

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 19
№ 2

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
№ 2

ASTRAKHAN – 2024

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2024 **Том 19** **№ 2**

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, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

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

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

И. Л. 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. ЗУРНАДЖЯНЦ – 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)

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

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

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

Д. А. 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)

Научный редактор: А. В. САРОЯНЦ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

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, 2024. 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** **№ 2**

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, Professor (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)

Scientific Editor: L. V. SAROYANTS – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

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, 2024. 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

К. Ш. Арнаудова, Л. В. Сароянц

Нежелательные побочные реакции при введении внутридермальных имплантатов на основе гиалуроновой кислоты 6

И. С. Дадаев, В. А. Зурнаджъянц, Э. А. Кчибеков, И. В. Михин

Современный взгляд на профилактику парастомальных осложнений у стомированных больных 14

В. А. Зурнаджъянц, Э. А. Кчибеков, К. Ю. Мельникова, А. А. Воробьева

Современные взгляды на микрофлору ожоговых ран и ее антибиотикорезистентность 20

Г. А. Игнатенко, А. С. Прилуцкий, Н. Н. Бондаренко, О. А. Прилуцкая, А. В. Дубовая, В. А. Толстой, А. А. Калуга

Влияние гипоксии на клетки иммунной системы 27

Л. С. Фаткуллина, И. Ф. Фаткуллин, С. А. Князев, М. А. Мулендеева

Прогнозирование поздних преждевременных родов 37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О. А. Башкина, Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев, Н. Ю. Отто, Е. В. Сосиновская, А. В. Филипчук

Нарушение функции почек у детей с конституционально- экзогенным ожирением 43

М. А. Газиев, В. В. Кутуков, Я. А. Якименко

Динамика изменений клинических показателей крови у пациентов в раннем послеоперационном периоде при гастроэзофагеальном раке при проведении нутритивной поддержки 48

А. А. Ефременко, И. А. Базиков, В. А. Зеленский, В. И. Ефременко, И. В. Жарникова,

В. А. Шульженко, Д. В. Ефременко

Выделение очищенных гетерогенных антигенов, общих для человека, животных и микроорганизмов, с применением методов магнитоиммосорбции 54

А. В. Казакова, О. И. Линева, И. С. Кияшко, И. Е. Дуфинец, А. К. Леонтьева, Е. П. Gladунова

Оценка факторов риска развития дистресса плода в родах 62

О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова, С. А. Шашин, А. А. Зеньков, И. И. Чернов

Значение биохимических маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда и COVID-19 69

В. А. Пронина, А. Б. Гордеев, В. В. Муравьева, А. В. Скоробогатый, К. Н. Жигалова, П. А. Денисов, Г. Е. Чернуха, Т. В. Припутневич

Влияние применения пероральных прогестагенов на состав кишечной микробиоты пациенток с эндометриозом: пилотное исследование 78

Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина

Генетические аспекты реализации тяжести фенотипа бронхиальной астмы у детей 85

З. Г. Татаринцева, Е. Д. Космачева, С. В. Кручинова

Осложнения, связанные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий при операциях на сердце 93

В. Р. Татевосов, М. П. Костинов, А. Д. Протасов, В. Н. Осипцов, В. В. Гайнитдинова,

В. Б. Полищук, А. В. Поддубиков

Эффективность иммунотерапии в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения в организованных коллективах 101

Ю. В. Яснопольский, А. В. Коханов, В. А. Зурнаджъянц, Э. А. Кчибеков, Г. Д. Одишелашвили, С. А. Шашин, О. А. Луцева

Тест на антимикробный пептид лактоферрицин при аппендиците и перитоните 111

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

А. А. Баулин, М. Н. Колин, Л. А. Аверьянова, В. А. Баулин, О. А. Баулина, К. В. Сараева

