012.

16. Wei Y., Cao X. N., Tang X. L., Shen L. J., Wei G. H. Urban fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2018; 28(4): 302–319. doi: 10.1080/15376516.2017.1410743.

Информация об авторах

С. А. Мередов, аспирант кафедры урологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, meredov_serdar@mail.ru.

Е. Б. Мавлютова, ассистент кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: elenanazarovast@yandex.ru.

М. В. Плосконоз, доктор биологических наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ploskonoz@mail.ru.

А. А. Николаев, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: chimnik@mail.ru.

А. А. Терентьев, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, член-корреспондент РАН, Москва, Россия, e-mail: aaterent@inbox.ru.

Information about the authors

S. A. Meredov, graduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, meredov_serdar@mail.ru.

E. B. Mavlyutova, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: elenanazarovast@yandex.ru.

M. V. Ploskonos, Dr. Sc. (Biol.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ploskonoz@mail.ru.

A. A. Nikolaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: chimnik@mail.ru.

A. A. Terentyev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: aaterent@inbox.ru.*

* Статья поступила в редакцию 25.01.2024; одобрена после рецензирования 17.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 25.01.2024; approved after reviewing 17.02.2024; accepted for publication 29.02.2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 611.36:616.36-008.5

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-109-117

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ НОВОГО МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ
НА ДИНАМИКУ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ
ПРИ ОБРАТИМОМ ХОЛЕСТАЗЕ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Михаил Александрович Морозов¹, Екатерина Валериевна Блинова²,
Василий Иванович Давыдкин¹, Григорий Александрович Демяшкин²,
Владислав Владимирович Чаткин¹

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить влияние и эффективность производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты (ЛБК-527) на динамику апоптоза и регенераторного потенциала гепатоцитов при обратимом холестазах у крыс в эксперименте. **Материалы и методы.** 130 белым нелинейным лабораторным крысам-самцам формировали обратимую окклюзию холедоха при помощи фиксации общего желчного протока к внутренней поверхности передней брюшной стенки при помощи латексного жгута. Продолжительность окклюзии составляла 5 суток, после чего восстанавливали пассаж желчи с последующим внутривенным введением ЛБК-527 и препарата сравнения Адеметионина в средних терапевтических дозах. Животных выводили из эксперимента на 1, 3, 7, 14, 21 сутки после восстановления пассажа желчи с последующим извлечением печени для иммуногистохимического изучения экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза печеночных клеток. **Результаты.** В ходе исследования было установлено, что внутривенное введение исследуемой субстанции и препарата сравнения уже с 3 суток приводит к значительному снижению экспрессии каспазы-3 с последующим восстановлением ее уровня до нормальных значений уже к концу эксперимента. Кроме того, при изучении уровня экспрессии Ki-67 уже с 1 суток после восстановления пассажа желчи отмечался выраженный рост данного показателя, что свидетельствует об активации пролиферативного потенциала гепатоцитов. **Заключение.** При изучении молекулярно-клеточных механизмов действия ЛБК-527 было установлено, что он обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, сопоставимым с препаратом сравнения адеметионином. Эффект заключается в снижении выраженности апоптоза и интенсификации регенераторных процессов в печени.

Ключевые слова: механическая желтуха, обратимый холестаз, печень, ЛБК-527, адеметионин

Для цитирования: Морозов М. А., Блинова Е. В., Давыдкин В. И., Демяшкин Г. А., Чаткин В. В. Влияние нового магнийсодержащего соединения на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов при обратимом холестазах у крыс в эксперименте // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 109–117. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-109-117.

Original article

**THE EFFECT OF A NEW MAGNESIUM-CONTAINING COMPOUND
ON THE DYNAMICS OF APOPTOSIS AND PROLIFERATION OF HEPATOCYTES
IN REVERSIBLE CHOLESTASIS IN RATS IN AN EXPERIMENT**

Mikhail A. Morozov¹, Ekaterina V. Blinova²,
Vasiliy I. Davydkin¹, Grigoriy A. Demyashkin²,
Vladislav V. Chatkin¹

¹National Research Mordovian State University named after. N. P. Ogareva, Saransk, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Objective – to study the effect and effectiveness of a derivative of LBK-527 on the dynamics of apoptosis and regenerative potential of hepatocytes in reversible cholestasis in rats in an experiment. **Material and methods.** Reversible occlusion of the choledochus was formed in 130 white non-linear male laboratory rats by fixing the common bile duct to the inner surface of the anterior abdominal wall using a latex tourniquet. After 5 days, the passage of bile was restored, followed by intravenous administration of LBK-527 and a comparison drug (ademethionine) in medium therapeutic doses. The animals were removed from the experiment on 1, 3, 7, 14, 21 days after the restoration of the bile passage, followed by liver extraction for immunohistochemical study of the expression of markers of proliferation and apoptosis of liver cells. **Results.** It was found that intravenous administration of the substance under study and the comparison drug from the 3rd day leads to a significant decrease in the expression of caspase-3, followed by the restoration of its level to normal values by the end of the experiment. In addition, when studying the expression level of Ki-67, a marked increase in this indicator was observed from the 1st day after the restoration of the bile passage, which indicates the activation of the proliferative potential of hepatocytes. **Conclusion.** When studying the molecular and cellular mechanisms of action of LBK-527, it was found that it has a pronounced hepatoprotective effect and consists in reducing the severity of apoptosis and intensification of regenerative processes in the liver.

Key words: mechanical jaundice, reversible cholestasis, liver, LBK-527, ademethionine

For citation: Morozov M. A., Blinova E. V., Davydkin V. I., Demyashkin G. A., Chatkin V. V. The effect of a new magnesium-containing compound on the dynamics of apoptosis and proliferation of hepatocytes in reversible cholestasis in rats in an experiment. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 109–117. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-109–117. (In Russ.).

Введение. Механическая желтуха (МЖ) – это тяжелая хирургическая патология, которая приводит к выраженным нарушениям печеночно-клеточного гемостаза, что связано с повышением концентрации желчных ингредиентов внутри протоковой системы и развитием желчной гипертензии [1]. Наличие желчной обструкции независимо от генеза требует принятия срочных мер с целью предотвращения развития декомпенсированной печеночной недостаточности, так как смертность при данной патологии составляет от 7,6 до 36 % [2]. Выполнение открытых оперативных вмешательств на высоте желтухи связано с риском развития серьезных осложнений в послеоперационном периоде до 60 % и вероятностью смертельного исхода от 5,6 до 35,0 % [2].

Острая печеночная недостаточность является одной из наиболее значимых причин летальности пациентов с обструктивным холестазом. Среди причин, приводящих к такой патологии, можно выделить холестатический эндотоксикоз, выраженность которого зависит от степени тяжести МЖ, повышенной чувствительности печеночных структур к повреждающим факторам некроза и операционной травмы, нарушения внутрипеченочной гемодинамики, дистрофических изменений гепатоцитов, развития «реперфузионного синдрома» после восстановления пассажа желчи и др. [3].

Несмотря на широкое внедрение в билиарную хирургию инновационных малоинвазивных технологий, послеоперационная летальность больных с обструктивным холестазом остается высокой и достигает 23,2 % [4]. Кроме того, по данным зарубежных мета-анализов предоперационное дренирование желчных путей не дает достоверного снижения летальности и частоты послеоперационных осложнений [5].

Для восстановления нормального функционального состояния печени у пациентов после миниинвазивного восстановления пассажа желчи требуется от 12 до 35 суток в зависимости от тяжести печеночной недостаточности, развившейся за время МЖ [6].

По вопросу профилактики и лечения послеоперационной острой печеночной недостаточности нет единого мнения и четких рекомендаций, хотя очевидно, что дальнейшее повышение эффективности лечения зависит от полноты восстановления функциональной активности печени в послеоперационном периоде [7]. Введение гепатопротекторов в состав комплексного лечения пациентов после декомпрессивных вмешательств позволяет ускорить восстановление структуры печени, сократить предоперационный период основного этапа операции, сроки нормализации показателей цитолиза и холестаза, а также повышает устойчивость к оксидативному стрессу за счет восстановления антиоксидантной системы, стабилизирует мембраны лизосом и др. [8]. Сегодня при данной патологии существует небольшой спектр гепатопротекторов с доказанной эффективностью, которые выпускаются преимущественно за рубежом. Учитывая это обстоятельство, существует потребность в создании отечественного и недорогого лекарственного препарата, обладающего выраженной гепатопротекторной активностью [9].

Исследование динамики апоптоза и пролиферации гепатоцитов открывает доступ к пониманию молекулярно-клеточных предпосылок в изменении гомеостаза печеночной ткани, что является важным компонентом фундаментальных исследований в медицине. В качестве маркера апоптоза целесообразно использовать изучение экспрессии каспазы-3, так как она является важным показателем цитотоксичности апоптического стимула [10]. С целью изучения пролиферативной активности гепатоцитов изучали экспрессию белка Ki-67 как наиболее часто используемого маркера пролиферации [11]. Таким образом, изучение экспрессии данных маркеров после восстановления пассажа желчи является одним из важнейших показателей структурно-функционального состояния органа.

Цель: изучить влияние и эффективность производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты на динамику апоптоза и регенераторного потенциала гепатоцитов при обратимом холестазе у крыс в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Предметом исследования явилось магниевое производное 2-аминоэтансульфоновой кислоты (шифр разработчика ЛБК-527), являющееся донатором сульфоновых групп. В качестве препарата сравнения использовали S-аденозил-L-метионин (адеметионин) («Гептрал», фирма-производитель, «АВБОТТ», США).

Эксперименты были выполнены на базе центра перспективных исследований инновационных лекарственных средств Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» на 130 белых нелинейных крысах-самцах, разделенных на 5 групп. Группу 1 составили интактные животные (n = 10), группу 2 – ложнооперированные крысы (n = 30), группу 3 – животные с обратимой МЖ без медикаментозной коррекции (n = 30), группу 4 – особи с обратимой МЖ на фоне введения ЛБК-527 (n = 30), группу 5 – крысы с обратимой МЖ на фоне введения Адеметионина (n = 30).

Протоколы лабораторных экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (01.10.2021 г., протокол №99).

В качестве обезболивания во время проведения хирургических вмешательств использовали внутривенное введение водного раствора «Золетил 100,0» («VIRBAC», Франция) в дозе 20 мг/кг + «Ксила» («Interchemie werken De Adelaar», В. В., Нидерланды) в дозировке 1,2 мл/кг.

Для формирования обратимого холестаза использовали авторскую методику: «Способ формирования обратимой механической желтухи» [12]. Продолжительность окклюзии составила 5 суток, после чего восстанавливали пассаж желчи. В группе ложнооперированных животных выполняли срединную лапоротомию, осуществляли доступ к холедоху и брыжейке двенадцатиперстной кишки, после чего послойно ушивали лапоротомную рану.

После ликвидации билиарной окклюзии животным, получавшим исследуемую субстанцию, ежедневно в хвостовую вену вводили водный раствор ЛБК-527 в дозе 28 мг/кг в объеме 0,4 мл. Крысам из группы сравнения внутривенно вводили адеметионин в дозе 60 мг/кг в объеме 0,4 мл. В качестве растворителя использовали 0,9 % раствор хлорида натрия. Животным без лечения и ложнооперированным крысам ежедневно внутривенно вводили эквивалентный объем изотонического раствора хлорида натрия.

Продолжительность эксперимента после ликвидации МЖ и восстановления пассажа желчи составила 21 день. На 1, 3, 7, 14 и 21 сутки из эксперимента выводили по 6 животных. Их наркотизировали и выводили из эксперимента с последующим извлечением печени, ее фиксацией и изготовлением парафиновых блоков для иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимические исследования фрагментов печени выполнены в ручном режиме в лаборатории гистологии и иммуногистохимии Сеченовского университета. В качестве первичных использовали кроличьи антитела к Ki-67 (“Thermo Fisher”, Clone MM1, 1:100) и каспазе-3 (“Thermo Fisher”, Clone 74T2, 1:500). Вторичные – универсальные антитела (“HiDef Detection™ HRP Polymersystem”, “CellMarque”, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет количества иммунопозитивных клеток (гепатоцитов) проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ (в %).

При статистической обработке данных использован дисперсионный анализ (ANOVA) для определения наличия или отсутствия статистически значимой разницы между средними значениями трех или более независимых групп с применением критерия Даннета.

Результаты исследования и их обсуждение. О формировании МЖ после окклюзии холедоха судили по желтушному окрашиванию глазных яблок и ушных раковин, появлению светлого кала и темной окраски мочи. Удаление латексного жгута сопровождалось нормализацией цвета глаз и ушных раковин, а также восстановлением физиологической окраски мочи и кала, что свидетельствовало о восстановлении пассажа желчи по желчевыводящим путям и подтверждалось при выведении животного из эксперимента и лапаротомии.