Редкая локализация липом полости рта и особенности хирургического лечения 120

Н. Р. Пименова, О. В. Лебедева, А. А. Батырова, С. И. Ажкамалов

Случай редкого хромосомного заболевания у новорожденного ребенка 126

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ 131

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>K. Sh. Arnaudova, L. V. Saroyants</i> Undesirable side reactions when introducing intradermal implants based on hyaluronic acid.....	6
<i>I. S. Dadaev, V. A. Zurnadzh'yants, E. A. Kchibekov, I. V. Mikhin</i> A modern view on the prevention of parastomal complications in ostomy patients.....	14
<i>V. A. Zurnadzh'yants, E. A. Kchibekov, K. Yu. Mel'nikova, A. A. Vorob'eva</i> Modern views on the microflora of burn wounds and its antibiotic resistance.....	20
<i>G. A. Ignatenko, A. S. Prilutskiy, N. N. Bondarenko, O. A. Prilutskaya, A. V. Dubovaya, V. A. Tolstoy, A. A. Kaluga</i> Impact of hypoxia on the immune system.....	27
<i>L. S. Fatkullina, I. F. Fatkullin, S. A. Knyazev, M. A. Mulendeeva</i> Prediction of late premature birth.....	37

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>O. A. Bashkina, D. A. Bezrukova, A. A. Dzhumagaziev, N. Yu. Otto, E. V. Sosinovskaya, A. V. Filipchuk</i> Renal function disorders in children with constitutional-exogenous obesity.....	43
<i>M. A. Gaziev, V. V. Kutukov, Ya. A. Yakimenko</i> Dynamics of changes in clinical blood parameters in patients in the early postoperative period with gastroesophageal cancer during nutritional support.....	48
<i>A. A. Efremenko, I. A. Bazikov, V. A. Zelenskiy, V. I. Efremenko, I. V. Zharnikova, V. A. Shul'zhenko, D. V. Efremenko</i> Isolation of purified heterogeneous antigens common to humans, animals and microorganisms using magnoimmunosorption methods.....	54
<i>A. V. Kazakova, O. I. Lineva, I. S. Kiyashko, I. E. Dufinets, A. K. Medvedskaya, E. P. Gladunova</i> Assessment of risk factors for fetal distress in childbirth.....	62
<i>O. V. Petrova, D. K. Tverdokhlebova, S. A. Shashin, A. A. Zen'kov, I. I. Chernov</i> Significance of biochemical markers of myocardial injury in patients with acute myocardial infarction and COVID-19.....	69
<i>V. A. Pronina, A. B. Gordeev, V. V. Murav'eva, A. V. Skorobogatyy, K. N. Zhigalova, P. A. Denisov, G. E. Chernukha, T. V. Priputnevich</i> The effect of oral progestogens on the intestinal microbiota composition in patients with endometriosis: pilot study.....	78
<i>T. R. Stroykova, O. A. Bashkina</i> Genetic aspects of the realization of the severity of the bronchial asthma phenotype in children.....	85
<i>Z. G. Tatarintseva, E. D. Kosmacheva, S. V. Kruchinova</i> Complications associated with the development of postoperative atrial fibrillation during heart surgery.....	93
<i>V. R. Tatevosov, M. P. Kostinov, A. D. Protasov, V. N. Osiptsov, V. V. Gainitdinova, V. B. Polishchuk, A. V. Poddubikov</i> The effectiveness of immunotherapy in the complex treatment of community-acquired pneumonia of mild course in organized groups.....	101
<i>Yu. V. Yasnopolsky, A. V. Kokhanov, V. A. Zurnadzh'yants, E. A. Kchibekov, G. D. Odishelashvili, S. A. Shashin, O. A. Lutseva</i> Test for the antimicrobial peptide lactoferricin in appendicitis and peritonitis.....	111

OBSERVATION FROM PRACTICE

<i>A. A. Baulin, M. N. Colin, L. A. Aver'yanova, V. A. Baulin, O. A. Baulina, K. V. Saraeva</i> Rare localization of oral lipomas and features of surgical treatment.....	120
<i>N. R. Pimenova, O. V. Lebedeva, A. A. Batyrova, S. I. Azhkamalov</i> The case of a rare chromosomal disease in a newborn child.....	126