В ходе иммуногистохимического исследования ядерное окрашивание с антителами к каспазе-3 и Ki-67 было обнаружено во всех исследуемых группах. При исследовании уровня экспрессии Ki-67 у ложнооперированных и интактных крыс не было обнаружено статистически достоверных различий (табл. 1). Наибольшее количество печеночных клеток с экспрессией данного белка было обнаружено в области портальной дольки (рис. 1). Большинство Ki-67-позитивных гепатоцитов визуализировано в районе триад, центре печеночной дольки, а также в промежуточной (2-ой) зоне. Единичные гепатоциты с экспрессией белка регенерации часто определялись по ходу суженных синусоидов, portaе и в области перисинусоидального пространства. Кроме того, Ki-67-позитивные печеночные клетки визуализировались во второй и частично в третьей зонах печеночного ацинуса.

Таблица 1. Иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67
Table 1. Immunohistochemical reactions with antibodies to Ki-67

Группы	Ki-67, M \pm SD				
	Время вывода из эксперимента				
	1 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.	21 сут.
Интактные животные	18,4 \pm 0,3				
Ложнооперированные животные	18,2 \pm 0,4				
ОМЖ без лечения	6,1 \pm 0,2 ^a	7,2 \pm 0,1 ^a	7,7 \pm 0,4 ^a	9,3 \pm 0,1 ^a	11,2 \pm 0,2 ^a
ОМЖ + ЛБК-527	8,1 \pm 0,3 ^b	8,9 \pm 0,1 ^b	9,3 \pm 0,4 ^b	13,8 \pm 0,3 ^b	15,3 \pm 0,8 ^b
ОМЖ + адеметионин	7,9 \pm 0,1 ^c	8,8 \pm 0,1 ^c	9,5 \pm 0,1 ^c	14,4 \pm 0,6 ^c	15,8 \pm 0,1 ^c

Примечание: ОМЖ – обратимая МЖ; ЛБК-527 – 2-аминоэтансульфонат магния: а – различия при сравнении ОМЖ без лечения с группой ложнооперированных животных статистически достоверны при $p < 0,05$; b – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + ЛБК-527 статистически достоверны при $p < 0,05$; c – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + адеметионин статистически достоверны при $p < 0,05$.

Note: OMJ is reversible mechanical jaundice; LBK-527 – 2-magnesium aminoethanesulfonate: a – differences when comparing the group OMJ with the group of falsely operated animals are statistically significant at $p < 0,05$; b – differences when comparing the group OMJ without treatment with the group of reversible mechanical jaundice + LBK-527 statistically significant at $p < 0,05$; c – differences when comparing the group OMJ without treatment with the ademetionine group are statistically significant at $p < 0,05$.

Таким образом, при изучении распределения Ki-67 позитивных печеночных клеток у интактных и ложнооперированных животных можно сделать вывод о том, что наиболее выраженные процессы регенерации гепатоцитов происходят в области перипортальных зон, что обусловлено наличием здесь стволовых прогенитальных клеток, а также частично звездчатых клеток печени.

При изучении экспрессии Ki-67 у животных с обратимым холестазом без лечения на 3 и 7 сутки после восстановления пассажа желчи были обнаружены значительные нарушения гистоархитектоники печени, на фоне которых регистрировали почти трехкратное снижение количества Ki-67 позитивных гепатоцитов по сравнению с интактными и ложнооперированными животными (табл. 1). При изучении топографических особенностей распределения Ki-67 окрашенных печеночных клеток было обнаружено диффузное снижение экспрессии, не зависящее от кровотока (рис. 2).

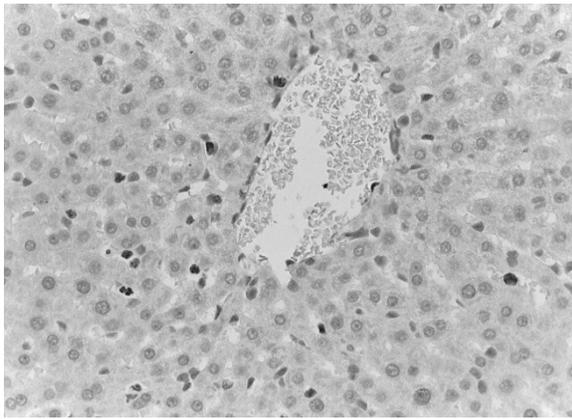


Рис. 1. Печень ложнооперированных животных. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 1. Liver of falsely operated animals. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

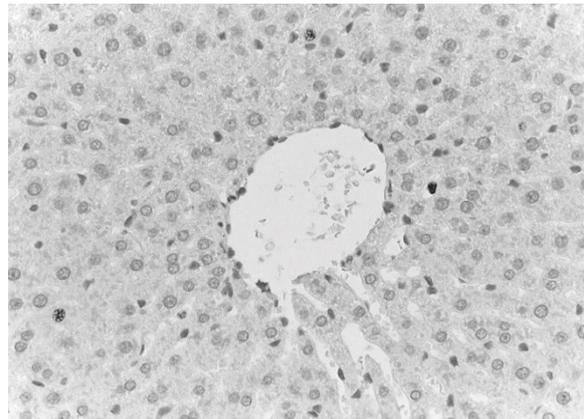


Рис. 2. Печень крысы с обратимым холестазом без лечения на 3 сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 2. Liver of a rat with reversible cholestasis without treatment on the 3rd day after removal of occlusion. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

В печеночном ацинусе снижение экспрессии данного белка регистрировали вплоть до 14 суток с постепенным повышением, однако даже к концу эксперимента уровень данного показателя был значительно ниже нормального показателя. Внутривенное введение исследуемой субстанции и препарата сравнения сопровождалось более стремительным увеличением уровня Ki-67 позитивных гепатоцитов практически во всех зонах долек печени по сравнению с животными без лечения (табл. 1, рис. 3, 4), что свидетельствует об активации пролиферации гепатоцитов.

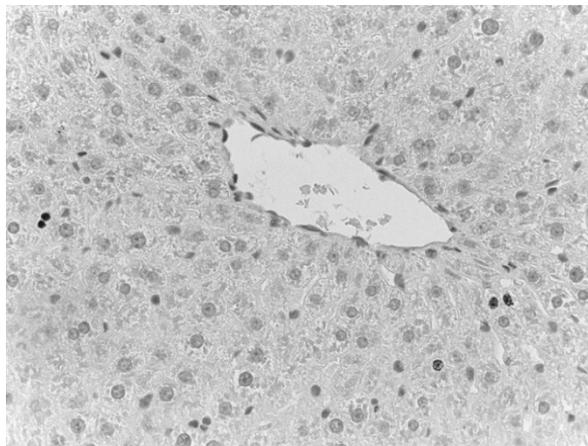


Рис. 3. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения ЛБК-527 на 14 сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 3. Liver of a rat with reversible cholestasis on the background of administration of LBK-527 on the 14th day after removal of occlusion. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

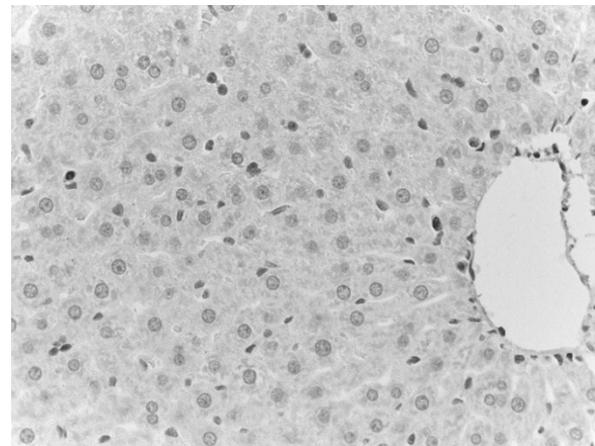


Рис. 4. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения Адметионина на 14 сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 4. Rat liver with reversible cholestasis on the background of Ademetionine administration on day 14 after occlusion removal. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

При изучении экспрессии каспазы-3 в печени ложнооперированных животных их распределение зависело от топографии и практически не отличалось от ситуации у интактных животных (табл. 2, рис. 5). Меньше всего гепатоцитов с экспрессией данного белка было обнаружено в районе портальной дольки, триад, промежуточной зоне, в центре печеночной дольки, а также в области перисинусоидальных пространств и по ходу большинства кровеносных сосудов.

Таблица 2. Иммуногистохимические реакции с антителами к каспазе-3
Table 2. Immunohistochemical reactions with antibodies to caspase-3

Группы	Каспаза-3, М ± SD				
	1 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.	21 сут.
Интактные животные	9,3±0,1				
Ложнооперированные животные	9,4±0,2				
ОМЖ без лечения	16,1±0,2 ^a	16,2±0,1 ^a	14,3±0,2 ^a	12,8±0,2 ^a	11,9±0,1 ^a
ОМЖ + ЛБК	15,9±0,1 ^b	14,5±0,2 ^b	13,1±0,1 ^b	11,8±0,1 ^b	10,1±0,2 ^b
ОМЖ + адеметионин	16,1±0,1 ^c	14,3±0,1 ^c	12,8±0,1 ^c	11,5±0,1 ^c	9,7±0,2 ^c

Примечание: ОМЖ – обратимая МЖ; ЛБК-527 – 2-аминоэтансульфонат магния: а – различия при сравнении ОМЖ без лечения с группой ложнооперированных животных статистически достоверны при $p < 0,05$; б – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + ЛБК-527 статистически достоверны при $p < 0,05$; с – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + адеметионин статистически достоверны при $p < 0,05$.

Note: OMJ is reversible mechanical jaundice; LBK-527 – 2-magnesium aminoethanesulfonate: a – differences when comparing the group OMJ with the group of falsely operated animals are statistically significant at $p < 0,05$; b – differences when comparing the group OMJ without treatment with the group of reversible mechanical jaundice + LBK-527 statistically significant at $p < 0,05$; c – differences when comparing the group OMJ without treatment with the ademetionine group are statistically significant at $p < 0,05$.

Развитие холестаза сопровождалось ростом экспрессии каспаза-3-позитивных гепатоцитов в 1,7 раз по сравнению с интактными и ложнооперированными крысами (табл. 2). Гепатоциты с экспрессией данного белка были обнаружены преимущественно по периферии дольки печени (рис. 6). Несмотря на постепенное снижение выраженности экспрессии каспаза-3-позитивных гепатоцитов, высокий уровень экспрессии данного белка в паренхиме печени контрольных животных фиксировали вплоть до последнего дня эксперимента (табл. 2), что свидетельствовало о прогрессировании апоптоза в ткани печени.

При анализе распределения каспазы-3 в печени животных на фоне лечения сначала отмечали умеренное повышение (в 1,5 раза), затем – последующее снижение их количества по сравнению со значениями контрольной группы практически во всех зонах печеночных долек, особенно вокруг центральной вены (табл. 2, рис. 7, 8). Указанные изменения уровня каспазы-3 свидетельствуют о наличии гепатопротекторного эффекта исследуемой субстанции и препарата сравнения, что отражается в уменьшении выраженности апоптоза гепатоцитов.

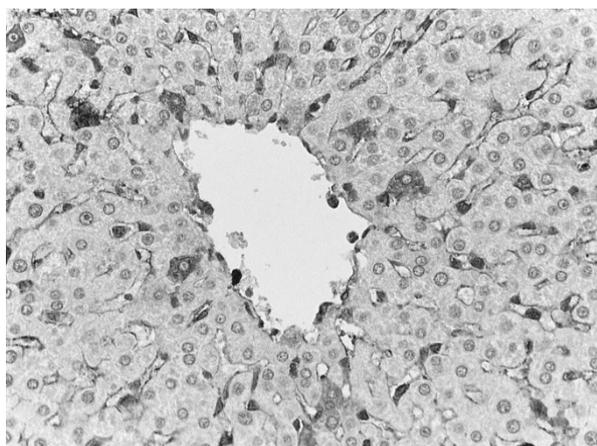


Рис. 5. Печень ложнооперированных животных. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрашивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 5. Liver of falsely operated animals. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

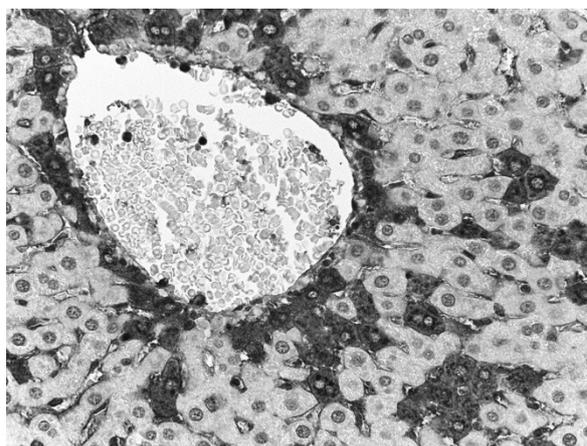


Рис. 6. Печень крысы с обратимым холестазом без лечения на 3-и сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрашивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 6. Liver of a rat with reversible cholestasis without treatment on the 3rd day after removal of occlusion. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

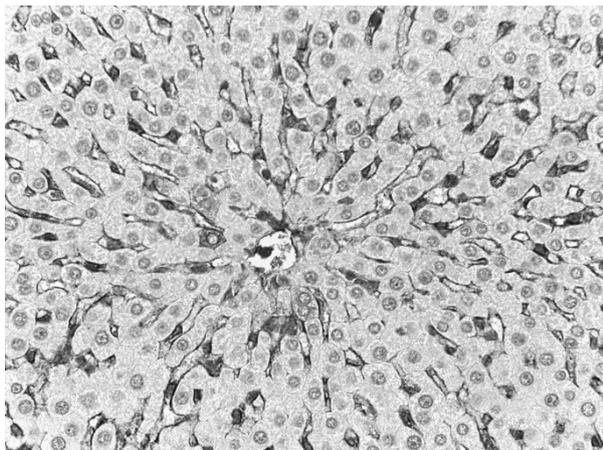


Рис. 7. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения ЛБК-527, на 14 сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. $\times 400$
Fig. 7. Rat liver with reversible cholestasis on the background of administration of LBK-527, on day 14. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified $\times 400$

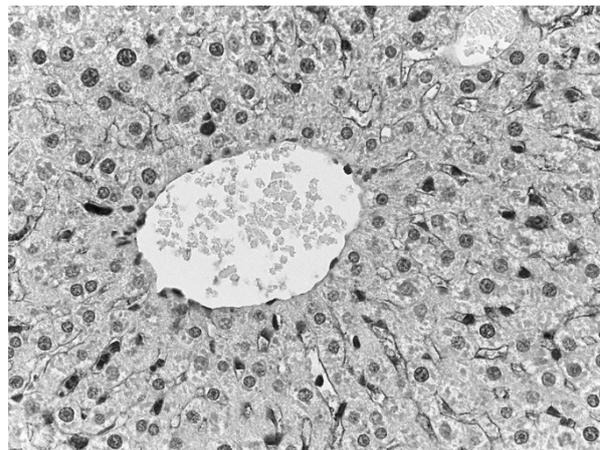


Рис. 8. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения адеметионина на 14 сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. $\times 400$
Fig. 8. Rat liver with reversible cholestasis on the background of Ademetionine administration on day 14. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified $\times 400$

Восстановление гистоархитектоники печени, в первую очередь, ее паренхимы (гепатоцитов), осуществляется за счет физиологической и репаративной регенерации (пролиферации, дифференцировки и миграции гепатоцитов, а также дезорганизации стромального компонента и ангиогенеза). Скорость регенеративных процессов напрямую зависит от глубины и объема возникших повреждений. При этом прослеживается фаза усиленной пролиферации – активация митотической активности гепатоцитов, которая проявляется в повышении уровня Ki67. Восстановление происходит, как правило, во второй промежуточной зоне, где располагается максимальное количество прогениторных клеток, а гибель – вокруг центральной вены. В качестве индукторов выступают: запуск внутриклеточных компенсаторных механизмов гепатоцитов на фоне возникшей печеночной недостаточности разной степени; гипоксия, оксидативный стресс, воспаление (цитокины и др.); метаболический криз – стетнеогенез на фоне резкого снижения гликогена.

Выводы:

1. Окклюзия желчных протоков приводит к смещению пролиферативно-апоптотического баланса гепатоцитов в сторону их апоптоза, активность которого прямо пропорциональна патоморфологическим изменениям паренхимы. Несмотря на восстановление пассажа желчи иммуногистохимическая картина печени характеризуется сохранением проапоптотического потенциала печени на фоне значительного ослабления регенераторных возможностей органа.
2. Введение ЛБК-527 способствует запуску репаративных процессов в печени, оцененных экспрессией Ki-67 и каспаза-3, являющихся маркером пролиферации и терминальной стадии апоптоза на модели обратимого холестаза. Причем данный гепатопротекторный эффект не уступал аналогичному эффекту препарата сравнения адеметионину.
3. Введение ЛБК-527 на модели обратимого холестаза обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, сопоставимым с препаратом сравнения адеметионином, что отражается в снижении выраженности апоптоза и активации регенераторного потенциала гепатоцитов [11].

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. Рыбачков В. В., Майоров М. М., Дряженков И. Г., Дубровина Д. Е. О степени эффективности хирургического пособия при механической желтухе // Пациентоориентированная медицина и фармация. 2023. Т. 1, № 2. С. 8–14. doi: org/10.37489/2949-1924-0008.
2. Makhmudova G. F., Nurboboyev A. U. Treatment of mechanical jaundice via the modern way // Scientific progress. 2021. Vol. 2. no. 6. P. 530–537.
3. Liu J. J., Sun Y.M., Xu Y., Mei H. W., Guo W., Li Z. L. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice // World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2023. Vol. 15, no. 7. P. 1262–1276. doi: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262.
4. Вебер В. Р., Кашаева М. Д., Прошин А. В., Швецов Д. А., Дубовая Т. К., Буйкин С. В., Бочкарева А. Н. Значение лимфоденирующих операций в комплексном лечении неопухолевых механических желтух // Вестник Новгородского государственного университета. 2023. Т. 2, № 131. С. 302–311. doi: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311.
5. Berber E., Engle K. L., String A., Garland A. M., Chang G., Macho J., Pearl J. M., Siperstein A. E. Selective use of tube cholecystostomy with interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis // Archives of Surgery. 2000. Vol. 135, no. 3. P. 341–346. doi: 10.1001/archsurg.135.3.341.
6. Эргашев У. Ю., Зохилов А. Р., Минавархужаев Р. Р., Абдусаломов Б. А., Ортикбоев Ф. Д. Оценка эффективности малоинвазивных операций при механической желтухе и применение алгоритма // European Journal of Interdisciplinary Research and Development. 2023. № 12. С. 6–16.
7. Беляев А. Н., Бояркин Е. В., Костин С. В., Беспалов Н. Н., Бабась Д. В., Фролова В. В. Антиоксидантное действие отрицательных аэроионов в коррекции печеночной дисфункции при механической желтухе // Анналы хирургической гепатологии. 2023. Т. 28, № 1. С. 48–52. doi: org/10.16931/1995-5464.2023-1-48-52.
8. Власов А. П., Шейранов Н. С., Маркин О. В., Шукшин А. Н., Афонькин А. А., Мышкина Н. А. Оптимизация лечения больных механической желтухой // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 2. С. 74–82. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-8.
9. Кондратова Д. В. Особенности региональной экономической безопасности фармацевтической отрасли // Научный форум / отв. ред. Гуляев Г. Ю. Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г. Ю.), 2023. С. 51–53.
10. Дятлова А. С., Дудков А. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 2. С. 126–137.
11. Шафигуллина З. А., Медведева С. Ю., Данилова И. Г. Роль клеточного компонента стромы в компенсаторных процессах при диффузном повреждении печени // Токсикологический вестник. 2018. № 3 (150). С. 32–37.
12. Пат. 2785942 Рос. Федерация, МПК G09B 23/28 (2006/01). Способ формирования обратимой механической желтухи / Морозов М. А., Блинова Е. В., Давыдкин В. И., Морозова Н. И., Бородин Е. Н., Балашкина А. А.; заявитель и патентообладатель Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева. № 2021136063/14 (076008); заявл. 08.12.2021; опубл. 15.12.2022.

References

1. Rybachkov V. V., Mayorov M. M., Dryazhenkov I. G., Dubrovina D. Ye. On the degree of effectiveness of surgical aid for obstructive jaundice. Patsientoorientirovannaya meditsina i farmatsiya = Patient-oriented medicine and pharmacy. 2023; 1(2): 8–14. doi: org/10.37489/2949-1924-0008. (In Russ.).
2. Makhmudova G. F., Nurboboyev A. U. Treatment of mechanical jaundice via the modern way. Scientific progress. 2021; 2(6): 530–537.
3. Liu J. J., Sun Y.M., Xu Y., Mei H. W., Guo W., Li Z. L. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2023; 15(7): 1262–1276. doi: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262.
4. Veber V. R., Kashaeva M. D., Proshin A. V., Shvetsov D. A., Dubovaya T. K., Buykin S. V., Bochkareva A. N. The importance of lymphatic drainage operations in the complex treatment of non-tumor obstructive jaundice. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Novgorod State University. 2023; 2(131): 302–311. doi: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311. (In Russ.).
5. Berber E., Engle K. L., String A., Garland A. M., Chang G., Macho J., Pearl J. M., Siperstein A. E. Selective use of tube cholecystostomy with interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Archives of Surgery. 2000; 135(3): 341–346. doi: 10.1001/archsurg.135.3.341.

6. Ergashev U. Yu., Zokhirov A. R., Minavarkhuzhaev R. R., Abdusalomov B. A., Ortikboev F. D. Evaluation of the effectiveness of minimally invasive operations for obstructive jaundice and application of the algorithm. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*. 2023; 12: 6–16. (In Russ.).
7. Belyaev A. N., Boyarkin Ye. V., Kostin S. V., Bepalov N. N., Babas D. V., Frolova V. V. Antioxidant effect of negative air ions in the correction of liver dysfunction in obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of surgical hepatology*. 2023; 28(1): 48–52. doi: org/10.16931/1995-5464.2023-1-48-52. (In Russ.).
8. Vlasov A. P., Sheyranov N. S., Markin O. V., Shukshin A. N., Afonkin A. A., Myshkina N. A. Optimization of treatment of patients with obstructive jaundice. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = News of higher educational institutions . Volga region. Medical Sciences*. 2022; 2: 74–82. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-8. (In Russ.).
9. Kondratova D. V. Features of regional economic security of the pharmaceutical industry. *Nauchnyy forum = Scientific forum*. Ed. by Gulyaev G. Yu. Penza: Nauka i Prosveshchenie (IP Gulyaev G. Yu.); 2023: 51–53. (In Russ.).
10. Dyatlova A. S., Dudkov A. V., Linkova N. S., Khavinson V. Kh. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: role in the development of pathology and in the processes of cellular aging. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in modern biology*. 2018; 138(2): 126–137. (In Russ.).
11. Shafigullina Z. A., Medvedeva S. Yu., Danilova I. G. The role of the cellular component of the stroma in compensatory processes in diffuse liver damage. *Toksikologicheskiiy vestnik = Toxicological Bulletin*. 2018; 3(150): 32–37. (In Russ.).
12. Morozov M. A., Blinova Ye. V., Davydkin V. I., Morozova N. I., Borodina Ye. N., Balashkina A. A. Patent 2785942 Russian Federation, IPC G09B 23/28 (2006/01). Method for the formation of reversible obstructive jaundice. Applicant and patent holder National Research Mordovian State University named after. N. P. Ogareva. No. 2021136063/14 (076008); declared 12/08/2021; published 12/15/2022. (In Russ.).

Информация об авторах

М. А. Морозов, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, офтальмологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия, e-mail: m-i-s-h-e-l@mail.ru.

Е. В. Блинова, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: pyrk@yandex.ru.

В. И. Давыдкин, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, офтальмологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия, e-mail: v-dav@mail.ru.

Г. А. Демьяшкин, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологий, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: dr.dga@mail.ru.

В. В. Чаткин, студент, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия, e-mail: chatkin_v@mail.ru.

Information about the authors

M. A. Morozov, postgraduate student, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia, e-mail: m-i-s-h-e-l@mail.ru.

E. V. Blinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: rk@yandex.ru.

V. I. Davydkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia, e-mail: v-dav@mail.ru.

G. A. Demyashkin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: dr.dga@mail.ru.

V. V. Chatkin, student, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia, e-mail: chatkin_v@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 24.09.2023; одобрена после рецензирования 22.12.2023; принята к публикации 30.01.2024.

The article was submitted 24.09.2023; approved after reviewing 22.12.2023; accepted for publication 30.01.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.9-036.8-053.5

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-118-130

3.1.21. Педиатрия

(медицинские науки)

**ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА
В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФОРМЫ ТЯЖЕСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

***Валентина Николаевна Перегоедова, Ирина Кимовна Богомолова**

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Российская Федерация

Введение. Коронавирусная инфекция у детей протекает легче по сравнению со взрослыми, однако истинная причина патогенеза до сих пор остается неясной. Растет интерес к возможной взаимосвязи между тяжестью заболевания и биомаркерами, включая хемокины. **Цель исследования:** на основании определения уровня хемокинов сыворотки крови оценить возможности нейросетевого анализа в ранней диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста. **Материалы и методы.** Количественно определена концентрация 10 хемокинов с использованием мультиплексного анализа на проточном цитометре в 98 образцах сыворотки крови детей с коронавирусной инфекцией в возрасте 7–17 лет (медиана 13 [10; 14] лет), составившие основную исследуемую группу, и 93 здоровых детей (13 [10; 15] лет), которые набраны до пандемии COVID-19. Среди пациентов с COVID-19 выделены подгруппы наблюдения с бессимптомным течением (первая подгруппа, n = 16), легкой (вторая подгруппа, n = 54) и среднетяжелой формами болезни (третья подгруппа, n = 28). **Результаты.** Статистически значимые различия сывороточной концентрации между школьниками с COVID-19 и группой контроля показали девять хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α). В результате исследования разработана нейронная сеть, основанная на комплексной оценке их уровней в сыворотке крови и позволяющая определять форму тяжести COVID-19 у детей школьного возраста на момент поступления в стационар. Не наблюдалось статистически значимых различий в уровне CXCL9 (MIG) между исследуемыми группами. В результате исследования разработана нейронная сеть, основанная на комплексной оценке уровней хемокинов сыворотке крови, позволяющая определять форму тяжести COVID-19 у детей школьного возраста на момент поступления в стационар. **Заключение.** Измерение уровней комплекса хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α) в сыворотке крови может быть полезным в диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста и дальнейшего определения стратегии лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, тяжесть, хемокины, дети, школьный возраст

Для цитирования: Перегоедова В. Н., Богомолова И. К., Возможности нейросетевого анализа в определении формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 118–130. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-118-130.