RULES FOR THE AUTHORS	136
------------------------------------	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья
УДК: 547.995.15:616-089.843
doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-6-13

3.3.6. Фармакология, Клиническая фармакология
(медицинские науки)
3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ВНУТРИДЕРМАЛЬНЫХ
ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Кристина Шотаевна Арнаудова¹, Людмила Валентиновна Сароянц^{1,2}

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия

Аннотация. На протяжении последних двух десятилетий наблюдается рост популярности процедур с применением препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Параллельно с этим растет количество препаратов с недостаточно очищенной гиалуроновой кислотой, что обусловлено удешевлением продукта, а это приводит к развитию нежелательных побочных реакций. Патогенез некоторых подобных реакций до конца не выяснен, что затрудняет их диагностику и лечение. Рассмотрены виды нежелательных побочных реакций, факторы, влияющие на их развитие, а также варианты их коррекции.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, нежелательные побочные реакции, дермальные наполнители, иммуногенность, осложнения

Для цитирования: Арнаудова К. Ш., Сароянц Л. В. Нежелательные побочные реакции при введении внутридермальных имплантатов на основе гиалуроновой кислоты // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 6–13. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-6-13.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**UNDESIRABLE SIDE EFFECTS DURING THE INTRODUCTION
OF INTRADERMAL IMPLANTS BASED ON HYALURONIC ACID**

Kristina Sh. Arnaudova¹, Lyudmila V. Saroyants^{1,2}

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan Tatishev State University, Astrakhan, Russia

Abstract. Over the past two decades, there has been an increase in the popularity of procedures using hyaluronic acid-based products. In parallel with this, the number of drugs with insufficiently purified hyaluronic acid is growing, in order to reduce the cost of the product, which leads to the development of unwanted adverse reactions (ADRs). The pathogenesis of some reactions is not fully understood, which makes their diagnosis and treatment difficult. The article discusses the types of NPD, factors influencing their development, as well as options for their correction.

Keywords: hyaluronic acid, unwanted side reactions, dermal fillers, immunogenicity, complications

For citation: Arnaudova K. Sh., Saroyants L. V. Undesirable side reactions when introducing intradermal implants based on hyaluronic acid. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 6–13. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-6-13. (In Russ.).

Введение. Гиалуроновая кислота (ГК), или гиалуронан, представляет собой полисахарид, принадлежащий к гликозаминогликанам, и состоит из дисахаридных звеньев из N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. ГК была впервые обнаружена в стекловидном теле глаза человека в 1934 г., а в 1964 г. синтезирована *in vitro* [1].

ГК является компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ), соединительной, эпителиальной и нервной тканей и имеет широкий диапазон молекулярной массы от $2 \cdot 10^5$ до 10^7 Да [2]. Молекулярная масса и способ ее синтеза или деградации определяют биологические эффекты ГК [3]. Химическая структура ГК существует в двух состояниях: высокомолекулярная ГК (HMW-НА), молекулы которой большие в размерах и не проникают вглубь кожи, способствуя регенерации верхнего ее слоя, и низкомолекулярная (LMW-НА), действующая в более глубоких слоях [4]. HMW-НА обеспечивает гидратацию тканей, способствует осмотическому балансу и

стабилизирует структуру ВКМ. С одной стороны, ГК взаимодействует с различными белками, связывающими рецепторы, и ее молекулярная масса может влиять на сродство к рецепторам или ее поглощение клетками, что приводит к противоположным эффектам. Например, НМВ-НА ингибирует рост клеток (ангиогенетическая активность) и защищает суставной хрящ благодаря своим амортизирующим свойствам. С другой стороны, высокая масса ГК снижает способность связывания с рецепторами, образуя плотную оболочку вокруг клетки. LMW-НА также обладает ангиогенетической активностью, но может вызывать прогрессирование опухоли и проявлять провоспалительную активность [5].

Среди множества биологических эффектов ГК участвует при дифференцировке клеток, эмбриологическом развитии, воспалении, заживлении ран [5]. ГК и ее производные широко применяются в медицине (артрология, онкология, пульмонология, стоматология, офтальмология, отоларингология, урология, травматология и т. д.), фармацевтике (например, системы доставки лекарств), питании (нутрицевтики, нутрикосмецевтики) и косметологии [1].