* © Перегоедова В. Н., Богомолова И. К., 2024.

**POSSIBILITIES OF NEURAL NETWORK ANALYSIS
IN DETERMINING THE SEVERITY FORM OF NEW CORONAVIRUS INFECTION
IN SCHOOL-AGE CHILDREN**

Valentina N. Peregoedova, Irina K. Bogomolova
Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Abstract. Coronavirus infection in children is milder than in adults, nevertheless the true reason of pathogenesis is still uncertain. There has been an increasing interest to possible connection between the severity of the disease and biomarkers including chemokines. **Study objective.** To study the possibilities of neural network analysis in early diagnostics of severity form of new coronavirus infection in school-age children depending on the plasma level of chemokines. **Materials and methods.** The concentration of 10 chemokines was quantified using multiplex analysis on a flow cytometer in 98 blood serum samples (main group) of school-age children (13 [10; 14] years old) divided into subgroups: first – 16 children with asymptomatic form of COVID-19, second – 54 children with mild form and third – 28 patients with moderate form of the disease. There was a group of 93 healthy children (13 [10; 15] years old) who were taken before COVID-19 pandemic. **Results.** Nine chemokines have shown statistically significant differences in serum concentration between school-age children with COVID-19 and the control group: CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α). There was no statistically significant difference in CXCL9 (MIG) levels between study groups. As a result of the study, a neural network was created based on a comprehensive assessment of the plasma levels CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α) that allowed to determine the severity form of COVID-19 in school-age children at the time of admission to the hospital. **Conclusion.** Plasma levels measurement of CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α) can be useful in diagnostics of severity form of new coronavirus infection in school-age children and further determining the treatment strategy.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, new coronavirus infection, chemokines, children, school age

For citation: Peregoedova V. N., Bogomolova I. K. Possibilities of neural network analysis in determining the severity form of new coronavirus infection in school-age children. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 118–130. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-118-130. (In Russ.).

Введение. SARS-CoV-2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2, является этиологическим агентом коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Новая коронавирусная инфекция – одна из прогрессирующих вирусных пандемий, возникшая в Восточной Азии. По данным медицинских обследований, SARS-CoV-2 вызывает различные состояния, начиная от бессимптомного течения, легкой инфекции верхних дыхательных путей, до тяжелой вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью и, в некоторых случаях, со смертельным исходом [1]. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали наличие многочисленных лигандов хемокинов параллельно с их рецепторами в пораженных SARS-CoV-2 органах [2]. Хемокины, интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли и колониестимулирующие факторы составляют цитокиновую сеть, представляющую собой сложный и чрезмерный иммунный ответ, запускаемый различными внешними стимулами, такими как тяжелая вирусная инфекция. Хемокины, наряду с другими биомаркерами, вносят решающий вклад в патогенез COVID-19 [2]. Хемокины или хемотаксические цитокины представляют собой подгруппу сигнальных белков, секретируемых клетками, которые вызывают направленное движение лейкоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток в ткани при различных воспалительных состояниях [3]. Хемокины подразделяются на четыре подгруппы в соответствии с положением цистеиновых остатков в структуре: СХС (называемые α -хемокинами), СС (β -хемокины), С, содержащие только два цистеина (γ -хемокины), и СХЗС, содержащие три аминокислоты между двумя

цистеинами (d-хемокины). Отклоняющаяся от нормы продукция цитокинов и хемокинов определяет заболеваемость и смертность при некоторых вирусных инфекциях [3].

Вирусная инфекция запускает клеточные иммунные пути для экспрессии большого количества воспалительных хемокинов, включая CXCL-8, CXCL-9/10, и MIP-1/2 в дыхательных путях и альвеолярных пространствах [4]. При этом в пораженную вирусами легочную ткань хемокины мобилизуют НК-клетки, дендритные клетки, гранулоциты и макрофаги, являющиеся клетками врожденного иммунитета, с целью возникновения противовирусного иммунного ответа [5]. В то же время антигенпрезентирующие клетки проникают в лимфоузлы легких и активируют Т-клетки и В-клетки, которые перемещаются в легочную ткань, проявляя там свои противовирусные гуморальные и клеточные иммунные эффекты, тем самым элиминируя вирусную инфекцию [5]. Как врожденный, так и приобретенный легочный противовирусный иммунитет играет существенную роль в устранении вирусов из организма и регулировании воспалительных процессов в легких, при сбое отрегулированной работы этой системы могут возникнуть различные осложнения, в том числе пневмония [6].

Показано, что хемокины IL-8, CCL2, CCL3, CCL7, CCL8, CXCL2, CXCL16 и CX3CL1 являются сигналами инфильтрации опосредованного привлечения мононуклеарных фагоцитов в легкие [7], а также непосредственного участия в патогенезе тяжелых клинических последствий COVID-19 [8].

Опубликованы данные о том, что CCL3, CXCL10, CCL5 и CCL20 активировались у пациентов с COVID-19 относительно больных без инфекции SARS-CoV-2, а концентрация хемокинов, высвобождаемых воспалительными моноцитами, такими как CCL19, CCL20 и CCL5 оставалась стабильной с течением времени [9, 10]. Интересно, что CXCL10 ниже при бактериальном остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) по сравнению с вирусным ОРДС, не связанным с COVID-19, что указывает на возможность использования этого хемокина в качестве вирусного биомаркера [10]. Первоначальный врожденный иммунный ответ, вызванный SARS-CoV-2, объясняется активацией CXCL17, ответственного за привлечение дендритных клеток и моноцитов к инфицированным легким, что считается специфичным для инфекции COVID-19, поскольку отсутствует при развитии внебольничной пневмонии [11]. Полученные результаты демонстрируют, что численность клеток иммунной системы в пораженных органах пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 относительно больных с ОРДС бактериальной природы отличается, и, соответственно, механизмы, определяющие течение COVID-19 и его последующие осложнения, могут быть разными. Кроме того, это подтверждает, что профиль хемокинов является важным диагностическим инструментом для вмешательства и лечения инфекции SARS-CoV-2.

Интересны исследования, где продемонстрированы повышенные уровни IP-10, MCP-1 и MIP-1 α в плазме при тяжелых случаях COVID-19 по сравнению с легкими формами, что указывает на решающую роль высвобождения воспалительных хемокинов при COVID-19 [12].

Хемокиновый профиль пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, способен изменяться с учетом степени тяжести: от бессимптомного до тяжело инфицированного или выздоравливающего. Однако, несмотря на степень тяжести заболевания, существует общий профиль хемокинов, характерный для всех пациентов с COVID-19. Независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции в острый период и при выздоровлении, содержание хемокинов CCL3, CCL4 и CCL5 в сыворотке крови оказалось одинаковым [13].

Пациенты с легкой и среднетяжелой формами COVID-19 показали более высокие уровни CXCL10, CCL2 и CXCL9 по сравнению с выздоравливающими. Стоит отметить, что CXCL10 отсутствует у здоровых, одновременно с этим возрастает пропорционально тяжести коронавирусной инфекции, что позволяет использовать данный хемокин CXCL10 как ранний диагностический и прогностический маркер исхода заболевания [13]. Кроме того, CXCL10 может помочь в борьбе с новыми вспышками, поскольку является важным маркером обнаружения бессимптомных пациентов. Все вышеперечисленные изменения изучены у взрослой когорты, инфицированных SARS-CoV-2, тем не менее роль биомаркеров, ответственных за тяжесть и прогрессирование расстройств в детском возрасте требует дальнейшего уточнения.

Цель: на основании определения уровня хемокинов сыворотки крови оценить возможности нейросетевого анализа в ранней диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста.

Материалы и методы исследования. С 01 апреля 2020 г. по 31 июля 2020 г. в одномоментное исследование последовательно набраны дети в возрасте 7–17 лет с официальным подтвержденным диагнозом COVID-19 (основная группа) из ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита. В этот период вакцинация против COVID-19 детям или подросткам не проводилась. В качестве группы контроля выступили образцы сыворотки крови детей I–II групп здоровья, набранные

в допандемийный период COVID-19. Отбор детей в группу контроля осуществлен в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы. Распределение по полу и возрасту было однородным между исследуемыми группами.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с требованиями и с одобрения локального комитета по этике биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 101 от 15.04.2020). Информированное письменное добровольное согласие на участие в научном исследовании получено от законных представителей детей в возрасте младше 15 лет или согласие участников исследования старше 15 лет.

Диагноз «коронавирусная инфекция» выставлен согласно критериям, представленным во временных методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 24.04.2020), а также основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 в респираторных выделениях (мазки из носа и глотки) с помощью полимеразной цепной реакции.

С учетом действующих на момент выполнения исследования временных методических рекомендаций, дети с COVID-19 из основной группы дополнительно классифицированы на подгруппы бессимптомной, легкой и среднетяжелой форм тяжести заболевания. Бессимптомная форма коронавирусной инфекции зарегистрирована у 16 (16 %, первая подгруппа), легкая – 54 (55 %, вторая подгруппа), среднетяжелая – у 28 (29 %, третья подгруппа) детей. Чтобы контролировать распространение COVID-19, государственными органами приняты превентивные меры и даны рекомендации о госпитализации всех детей с COVID-19, включая бессимптомные формы, для соблюдения социальной дистанции между людьми и предотвращения распространения вируса SARS-CoV-2.

Критерии включения в основную группу: возраст старше 7, но моложе 17 лет, положительный результат на SARS-CoV-2, наличие согласия родителей / детей на участие в исследовании.

Критерии исключения в основную группу: случаи < 7 и > 17 лет, отрицательный результат теста на выявление SARS-CoV-2, отказ родителей или законных представителей или детей на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля: отрицательный тест на COVID-19, дети 7–17 лет с I–II группами здоровья, отсутствие инфекций дыхательных путей за последние три месяца, наличие согласия родителей / детей на участие в исследовании.

В основную группу вошли 98 детей в возрасте 13,0 [11,7; 12,4] лет с диагнозом COVID-19, из которых 54 % (53 / 98) – мальчики и 46 % (45 / 98) – девочки. Группа контроля представлена 93 детьми I–II групп здоровья с аналогичным распределением по полу (47 % (44 / 93) мальчиков, 53 % (49 / 93) девочек) и возрасту (13,0 [11,8; 12,5] лет), обратившихся в Центр здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы в связи с плановыми контрольными осмотрами (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп детей
Table 1. Characteristics of the studied groups of children

Показатели	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)	Тестовая статистика
Мужской пол	47 % (44 / 93)	54 % (53 / 98)	$\chi^2 = 0,875$, p = 0,350
Женский пол	53 % (49 / 93)	46 % (45 / 98)	$\chi^2 = 0,875$, p = 0,350
Возраст, годы	13,0 (11,8; 12,5)	13,0 (11,7; 12,4)	U = 4436,0, p = 0,750

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона.

Note: n – number of observations; p – statistical significance of differences; χ^2 – Pearson's chi-squared test.

Дизайн исследования включал два этапа: анализ сывороточной концентрации хемокинов у детей с COVID-19 и группы контроля и сравнение хемокинового профиля пациентов с разной формой тяжести коронавирусной инфекции.

В первые 48 ч от момента госпитализации получены образцы сыворотки крови и протестированы в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. В панель «The LEGENDplex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel 1» включены 10 хемокинов: CCL11 (Eotaxin) – хемотаксический белок эозинофилов; CCL5 (RANTES) – хемотаксический цитокин для моноцитов, дендритных клеток, гранулоцитов; CCL3 (MIP-1 α) – хемокин, который участвует в остром воспалительном состоянии в рекрутировании и активации полиморфно-ядерных лейкоцитов; CCL4 (MIP-1 β) – макрофагальный воспалительный белок; CCL20 (MIP-3 α) – белок-хемокин, участвующий в

иммунных и воспалительных реакциях; CXCL9 (MIG) – ключевой медиатор в ответе иммунной системы на воспаление, привлекает клетки к месту воспаления и участвует в инактивации и ликвидации патогенов; CCL17 (TARC) – хемокин макрофагального происхождения, регулируемый тимусом; CXCL11 (I-TAC) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант; CXCL5 (ENA-78) – хемокин, который производится в активированных макрофагах и эпителии легких; CXCL1 (GRO α) – хемоаттрактант для иммунных клеток, в частности нейтрофилов. Концентрация хемокинов в сыворотке крови определена количественно (в пг/мл) с использованием мультиплексного анализа на проточном цитометре “CytoFLEX” (“Beckman Coulter”, США).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программного обеспечения “IBM SPSS Statistics Version 25.0” (“International Business Machines Corporation”, США). Нормальность распределения признаков анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, исходя из количества исследуемых групп. Поскольку распределение признаков отличалось от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные описаны через значения медианы и межквартильного диапазона: Me (Q₁; Q₃). Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и проценты (%), показатели категориальных параметров в двух разных группах сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. По результатам теста нормальности оценку вариаций уровней изучаемых маркеров в сыворотке крови между двумя независимыми группами проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Результаты со значением $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Межгрупповые различия по одному количественному признаку для сравнения четырех независимых групп проанализированы с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису (H), в случае статистически значимых различий для множественного тестирования применялась поправка Бонферрони ($p < 0,008$) [14]. Статистически значимые переменные, выявленные в результате проводимого исследования, включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Для оценки прогностической ценности разработанной технологии использовали ROC-анализ.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ сывороточных уровней воспалительных хемокинов детей школьного возраста с COVID-19 (табл. 2) показал статистически значимые различия в содержании CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α) относительно группы контроля ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы в концентрации CXCL9 (MIG) между детьми основной и контрольной групп не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 2. Содержание хемокинов сыворотки крови у детей школьного возраста в исследуемых группах
Table 2. Serum chemokine content in school-age children in the study groups

Исследуемый хемокин (пг/мл)	Группа контроля (n=93)	Основная группа (n=98)	Тестовая статистика
CCL11 (Eotaxin)	43,5 [43,2; 63,7]	80,6 [80,6; 134,7]	U = 2582,0 p < 0,001
CCL5 (RANTES)	1402,8 [1402,8; 2185,9]	61949,4 [44213,9; 61950,0]	U = 115,0 p < 0,001
CCL3 (MIP-1 α)	29,1 [29,1; 33,1]	40,8 [40,8; 46,5]	U = 812,0 p < 0,001
CCL4 (MIP-1 β)	19,0 [19,0; 19,8]	27,9 [27,9; 29,0]	U = 124,0 p < 0,001
CCL20 (MIP-3 α)	18,8 [18,8; 44,9]	84,0 [84,0; 121,3]	U = 1814,0 p < 0,001
CXCL9 (MIG)	12,1 [12,1; 14,7]	13,4 [13,4; 16,9]	U = 4292,5 p = 0,489
CCL17 (TARC)	137,5 [137,5; 272,2]	485,7 [484,4; 577,6]	U = 2199,5 p < 0,001
CXCL11 (I-TAC)	7,6 [7,6; 15,2]	11,6 [11,6; 54,5]	U = 3166,5 p < 0,001
CXCL5(ENA-78)	102,6 [102,6; 173,8]	808,4 [808,4; 1171,2]	U = 726,0 p < 0,001
CXCL1 (GRO α)	29,0 [29,0; 51,1]	99,8 [99,8; 144,9]	U = 1329,0 p < 0,001

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий; U – критерий Манна – Уитни.

Note: *n* – number of observations; *p* – statistical significance of differences; *U* – criterion Mann – Whitney

Иммунологические характеристики школьников с коронавирусной инфекцией различной степени тяжести и группы контроля представлены в таблице 3. Статистически значимых различий в сывороточных уровнях CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CXCL9 (MIG), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α) у детей школьного возраста в зависимости от разной формы тяжести инфекции SARS-CoV-2 не установлено ($p > 0,008$).

Дети с бессимптомной формой коронавирусной инфекции имели в 2,2 раза более высокие концентрации хемокина CXCL11 (I-TAC) относительно детей со средней степенью тяжести COVID-19 ($p = 0,008$). Уровень CCL17 (TARC) в бессимптомных случаях в 2,4 раза, при легкой форме – в 1,9 раза статистически значимо выше по сравнению с концентрацией при среднетяжелой форме COVID-19 ($p = 0,003$ и $p = 0,003$ соответственно). Опубликовано, что уровни CCL17 (TARC) снижены у взрослых пациентов с COVID-19 при сопоставлении с контрольной группой, при этом не наблюдалась обратная связь между уровнями CCL17 (TARC) и тяжестью COVID-19 [15]. CCL17 (TARC), регулируемый активацией тимуса, представляет собой хемокин, индуцирующий развитие Т-клеток в тимусе. Sugiyama M. et al. [16] сообщают о низких сывороточных уровнях CCL17 (TARC) и высоких значениях CXCL9 (MIG) у пациентов в тяжелом и критическом состоянии относительно пациентов с легкой и среднетяжелой формами COVID-19. Этими же авторами установлена высоконадежная статистическая связь CCL17 (TARC) с развитием пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2, подтверждает использование этого хемокина в качестве маркера прогнозирования тяжелой формы COVID-19 у взрослых пациентов [17]. Интересно, что исходные уровни CCL17 (TARC) у детей выше, чем у взрослых, эта особенность может объяснить, почему дети с COVID-19 имеют легкие симптомы гораздо чаще, чем взрослые пациенты.

Следует отметить, что уровень CXCL9 (MIG) в нашем исследовании не показал статистически значимых различий между детьми контрольной группы и пациентами с COVID-19 с разной формой тяжести заболевания, возможно, полученные данные свидетельствуют о более легком течении коронавирусной инфекции у детей, а также об отсутствии тяжелых случаев на момент выполнения исследования. Напротив, в работе Yang Y. у взрослых значительное повышение концентрации CXCL9 (MIG) наблюдалось как у тяжелых, так и у критически тяжелых больных, что указывало на явное развитие «цитокинового шторма» у данной категории пациентов [18]. Кроме того, у пациентов с тяжелым исходом COVID-19 уровень хемокинов CXCL9 / MIG в плазме выше, чем у больных с легким течением заболевания, при этом дети с благоприятным исходом инфекции SARS-CoV-2, имеют низкие уровни активации Т-клеток и провоспалительных цитокинов. У детей с коронавирусной инфекцией повышено содержание CCL11 (Eotaxin) и CCL5 (RANTES) по сравнению с бессимптомной формой заболевания и здоровыми; а дети без симптомов инфекции SARS-CoV-2 имели высокие показатели CCL5 (RANTES) относительно группы контроля [19].

Таблица 3. Содержание хемокинов сыворотки крови у детей школьного возраста с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Table 3. Serum chemokine content in school-age children with COVID-19 depending on severity

Параметры исследования (пг/мл)	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)			Краскела – Уоллиса, df = 3	Тестовая статистика	
		1 под-группа (n = 16)	2 под-группа (n = 54)	3 под-группа (n = 28)		Манна – Уитни	
						Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
CCL11 (Eotaxin)	43,5 [43,2; 63,7]	69,8 [66,1; 161,7]	90,2 [90,2; 163,4]	76,5 [70,1; 95,6]	H = 31,86, p < 0,001	U _{K-1} = 528,0, p _{K-1} = 0,064; U _{K-2} = 1140,0, p _{K-2} < 0,001; U _{K-3} = 914,0, p _{K-3} = 0,017	U ₁₋₂ = 302,0, p ₁₋₂ = 0,069; U ₁₋₃ = 214,0, p ₁₋₃ = 0,807; U ₂₋₃ = 554,5, p ₂₋₃ = 0,049
CCL5 (RANTES)	1402,8 [1402,8; 2185,9]	61693,5 [42580,5; 63423,7]	62949,1 [45365,0; 62950,0]	35318,9 [34540,4; 46231,2]	H = 135,96, p < 0,001	U _{K-1} = 13,0, p _{K-1} < 0,001; U _{K-2} = 62,0, p _{K-2} < 0,001; U _{K-3} = 40,0, p _{K-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 416,0, p ₁₋₂ = 0,823; U ₁₋₃ = 177,0, p ₁₋₃ = 0,252; U ₂₋₃ = 614,0, p ₂₋₃ = 0,165
CCL3 (MIP-1 α)	29,1 [29,1; 33,1]	41,0 [40,9; 60,8]	40,7 [40,8; 44,36]	40,8 [40,8; 45,8]	H = 96,58, p < 0,001	U _{K-1} = 116,0, p _{K-1} < 0,001; U _{K-2} = 444,0, p _{K-2} < 0,001; U _{K-3} = 252,0,	U ₁₋₂ = 376,0, p ₁₋₂ = 0,433; U ₁₋₃ = 183,0, p ₁₋₃ = 0,317; U ₂₋₃ = 708,5,

						$p_{k-3} < 0,001$	$p_{2-3} = 0,642$
Продолжение табл. 3							
Параметры исследования (пг/мл)	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)			Краскела – Уоллиса, df = 3	Тестовая статистика	
		1 под-группа (n = 16)	2 под-группа (n = 54)	3 под-группа (n = 28)		Манна – Уитни	
						Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
CCL4 (MIP-1 β)	19,0 [19,0; 19,8]	28,3 [28,3; 29,7]	28,3 [28,3; 29,4]	27,4 [27,4; 28,6]	H = 135,47, p < 0,001	U_{k-1} = 18,0, p_{k-1} < 0,001; U_{k-2} = 66,0, p_{k-2} < 0,001; U_{k-3} = 40,0, p_{k-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 416,0, p ₁₋₂ = 0,823; U ₁₋₃ = 163,5, p ₁₋₃ = 0,140; U ₂₋₃ = 619,0, p ₂₋₃ = 0,180
CCL20 (MIP-3 α)	18,8 [18,8; 44,9]	36,1 [36,1; 120,2]	76,9 [76,4; 127,4]	102,5 [96,8; 137,6]	H = 52,29, p < 0,001	U_{k-1} = 353,0, p_{k-1} < 0,001; U_{k-2} = 1008,0, p_{k-2} < 0,001; U_{k-3} = 453,0, p_{k-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 379,0, p ₁₋₂ = 0,459; U ₁₋₃ = 188,0, p ₁₋₃ = 0,380; U ₂₋₃ = 710,5, p ₂₋₃ = 0,656
CXCL9 (MIG)	12,1 [12,1; 14,7]	19,2 [17,0; 23,7]	12,6 [12,5; 17,5]	13,4 [11,9; 14,0]	H = 4,12, p = 0,248	U _{k-1} = 517,0, p _{k-1} = 0,052; U _{k-2} = 2463,0, p _{k-2} = 0,847; U _{k-3} = 1291,5, p _{k-3} = 0,949	U ₁₋₂ = 318,0, p ₁₋₂ = 0,111; U ₁₋₃ = 141,0, p ₁₋₃ = 0,043; U ₂₋₃ = 720,5, p ₂₋₃ = 0,728
CCL17 (TARC)	137,5 [137,5; 272,2]	645,7 [579,9; 836,6]	516,0 [502,8; 623,8]	272,6 [272,5; 448,3]	H = 47,85, p < 0,001	U_{k-1} = 225,0, p_{k-1} < 0,001; U_{k-2} = 1042,0, p_{k-2} < 0,001; U _{k-3} = 932,5, p _{k-3} = 0,023	U ₁₋₂ = 325,0, p ₁₋₂ = 0,135; U ₁₋₃ = 103,0, p ₁₋₃ = 0,003; U ₂₋₃ = 451,0, p ₂₋₃ = 0,003
CXCL11 (I-TAC)	7,6 [7,6; 15,2]	20,5 [20,5; 119,0]	10,2 [10,2; 61,7]	9,3 [9,3; 24,7]	H = 19,14, p < 0,001	U_{k-1} = 307,0, p_{k-1} < 0,001; U_{k-2} = 1821,0, p_{k-2} = 0,006; U _{k-3} = 1038,5, p _{k-3} = 0,105	U ₁₋₂ = 276,5, p ₁₋₂ = 0,030; U ₁₋₃ = 114,5, p ₁₋₃ = 0,008; U ₂₋₃ = 693,0, p ₂₋₃ = 0,538
CXCL5 (ENA-78)	102,6 [102,6; 173,8]	824,8 [824,2; 1495,5]	799,6 [779,2; 1124,6]	820,9 [820,5; 1362,7]	H = 101,0, p < 0,001	U_{k-1} = 116,0, p_{k-1} < 0,001; U_{k-2} = 324,0, p_{k-2} < 0,001; U_{k-3} = 286,0, p_{k-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 414,0, p ₁₋₂ = 0,801; U ₁₋₃ = 198,0, p ₁₋₃ = 0,526; U ₂₋₃ = 715,0, p ₂₋₃ = 0,688
CXCL1 (GRO α)	29,0 [29,0; 51,1]	114,3 [114,3; 181,4]	104,3 [104,3; 131,7]	96,7 [96,6; 183,4]	H = 71,90, p < 0,001	U_{k-1} = 193,0, p_{k-1} < 0,001; U_{k-2} = 679,0, p_{k-2} < 0,001; U_{k-3} = 457,0, p_{k-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 389,0, p ₁₋₂ = 0,548; U ₁₋₃ = 197,5, p ₁₋₃ = 0,518; U ₂₋₃ = 715,0, p ₂₋₃ = 0,688

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий; U – критерий Манна – Уитни; H – критерий Краскела – Уоллиса.

Note: n – number of observations; p – statistical significance of differences; U – criterion Mann – Whitney; H – Kruskal – Wallis test.

CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) и CCL5 (RANTES) являются провоспалительными цитокинами, которые участвуют в активации моноцитов и макрофагов при врожденном иммунном ответе. Повышенные уровни этих цитокинов установлены в острой фазе вирусного острого респираторного дистресс-синдрома [20].

Хемотаксический белок эозинофилов – CCL11 (Eotaxin) принимает участие во врожденном иммунитете и может избирательно приводить к привлечению эозинофилов в очаги воспаления.