ГК играет важную роль при старении кожи. В процессе жизненного цикла клетки теряют способность вырабатывать кислоту, при этом кожа теряет влагу, истончается и рыхлеет, что приводит к образованию возрастных изменений. Гиалуронан обладает уникальной способностью связывать и удерживать молекулы воды [6]. Так, в организме человека весом 70 кг содержится 15 г гиалуроновой кислоты, из которых ежедневно заменяется 5 г. ГК естественно и постоянно обновляется из-за ее быстрой деградации, но ее обновление имеет тенденцию к замедлению с возрастом и под внешними воздействиями. Следовательно, при поддержании оптимального уровня кислоты можно предотвратить признаки старения [7].

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается рост популярности процедур с применением препаратов на основе ГК. По данным Международного общества эстетической пластической хирургии (ISAPS), в 2022 г. с использованием ГК было выполнено более 4,3 млн внутридермальных имплантаций, что на 15,7 % больше по сравнению с 2021 г. [8]. Параллельно с этим растет количество препаратов с недостаточно очищенной ГК, не одобренной FDA (Food and Drug Administration) или EMA (European Medicines Agency). Это обусловлено стремлением к удешевлению продукта, что приводит к развитию побочных реакций вследствие реализации иммуногенных свойств наполнителей с ГК.

Согласно исследованию, проведенному в Бельгии, большинство из 14 протестированных препаратов различных производителей содержали некачественную ГК [9], которая может провоцировать реакции гиперчувствительности, проявляющиеся эритематозными элементами с инфильтрацией и отеком окружающих тканей. Подобные побочные эффекты наблюдались у 1 из 1 400 пациентов [10], причинами которых, как правило, являются сочетания высоко- и низкомолекулярной ГК [11].

В других исследованиях отмечено появление воспалительных узелков, сохраняющихся в течение длительного периода у 0,8 % пациентов [12]. Таким образом, патогенез некоторых реакций до конца не выяснен и, следовательно, их диагностика и лечение затруднены.

Целью представленного обзора явилась оценка нежелательных реакций, связанных с иммуногенностью ГК, при введении дермальных наполнителей на основе ГК.

Факторы, влияющие на развитие нежелательных побочных реакций (НПР). ГК не является органоспецифичной или видоспецифичной, поэтому можно предположить, что она не вызывает аллергических реакций [13]. Однако необходимо помнить, что в инъекционный препарат ГК включены различные добавочные компоненты, что может вызывать НПР.

В настоящее время препараты ГК производятся путем бактериальной ферментации из определенных штаммов *Streptococci spp.* (*Streptococcus equi* или *Streptococcus zooepidemicus*), что снижает риск иммуногенности по сравнению с ранее использовавшимися препаратами животного происхождения, но не устраняет загрязнение ГК молекулами белков, бактериальной нуклеиновой кислотой, стабилизаторами, выступающими в качестве антигенов и стимулирующими иммунный ответ хозяина в виде гиперчувствительности к продуктам ГК [14]. По литературным данным, частота таких НПР составляет 0,15–0,42 % [15].

Известно, что макромолекула ГК в растворе представляет собой левоориентированную двойную спираль [16], между цепями которой образуются водородные связи, с одной стороны, уравнивающие макромолекулу в растворах, с другой стороны, придающие полимерной системе жесткость, что в итоге определяет ее свойства. При этом водородные связи могут располагаться как внутри одной макромолекулы, так и между соседними молекулами. Молекулы воды могут быть мостиком между двумя связанными функциональными группами [17]. В итоге такая первичная структура и водородные связи помогают формировать вторичные и третичные структуры и, соответственно, менять свойства препарата. Однако, несмотря на наличие таких связей, наряду с гиалуронидазами, естественными тканевыми ферментами и активными формами кислорода, ГК в тканях человека неустойчива и быстро биодegradирует, период полувыведения ГК составляет 24–48 ч [18].