При коронавирусной инфекции увеличение концентрации CCL11 (Eotaxin) связано с тяжестью заболевания [21], в нашем исследовании такой корреляции не получено. Имеются сведения об использовании CCL11 (Eotaxin) для раннего прогнозирования тяжести, диагностики и последующего наблюдения за критическими пациентами с COVID-19 в ходе заболевания [21].

Концентрации CCL3 (MIP-1 α) повышены у взрослых COVID-19 относительно группы контроля, независимо от тяжести, напротив, содержание CCL4 (MIP-1 β) избирательно повышено у пациентов с летальным исходом COVID-19, в отличие от легких форм заболевания [15].

Хемокины MIP-1 α и MIP-3 β у детей с инфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо выше при сопоставлении со взрослыми пациентами с COVID-19 ($p = 0,001$, $p = 0,045$). При сравнении здоровых детей и детей с коронавирусной инфекцией установлено высокое содержание MIP-3 β и низкая сывороточная концентрация MIP-1 β последних ($p < 0,001$, $p = 0,006$). Уровни MIP-3 β выше у пациентов с умеренным течением заболевания относительно контроля ($p = 0,001$) [22].

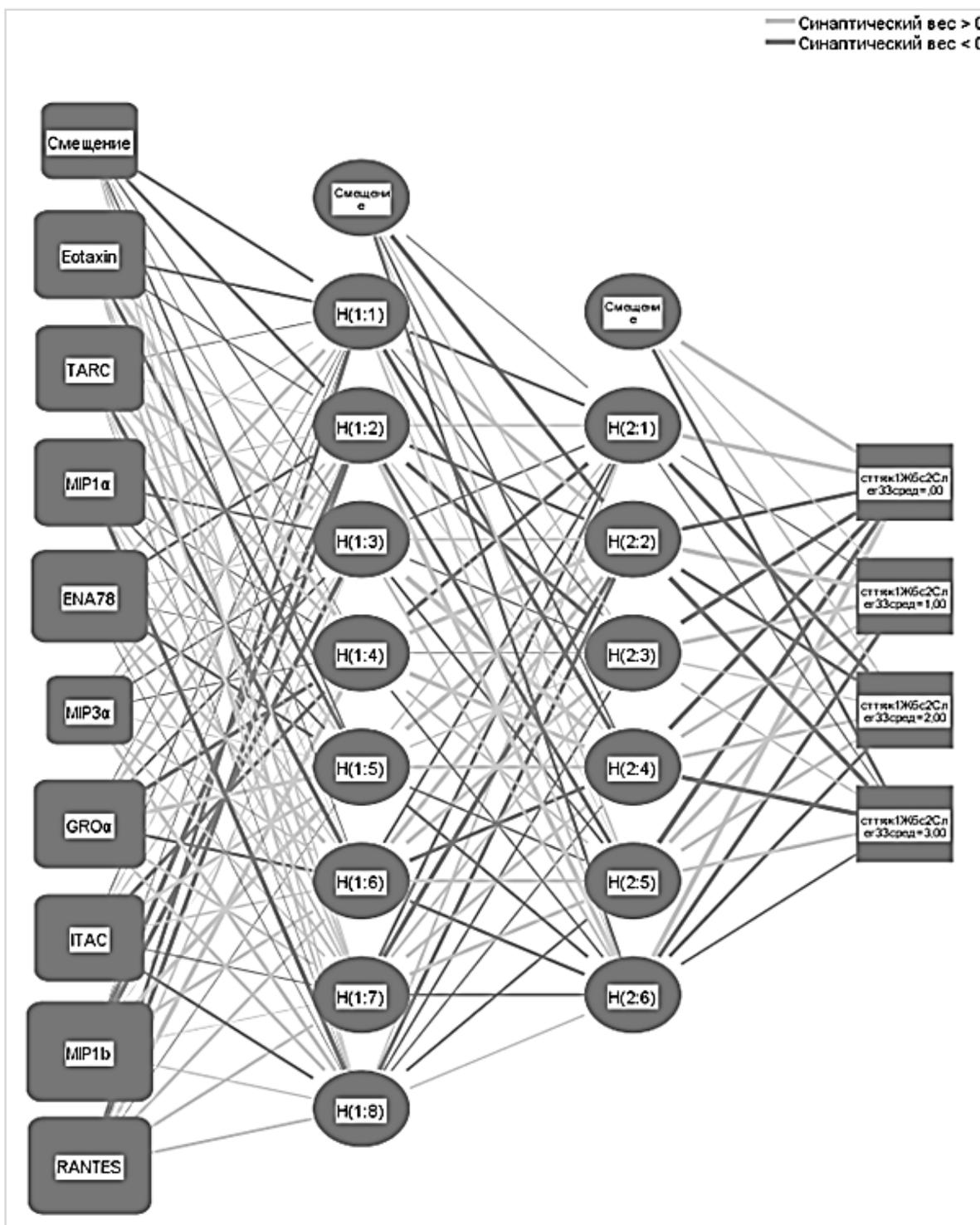


Рис. 1. Конфигурация многослойного перцептрона
 Fig. 1. Multilayer perceptron configuration

CXCL1 (GRO α) продуцируется макрофагами, эпителиальными клетками специализируется на привлечении нейтрофилов к месту инфекции или поврежденной ткани. При сравнении вариантов в образцах от больных с тяжелым течением инфекции наблюдалось повышение его концентрации [23]. Однако мы не обнаружили различий в содержании CXCL1 (GRO α) среди подгрупп тяжести коронавирусной инфекции.

Методика диагностики степени тяжести COVID-19 разработана на основании многослойной модели, в процессе обучения которой число неверных предсказаний составило 5,8 %. Структура нейронной сети показана на рисунке 1. Всего во входной слой сети включено девять переменных (CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α)). Скрытый слой размещен после входного слоя и содержал 8 и 6 единиц, 2 слоя. Выходной слой включал в себя четыре нейрона. Комбинация гиперболического тангенса в скрытом слое и Softmax в выходном слое показала наилучшую производительность в качестве функции активации. Исходя из оценки значений предсказанной псевдовероятности следует, что созданная нейронная сеть практически не испытывает трудности в дифференцировке тяжести течения коронавирусной инфекции, что подтверждается высокими показателями чувствительности и специфичности созданной моделив ранней диагностике течения COVID-19 у детей 7–17 лет (табл. 4).

Таблица 4. Информативностьразработаннойтехнологии в прогнозировании течения COVID-19 у детей школьного возраста

Table 4. Information content of the developed technology in predicting the course of COVID-19 in school-age children

Исследуемые группы	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
Здоровые	1,00	p < 0,001	1,00	1,00
Бессимптомное течение	0,99	p < 0,001	1,00	0,93
Легкое течение	0,98	p < 0,001	0,98	0,87
Среднетяжелое течение	0,98	p < 0,001	0,97	0,96

Результат расчета площади под кривой (AUC) продемонстрировал (рис. 2), что нейросеть имела эффективную классификационную силу (AUC = 0,989) при диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста на момент поступления в стационар.

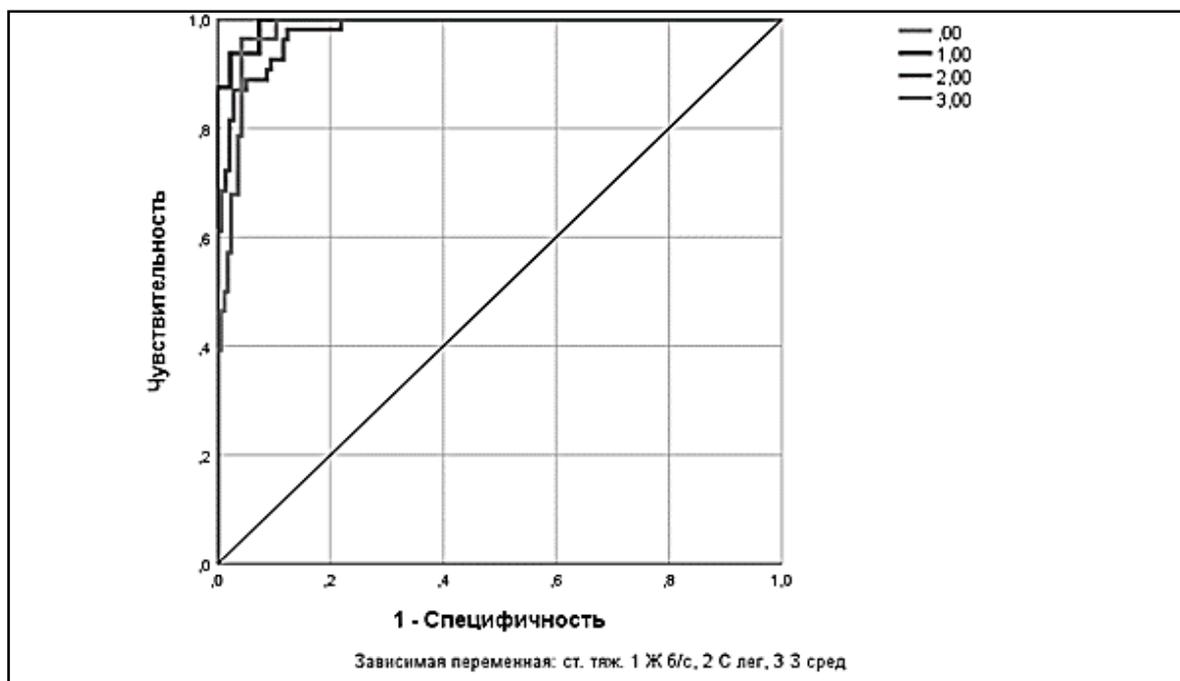


Рис. 2. Площадь(AUC)под ROC-кривыми
Fig. 2. Area (AUC) under the ROC curves

Выводы:

1. Комплексный анализ хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO α) четко разделяет больных детей школьного возраста с COVID-19, в том числе в зависимости от формы тяжести, от здоровых пациентов на момент поступления в стационар. Это позволяет предполагать, что уровни данных хемокинов, измеряемые в начале госпитализации, могут помочь выявить пациентов на ранней стадии заболевания.

2. Результаты исследования подтвердили значимость нейросетевого анализа в определении формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста, данный метод может быть рекомендован для применения в клинической практике.

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. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *The Journal of the American Medical Association*. 2020. Vol. 323, no. 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020. Vol. 53. P. 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
3. Chan M. C., Cheung C. Y., Chui W. H., Tsao S. W., Nicholls J. M., Chan Y. O., Chan R. W., Long H. T., Poon L. L., Guan Y., Peiris J. S. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells // *Respiratory Research*. 2005. Vol. 6, no. 1. P. 135. doi: 10.1186/1465-9921-6-135.
4. Lamichhane P. P., Samarasinghe A.E. The Role of Innate Leukocytes During Influenza Virus Infection // *Journal of Immunology Research*. 2019. Vol. 2019:8028725. doi: 10.1155/2019/8028725.
5. Braciale T. J., Sun J., Kim T. S. Regulating the Adaptive Immune Response to Respiratory Virus Infection // *Nature Reviews Immunology*. 2012. Vol. 12. P. 295–305. doi: 10.1038/nri3166.
6. Guo L., Li N., Yang Z., Li H., Zheng H., Yang J., Chen Y., Zhao X., Mei J., Shi H., Worthen G. S., Liu L. Role of CXCL5 in Regulating Chemotaxis of Innate and Adaptive Leukocytes in Infected Lungs Upon Pulmonary Influenza Infection // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12:785457. doi: 10.3389/fimmu.2021.785457.
7. Knoll R., Schultze J. L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in Covid-19 // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12:720109, no. 2952. doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
8. Hsu R. J., Yu W. C., Peng G. R., Ye C. H., Hu S., Chong P. C. T., Yap K. Y., Lee J. Y. C., Lin W. C., Yu S. H. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13:832394. doi: 10.3389/fimmu.2022.832394.
9. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients // *National Science Review*. 2020. Vol. 7, no. 6. P. 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
10. Hue S., Beldi-Ferchiou A., Bendib I., Surenaud M., Fourati S., Frapard T., Rivoal S., Razazi K., Carreaux G., Delfau-Larue M. H., Mekontso-Dessap A., Audureau E., de Prost N. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 202, no. 11. P. 1509–1519. doi: 10.1164/rccm.202005-1885OC.
11. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y., Jia Z., Guo L., Yang J., Wang C., Jiang S., Yang D., Zhang G., Li H., Chen F., Xu Y., Chen M., Gao Z., Yang J., Dong J., Liu B., Zhang X., Wang W., He K., Jin Q., Li M., Wang J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients // *Cell Host & Microbe*. 2020. Vol. 27, no. 6. P. 883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.

12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Chi Y., Ge Y., Wu B., Zhang W., Wu T., Wen T., Liu J., Guo X., Huang C., Jiao Y., Zhu F., Zhu B., Cui L. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China // *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 222, no. 5. P. 746–754. doi: 10.1093/infdis/jiaa363.
14. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М.: Логосфера, 2022. 143 с.
15. Abers M. S., Delmonte O. M., Ricotta E. E., Fintzi J., Fink D. L., de Jesus A. A. A., Zarembek K. A., Alehashemi S., Oikonomou V., Desai J. V., Canna S. W., Shakoory B., Dobbs K., Imberti L., Sottini A., Quiros-Roldan E., Castelli F., Rossi C., Brugnani D., Biondi A., Bettini L. R., D'Angio' M., Bonfanti P., Castagnoli R., Montagna D., Licari A., Marseglia G. L., Gliniewicz E. F., Shaw E., Kahle D. E., Rastegar A. T., Stack M., Myint-Hpu K., Levinson S. L., DiNubile M. J., Chertow D. W., Burbelo P. D., Cohen J. I., Calvo K. R., Tsang J. S.; NIAID COVID-19 Consortium; Su H. C., Gallin J. I., Kuhns D. B., Goldbach-Mansky R., Lionakis M. S., Notarangelo L. D. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients // *JCI Insight*. 2021. Vol. 6, no. 1:e144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
16. Sugiyama M., Kinoshita N., Ide S., Nomoto H., Nakamoto T., Saito S., Ishikane M., Kutsuna S., Hayakawa K., Hashimoto M., Suzuki M., Izumi S., Hojo M., Tsuchiya K., Gatanaga H., Takasaki J., Usami M., Kano T., Yanai H., Nishida N., Kanto T., Sugiyama H., Ohmagari N., Mizokami M. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19 // *Gene*. 2021. Vol. 766:145145. doi: 10.1016/j.gene.2020.145145.
17. Sharma A. Low serum CCL17 as a marker for severe/critical COVID-19: A pathogenic link // *Gene*. 2021. Vol. 778:145486. doi: 10.1016/j.gene.2021.145486.
18. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Yang M., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Gao G. F., Jiang C., Liu L., Liu Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. Vol. 146, no. 1. P. 119–127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
19. Venkataraman A., Kumar N. P., Hanna L. E., Putlibai S., Karthick M., Rajamanikam A., Sadasivam K., Sundaram B., Babu S. Plasma biomarker profiling of PIMS-TS, COVID-19 and SARS-CoV2 seropositive children – a cross-sectional observational study from southern India // *EBioMedicine*. 2021. Vol. 66:103317. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103317.
20. Salton F., Confalonieri P., Campisciano G., Cifaldi R., Rizzardi C., Generali D., Pozzan R., Tavano S., Bozzi C., Lapadula G., Meduri G. U., Confalonieri M., Comar M., Lerda S., Ruaro B. Cytokine Profiles as Potential Prognostic and Therapeutic Markers in SARS-CoV-2-Induced ARDS // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, no. 11:2951. doi: 10.3390/jcm11112951.
21. Oliviero A., de Castro F., Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. COVID-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? // *Neuroscientist*. 2021. Vol. 27, no. 3. P. 214–221. doi: 10.1177/1073858420939033.
22. Ozsurekci Y., Aykac K., Er A. G., Halacli B., Arasli M., Oygur P. D., Gürlevik S., CuraYayla B. C., Karakaya J., Alp A., Topeli A., Cengiz A. B., Akova M., Ceyhan M. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93, no. 5. P. 2828–2837. doi: 10.1002/jmv.26683.
23. Korobova Z. R., Arsentieva N. A., Liubimova N. E., Dedkov V. G., Gladkikh A. S., Sharova A. A., Chernykh E. I., Kashchenko V. A., Ratnikov V. A., Gorelov V. P., Stanevich O. V., Kulikov A. N., Pevtsov D. E., Totolian A. A. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, no. 16. P. 9058. doi: 10.3390/ijms23169058.

References

1. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020; 53: 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
3. Chan M. C., Cheung C. Y., Chui W. H., Tsao S. W., Nicholls J. M., Chan Y. O., Chan R. W., Long H. T., Poon L. L., Guan Y., Peiris J. S. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 2005; 6(1): 135. doi: 10.1186/1465-9921-6-135.
4. Lamichhane P. P., Samarasinghe A. E. The Role of Innate Leukocytes During Influenza Virus Infection. *Journal of Immunology Research*. 2019, 2019:8028725. doi: 10.1155/2019/8028725.

5. Braciale T. J., Sun J., Kim T. S. Regulating the Adaptive Immune Response to Respiratory Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*. 2012; 12: 295–305. doi: 10.1038/nri3166.
6. Guo L., Li N., Yang Z., Li H., Zheng H., Yang J., Chen Y., Zhao X., Mei J., Shi H., Worthen G. S., Liu L. Role of CXCL5 in Regulating Chemotaxis of Innate and Adaptive Leukocytes in Infected Lungs Upon Pulmonary Influenza Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:785457. doi: 10.3389/fimmu.2021.785457.
7. Knoll R., Schultze J. L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in Covid-19. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:720109(2952). doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
8. Hsu R. J., Yu W. C., Peng G. R., Ye C. H., Hu S., Chong P. C. T., Yap K. Y., Lee J. Y. C., Lin W. C., Yu S. H. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13:832394. doi: 10.3389/fimmu.2022.832394.
9. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 2020; 7(6): 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
10. Hue S., Beldi-Ferchiou A., Bendib I., Surenaud M., Fourati S., Frapard T., Rivoal S., Razazi K., Carreaux G., Delfau-Larue M. H., Mekontso-Dessap A., Audureau E., de Prost N. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 202(11): 1509–1519. doi: 10.1164/rccm.202005-1885OC.
11. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y., Jia Z., Guo L., Yang J., Wang C., Jiang S., Yang D., Zhang G., Li H., Chen F., Xu Y., Chen M., Gao Z., Yang J., Dong J., Liu B., Zhang X., Wang W., He K., Jin Q., Li M., Wang J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020; 27(6): 883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Chi Y., Ge Y., Wu B., Zhang W., Wu T., Wen T., Liu J., Guo X., Huang C., Jiao Y., Zhu F., Zhu B., Cui L. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 222(5): 746–754. doi: 10.1093/infdis/jiaa363.
14. Mudrov V. A. Algoritmy statisticheskogo analiza dannykh biomeditsinskikh issledovaniy s pomoshchyu paketa programm SPSS (dostupnym yazykom) = Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language). 2022; 143. (In Russ.).
15. Abers M. S., Delmonte O. M., Ricotta E. E., Fintzi J., Fink D. L., de Jesus A. A. A., Zarembek K. A., Alehashemi S., Oikonomou V., Desai J. V., Canna S. W., Shakoory B., Dobbs K., Imberti L., Sottini A., Quiros-Roldan E., Castelli F., Rossi C., Brugnoli D., Biondi A., Bettini L. R., D'Angio' M., Bonfanti P., Castagnoli R., Montagna D., Licari A., Marseglia G. L., Gliniewicz E. F., Shaw E., Kahle D. E., Rastegar A. T., Stack M., Myint-Hpu K., Levinson S. L., DiNubile M. J., Chertow D. W., Burbelo P. D., Cohen J. I., Calvo K. R., Tsang J. S.; NIAID COVID-19 Consortium; Su H. C., Gallin J. I., Kuhns D. B., Goldbach-Mansky R., Lionakis M. S., Notarangelo L. D. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021; 6(1):e144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
16. Sugiyama M., Kinoshita N., Ide S., Nomoto H., Nakamoto T., Saito S., Ishikane M., Kutsuna S., Hayakawa K., Hashimoto M., Suzuki M., Izumi S., Hojo M., Tsuchiya K., Gatanaga H., Takasaki J., Usami M., Kano T., Yanai H., Nishida N., Kanto T., Sugiyama H., Ohmagari N., Mizokami M. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene*. 2021; 766:145145. doi: 10.1016/j.gene.2020.145145.
17. Sharma A. Low serum CCL17 as a marker for severe/critical COVID-19: A pathogenic link. *Gene*. 2021; 778:145486. doi: 10.1016/j.gene.2021.145486.
18. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Yang M., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Gao G. F., Jiang C., Liu L., Liu Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146(1): 119–127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
19. Venkataraman A., Kumar N. P., Hanna L. E., Putlibai S., Karthick M., Rajamanikam A., Sadasivam K., Sundaram B., Babu S. Plasma biomarker profiling of PIMS-TS, COVID-19 and SARS-CoV2 seropositive children - a cross-sectional observational study from southern India. *EBioMedicine*. 2021; 66:103317. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103317.
20. Salton F., Confalonieri P., Campisciano G., Cifaldi R., Rizzardi C., Generali D., Pozzan R., Tavano S., Bozzi C., Lapadula G., Meduri G. U., Confalonieri M., Comar M., Lerda S., Ruaro B. Cytokine Profiles as Potential Prognostic and Therapeutic Markers in SARS-CoV-2-Induced ARDS. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(11): 2951. doi: 10.3390/jcm11112951.
21. Oliviero A., de Castro F., Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. COVID-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? *Neuroscientist*. 2021; 27(3): 214–221. doi: 10.1177/1073858420939033.

22. Ozsurekci Y., Aykac K., Er A. G., Halacli B., Arasli M., Oygur P. D., Gürlevik S., CuraYayla B. C., Karakaya J., Alp A., Topeli A., Cengiz A. B., Akova M., Ceyhan M. Predictive value of cytokine / chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93(5): 2828–2837. doi: 10.1002/jmv.26683.

23. Korobova Z. R., Arsentieva N. A., Liubimova N. E., Dedkov V. G., Gladkikh A. S., Sharova A. A., Chernykh E. I., Kashchenko V. A., Ratnikov V. A., Gorelov V. P., Stanevich O. V., Kulikov A. N., Pevtsov D. E., Totolian A. A. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(16): 9058. doi: 10.3390/ijms23169058.

Информация об авторах

В. Н. Перегодова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия, e-mail: v.peregoedova@mail.ru.

И. К. Богомолова, доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия, e-mail: bogomolova_ik@mail.ru.

Information about the authors

V. N. Peregoedova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: v.peregoedova@mail.ru.

I. K. Bogomolova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector, Head of the Department, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: bogomolova_ik@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 25.04.2023; одобрена после рецензирования 20.02.2023; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 25.04.2023; approved after reviewing 20.02.2023; accepted for publication 29.02.2024

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.831-002

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-131-135

3.1.22. Инфекционные болезни

(медицинские науки)

СЛУЧАЙ ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

*Лёля Павловна Черенова¹, Аделя Растямовна Богдалова¹,
Марна Михайловна Хок², Игорь Владимирович Черенов³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги, Астрахань, Россия

³Специализированная клиническая детская инфекционная больница, Краснодар, Россия

Аннотация. Астраханская область не является природным очагом Лайм-боррелиоза, однако географическая близость эндемичных территорий способствует миграции данного заболевания. В 2019 г. впервые был зарегистрирован случай болезни Лайма у жительницы Астрахани, которая находилась на отдыхе в Кисловодске. В 2022 г. вновь были зарегистрированы 3 случая болезни Лайма у жителей Астрахани, выезжавших в регионы, эндемичные по клещевому боррелиозу. В 2022 г. выявлена болезнь Лайма у жителя г. Астрахани, который не выезжал в эндемичные по Лайм-боррелиозу регионы.

Ключевые слова: болезнь Лайма, Астраханская область, клинический случай, эндемическое заболевание.

Для цитирования: Черенова Л. П., Богдалова А. Р., Хок М. М., Черенов И. В. Случай Лайм-боррелиоза в Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 131–135. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-131-135.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

A CASE OF LYME BORRELIOSIS IN THE ASTRAKHAN REGION

Lelya P. Cherenova¹, Adela R. Bogdalova¹,
Marna M. Khok², Igor V. Cherenov³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichogi, Astrakhan, Russia

³Specialized Clinical Children's Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russia

Abstract. The Astrakhan region is not a natural focus of Lyme borreliosis, however, the geographical proximity of endemic territories contributes to the migration of this disease. In 2019, for the first time, a case of Lyme disease was registered in a resident of Astrakhan, who was on vacation in Kislovodsk. In 2022, 3 cases of Lyme disease were again reported in residents of Astrakhan who traveled to regions endemic for tick-borne borreliosis. In 2022, Lyme disease was detected in a resident of Astrakhan who did not travel to the Lyme-borreliosis-endemic regions.

Key words: Lyme disease, Astrakhan region, clinical case, endemic disease

For citation: Cherenova L. P., Bogdalova A. R., Khok M. M., Cherenov I. V. The case of Lyme borreliosis in the Astrakhan region. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 131–135. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-131-135. (In Russ.).

* © Черенова Л. П., Богдалова А. Р., Хок М. М., Черенов И. В., 2024.

Введение. Лайм-боррелиоз является наиболее распространенной среди клещевых инфекций и характеризуется поражением кожи, нервной системы, сердца и опорно-двигательного аппарата с тенденцией к затяжному течению ихронизации [1, 2]. Болезнь Лайма, первые случаи которой были описаны в 1975 г. в г. Лайм штата Коннектикут, вызывается граммотрицательными спирохетами генокомплекса *Borrelia Burgdorferi*, этиологическая роль которых была доказана в 1983 г. [3]. Источником возбудителя инфекции являются различные виды птиц и млекопитающих, переносчиком и резервуаром – паразитирующие на них иксодовые клещи, широко распространенные в регионах с умеренным и влажным климатом [4, 5].