Для продления стабильности ГК и получения более крупных молекул с длительным временем нахождения в тканях (до нескольких месяцев) и с аналогичными свойствами биосовместимости и вязкости разработано сшивание цепей [19]. Сшивание предполагает сочетание более высокой доли низкомолекулярной ГК и меньшей доли высокомолекулярной ГК с образованием ковалентных связей, преимущественно карбоксильных (–COOH) и/или гидроксильных (–OH). Сшиванию могут способствовать некоторые соединения, например: бутандиоловый диглицидиловый эфир (BDDE), дивинилсульфонил и диэпоксиоктан [20]. Такие модификации

изменяют естественную конформацию молекул ГК и могут влиять на ее иммуногенность [21], как и вещества для повышения гидрофильных свойства ГК (декстран или маннит).

Следующим фактором, играющим роль в иммуногенности ГК, может явиться ее размер, который влияет на провоспалительные или противовоспалительные свойства, ингибирование миграции клеток, активацию или торможение деления и дифференцировки клеток [22]. LMW-НА считается провоспалительной молекулой, она в изобилии присутствует в местах активного тканевого катаболизма и способствует воспалению посредством воздействия на передачу сигналов Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4). LMW-НА провоцирует активацию и созревание дендритных клеток (ДК), стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α и TGF- β , различными типами клеток, регулирует экспрессию хемокинов и миграцию клеток [23]. Кроме того, LMW-НА может действовать как молекулярный паттерн, связанный с опасностью (DAMP), который распознает рецептор CD44, присутствующий на поверхности всех клеток человека, тем самым запуская механизмы врожденного иммунитета [24]. Повышенная продукция LMW-НА приводит к гиперстимуляции CD44 и высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов. Подобный механизм наблюдается при астме, хронической обструктивной болезни легких и тяжелой пневмонии [25]. После регресса воспаления и удаления остатков поврежденных клеток макрофагами молекулы LMW-НА удаляются посредством CD44-зависимого эндоцитоза. В свою очередь, хронические воспаления связаны с повышенным количеством LMW-НА, поэтому их можно рассматривать как естественный биосенсор состояния целостности тканей [22].

Наоборот, высокомолекулярная ГК преобладает в неповрежденных тканях и обладает противовоспалительным действием. Было показано, что HMW-НА ингибирует выработку провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α , металлопротеиназ), снижает экспрессию TLR и регулирует ангиогенез [22]. HMW-НА также влияет на функцию макрофагов, ответственных за регуляцию местного воспалительного ответа, стимулируя их противовоспалительную активность [26]. Это функциональное различие между ГК разного размера вызывает споры, поскольку во многих исследованиях сообщалось о противоположных результатах в отношении того, какой тип ГК может вызывать клеточные изменения. В то время как молекулы ГК всех размеров имеют одинаковую повторяющуюся дисахаридную структуру, только LMW-НА может передавать сигналы через TLR2 или TLR4 [27]. Следовательно, только продукты катаболизма ГК, свидетельствующие об активном воспалении, способствуют передаче сигналов TLR. Хотя во многих сообщениях предполагается противоаллергический эффект экзогенной ГК, следует отметить, что LMW-НА обладает большей иммуногенностью [28]. Так, использование гиалуронидаз, которые вызывают деградацию HMW-НА и способствуют образованию LMW-НА, может привести к отсроченным реакциям. Экзогенные ГК, используемые во многих исследованиях, неоднородны по размеру, что затрудняет вывод о том, насколько размер определяет функцию ГК. Эти расхождения также могут быть связаны с различиями в экспериментальных условиях, чистотой ГК [29] и возможной корреляцией ответов на ГК в зависимости от типа клеток.