В России природные очаги клещевых боррелиозов протянулись от Калининградской области до Сахалина по всей лесной зоне. Сезонность обусловлена активностью клещей, заболеваемость достигает максимума в июне-июле [6, 7]. Астраханская область не является эндемичной по клещевым боррелиозам. Однако в связи с выездом жителей Астраханской области в регионы, эндемичные по Лайм-боррелиозу – Ставропольский край, Кировская область, и посещением ими леса (туризм, прогулки, сбор грибов и ягод) зарегистрированы завозные случаи этого заболевания [8]. Случай болезни Лайма у астраханца, не выезжавшего за пределы области, представляет особый интерес. Данные литературы свидетельствуют о том, что перелетные птицы играют важную роль в поддержании и создании новых природных очагов трансмиссивных болезней человека. Доказано, что на урбанизированных территориях зараженные клещи содержат в основном кровь птиц, которые и заносят эти болезни в города и ближайшие окрестности [9]. Таким образом, возникает возможность заражения данным заболеванием населения в регионах, где раньше не регистрировались эти природно-очаговые инфекции.

Цель: описать клинический случай болезни Лайма у жителя г. Астрахани для привлечения внимания инфекционистов, дерматологов, аллергологов и врачей первичного звена к проблеме ранней диагностики инфекционных заболеваний, которые не регистрируются в данной местности, но могут быть завезены из эндемичных регионов или возникнуть в связи с появлением клещей, инфицированных *Borrelia Burgdorferi*.

Под наблюдением в Областной инфекционной клинической больнице им. А. М. Ничоги (ОИКБ) находились 5 пациентов с болезнью Лайма. Из них 4 человека выезжали в эндемичные по боррелиозу местности (в Ставропольский край – 3 больных (Ессентуки, Минеральные воды, Кисловодск), в Кировскую область – 1 больной), а 1 пациент не покидал пределы Астраханской области, однако находился в сельской местности на сенокосе. Все пациенты посещали парки, лесные массивы, затем отмечали присасывание клеща. Клиническая картина болезни Лайма протекала типично, с наличием мигрирующей кольцевидной эритемы, субфебрильной температуры и умеренно выраженными явлениями интоксикации. Все случаи заболевания были подтверждены лабораторно – методом иммуноферментного анализа. В крови больных обнаружены IgM и IgG к *Borrelia Burgdorferi*.

Приведем клинический случай болезни Лайма у астраханца, инфицирование которого произошло в Астраханской области. Больной С., 33 г., проживает в г. Астрахани, является индивидуальным предпринимателем.

Пациент поступил в ОИКБ 24.06.2022 г. на 16 день болезни с жалобами на слабость, недомогание, высыпания в области левого коленного сустава.

Анамнез болезни. Заболел 9.06.2022 г., когда стал отмечать слабость, недомогание, боль в области левого коленного сустава. 6.06.2022 г. во время сенокоса отметил укус неизвестного насекомого в области левого коленного сустава. Появилась боль в месте укуса, чувство жжения, кожный зуд. 9.09.2022 г. он заметил на коже в области левого коленного сустава обширную зону гиперемии примерно 10 × 8 см, которая в последующие дни расширилась и распространилась в подколенную область. Вокруг зоны гиперемии появились более мелкие высыпания ярко-красного цвета, изолированные друг от друга. Температуру тела не измерял.

Пациент обратился к дерматологу. Назначено лечение в связи аллергической реакцией на укус насекомого. Проводимая терапия эффекта не дала. Осмотрен токсикологом, хирургом. Вновь направлен к дерматологу, который рекомендовал консультацию инфекциониста. 24.06.2022 г. больной обратился в приемное отделение ОИКБ, где был осмотрен врачом приемного отделения. Выставлен диагноз – боррелиоз? Госпитализирован в стационар.

Эпидемиологический анамнез. Живет в г. Астрахани в благоустроенной квартире. За пределы Астраханской области за последние 3 месяца не выезжал. 06.06.2022 г. приехал к родственникам в с. Николаевка Наримановского района. Во время сенокоса почувствовал укус неизвестного насекомого в области левого коленного сустава.

Объективно. Состояние удовлетворительное Температура тела 36,4 °С.

Statuslocalis. В области левого коленного сустава имеется кольцевидная эритема красного цвета с синюшным оттенком размерами 15,0 × 10,0 см. В центре кольца кожа не изменена. Вокруг мигрирующей эритемы имеются мелкие дочерние высыпания красного цвета, имеющие кольцевидную форму.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыхательных движений – 16 в 1 мин. SpO₂ – 99 %. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс – 78 уд./мин. Артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом Пастернацкого отрицательный. Сознание ясное. Менингеальных симптомов нет.

Обоснование клинического диагноза: с учетом клинической картины – появление на коже левого коленного сустава кольцевидной эритемы и наличие дочерних высыпаний вокруг неё, данных эпидемиологического анамнеза – за 3 дня до болезни пациент находился в сельской местности на сенокосе и отметил укус неизвестного насекомого; объективной картины – на коже в области левого коленного сустава имеется угасающая кольцевидная эритема красного цвета с синюшным оттенком и единичные дочерние элементы, выставлен диагноз: болезнь Лайма, острое течение эритематозная, форма средней тяжести.

Диагноз подтвержден методом иммуноферментного анализа. В крови обнаружены IgM к *Borrelia burgdorferi* в титре 79 ОЕ, с нарастанием титра антител в динамике до 125 ОЕ.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови: эритроциты – $4,53 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 154 г/л; лейкоциты – $15,3 \times 10^9/л$... $12,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 12 %, сегментоциты – 76 %, лимфоциты – 10 %, моноциты – 2 %, СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимические показатели крови и коагулограмма – в пределах физиологической нормы.

Рентгенография органов грудной клетки: патологии не выявлено. Электрокардиографическое исследование – без патологии.

Проведено лечение: антибактериальная терапия – доксицилин 200 мг/сут., антигистаминные препараты. После проведенного лечения состояние пациента удовлетворительное, температура тела нормальная, кольцевидная эритема на коже левого коленного сустава значительно побледнела, кольцо эритемы бледно-розового цвета, отека нет. Выписан из стационара 29.06.2022 г. в связи с семейными обстоятельствами на амбулаторное долечивание. Рекомендовано продолжить прием доксицилина 200 мг/сут. в течение 4 дней в амбулаторных условиях. Курс антибактериальной терапии – 10 дней. Наблюдение инфекциониста поликлиники, невролога и кардиолога.

Таким образом, выявление болезни Лайма у жителя Астрахани, не выезжавшего за пределы Астраханской области, свидетельствует о возможном завозе инфицированных *Borrelia burgdorferi* клещей из эндемичных по Лайм-боррелиозу сопредельных регионов.

Заключение. В Астраханской области зарегистрирован случай Лайм-боррелиоза, который не является эндемичным для данной местности. У 5 жителей г. Астрахани выявлена болезнь Лайма, из них 4 пациента выезжали в регионы, эндемичные по Лайм-боррелиозу – Ставропольский край и Кировскую область. Все пациенты отмечали факт присасывания клещей. Один пациент не покидал пределы Астраханской области, но гостил в сельской местности и отмечал укус насекомого. Заболевание протекало у всех пациентов типично, с наличием кардинального признака болезни мигрирующей кольцевидной эритемы.

Врачам первичного звена, инфекционистам, дерматологам, аллергологам необходимо настороженно относиться к завозным инфекциям, возникновению новых природно-очаговых заболеваний на территории Астраханской области, следует тщательно собирать эпидемиологический анамнез для своевременной диагностики заболевания. В сезон активности клещей необходимо проводить санитарно-просветительскую работу среди населения для предотвращения присасывания насекомых. Клещи являются переносчиками возбудителей многих природно-очаговых заболеваний, в том числе эндемичных для Астраханской области: астраханской риккетсиозной лихорадки, крымской геморрагической лихорадки и коксиелллёза.

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. Янковская Я. Д., Чернобровкина Т. Я., Кошкин М. И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов // Архив внутренней медицины. 2015. Т. 6, № 26. С. 21–27.
2. Borgermans L., Goderis G., Vandevoorde J. Relevance of Chronic Lyme Disease to Family Medicine as a Complex Multidimensional Chronic Disease Construct: A Systematic Review // International Journal of Family Medicine. 2014. doi:10.1155/2014/138016.
3. Walter K. S., Carpi G., Caccione A., Diuk-Wasser M. A. Genomic insights into the ancient spread of Lyme disease across North America // Nature Ecology & Evolution. 2017. Vol. 1, № 10. P. 1569–1576. doi: 10.1038/s41559-017-0282-8.
4. Schutzer S. E., Body B. A., Boyle J., Branson B. M. Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease // Clinical Infectious Diseases. 2019. Vol. 68, № 6. P. 1052–1057. doi: 10.1093/cid/ciy614.
5. Benach J. L., Bosler E. M., Hanrahan J. P. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease // Clinical Infectious Diseases. 1983. Vol. 308, № 13. P. 740–742.
6. Оборин М. С., Артамонова О. А. Системный анализ научных работ по изучению клещевых инфекций // Вестник алтайской науки. 2015. № 3–4. С. 605–610.
7. Конькова-Рейдман А. Б., Тер-Багдасарян Л. В. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 5. С. 26–31.
8. Сапожникова В. В., Бондаренко А. Л. Многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, уровней IL-17a, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови у больных безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза // Русский медицинский журнал. 2020. Т. 4, № 11. С. 676–681.
9. Воронкова О. В., Ильинских Е. Н., Рудиков А. А., Есимова И. Е., Мотлохова Е. А., Чернышова Н. А. Роль иксодовых клещей в трансмиссии возбудителей опасных заболеваний человека в сочетанном природном очаге на примере Томской области // Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний. Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2022. С. 40–43.

References

1. Yankovskaya Ya. D., Chernobrovkina T. Ya., Koshkin M. I. Current state of the problem of ixodid tick-borne borreliosis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archives of Internal Medicine*. 2015; 6(26): 21–27.
2. Borgermans L., Goderis G., Vandevoorde J. Relevance of Chronic Lyme Disease to Family Medicine as a Complex Multidimensional Chronic Disease Construct: A Systematic Review. *International Journal of Family Medicine*. 2014. doi:10.1155/2014/138016.
3. Walter K. S., Carpi G., Caccione A., Diuk-Wasser M. A. Genomic insights into the ancient spread of Lyme disease across North America. *Nature Ecology & Evolution*. 2017; 1(10): 1569–1576. doi: 10.1038/s41559-017-0282-8.
4. Schutzer S. E., Body B. A., Boyle J., Branson B. M. Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(6): 1052–1057. doi: 10.1093/cid/ciy614.
5. Benach J. L., Bosler E. M., Hanrahan J. P. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases*. 1983; 308(130): 740–742.
6. Oborin M. S., Artamonova O. A. Systematic analysis of scientific works on the study of tick-borne infections. *Vestnik altayskoy nauki = Bulletin of Altai Science*. 2015; 3–4: 605–610.
7. Konkova-Reydmann A. B., Ter-Bagdasyan L. V. Modern aspects of the epidemiology of infections transmitted by ixodid ticks. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and infectious diseases*. 2014; 5: 26–31.
8. Sapozhnikova V. V., Bondarenko A. L. Multifactorial analysis of clinical and laboratory parameters, levels of IL-17a, IL-23, IL-33, IL-35 and specific antibodies in blood serum in patients with the non-erythematous form of ixodic tick-borne borreliosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal*. 2020; 4(11): 676–681.
9. Voronkova O. V., Ilinskikh Ye. N., Rudikov A. A., Yesimova I. Ye., Motlokhova Ye. A., Chernyshova N. A. The role of ixodid ticks in the transmission of pathogens of dangerous human diseases in a combined natural outbreak on the example of the Tomsk region. *Sovremennye aspekty patogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki parazitarnykh zabolevaniy = Modern aspects of the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention of parasitic diseases*. Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2022: 40–43.

Информация об авторах

Л. П. Черенова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: cherenovalp@mail.ru.

А. Р. Богдалова, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: adelya.bogdalova@mail.ru.

М. М. Хок, кандидат медицинских наук, врач клинический фармаколог-инфекционист, Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги, Астрахань, Россия, e-mail: hokmarina@mail.ru.

И. В. Черенов, кандидат медицинских наук, врач-реаниматолог, Специализированная клиническая детская инфекционная больница, Краснодар, Россия, e-mail: cherenov@mail.ru.

Information about the authors

L. P. Cherenova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: cherenovalp@mail.ru.

A. R. Bogdalova, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: adelya.bogdalova@mail.ru.

M. M. Khok, Cand. Sci. (Med.), clinical pharmacologist – infectious diseases specialist, Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga, Astrakhan, Russia, e-mail: hokmarina@mail.ru.

I. V. Cherenov, Cand. Sci. (Med.), intensive care physician, Specialized Clinical Pediatric Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russia, e-mail: cherenov@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 03.10.2023; одобрена после рецензирования 25.11.2023; принята к публикации 22.01.2024.

The article was submitted 03.10.2023; approved after reviewing 25.11.2023; accepted for publication 22.01.2024.

**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 абзацными 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 отчетливым 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 (ICMJE) 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. Phthysiology (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**

2024

ТОМ 19

№ 1

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – А. Р. Умерова
Начальник издательского отдела – Е. Н. Бирюкова
Литературное редактирование – И. В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О. В. Денисов
Дата выхода – 09.04.2024

Уч.-изд. л. 17,1
Заказ № 5479
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