Другим фактором, отвечающим за иммуногенность ГК, является наличие в препарате компонентов бактериальной биопленки, которые переносятся в ткани в момент инъекции ГК. Как правило, это непатогенные виды, колонизирующие кожу или слизистые оболочки (например, *Cutibacterium acnes*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*), что было подтверждено с помощью полимеразной цепной реакции [30]. Некоторые факторы, такие как бактериальные инфекции бактериальными штаммами, сходными с компонентами биопленки, могут активировать спящие микроорганизмы посредством механизма мимикрии. Активация может быть вызвана травмой, обусловленной процедурой заполнения кожи. ГК может также стимулировать воспалительную реакцию через механизм суперантигенов. Для такой реакции не требуется первичная фаза воспаления. Суперантигены запускают клональную активацию 40 % Т-клеток и, возможно, НК-клеток [3].

Виды НПР при введении препаратов ГК. Для оценки НПР и осложнений от применения препаратов ГК осуществлены попытки использовать различные критерии: качество продукта, неправильная техника проведения процедуры, временной интервал, индивидуальная иммунная чувствительность пациента [13]. Но в совокупности все эти реакции проявлялись как реакции гиперчувствительности замедленного и немедленного типов.

Немедленные реакции проявлялись через несколько минут после введения препаратов ГК, что было обусловлено механизмом повреждения мастоцитов, сопровождающегося высвобождением провоспалительных медиаторов. Для их купирования бывает достаточно курса антигистаминного лечения [5]. НПР немедленного типа может быть обусловлена и гиперчувствительностью рецептора CD44 на поверхности мастоцитов к остаточной контаминации белками бактерий, синтезирующих ГК, распознаваемыми как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) [6]. Для снижения риска развития этих реакций рекомендуется избегать введения больших объемов филлеров и препаратов с большим количеством гигроскопичных добавок (маннитол, декстран) и с высокой степенью очистки ГК [7].

Кроме того, отмечались и ранние НПР, которые развивались через 3–5 дней и проявлялись в виде эритематозно-отечной или крапивничной экзантемы и могли сопровождаться системными проявлениями (лихорадка, головная боль, боль в горле, кашель и утомляемость). При этом в большинстве случаев всем пациентам до этого неоднократно вводили ГК (от 2 до 6 раз), что, видимо, было связано с образованием клеток-памяти, а последующее введение препарата быстро запускало ответ CD4+ клеток и макрофагов [3]. В этом случае терапия включала в себя глюкокортикостероиды и гиалуронидазу [3].

Наибольшую сложность в диагностике и лечении представляют отсроченные НПР, которые развиваются как минимум через 2–4 недели или позже после инъекции ГК [31]. Поражения чаще встречались у людей, которым ранее вводили большой объем ГК [15]. Клинически НПР проявлялись в виде повторяющихся эпизодов

локализованного твердого отека с эритемой и болезненностью или в виде подкожных узелков в месте инъекции ГК [32]. Кроме того, для них были часто характерны сопутствующие отеки особенно по утрам, которые незначительно уменьшались в течение дня [31]. У некоторых пациентов (~40 %) развивались сопутствующие системные гриппоподобные проявления. Эти НПП могут быть связаны с загрязнением ДНК, белками, бактериальными эндотоксинами, даже в гораздо меньших концентрациях, чем ГК [33]. В то же время начало реакции чаще всего провоцируется другим инфекционным процессом (синусит, инфекция мочевыводящих путей, респираторная инфекция, зубная инфекция), травмой лица и стоматологическими процедурами [34]. В данном случае НПП, которые инициированы в результате инфекции или травмы, вероятно, проявляются через механизм стимуляции рецепторов CD44 или TLR4 на поверхности макрофагов и дендритных клеток, которые доставляют стимулирующие сигналы Т-клеткам [34]. Отсроченные НПП могут развиваться в период от 3 до 5 месяцев после инъекции филлера HMW-НА (с противовоспалительными свойствами), который затем распадается и превращается в LMW-НА с провоспалительными свойствами. И в то же время LMW-НА может также действовать как адъювант, то есть вещество, усиливающее иммунный ответ при одновременном введении его с иммуногеном, тем самым являясь триггером развития перекрестной аутоиммунной реакции на компоненты собственных продуктов соединительной ткани и особенно на ГК [35]. Все это может приводить к асептическому воспалению, результатом которого является регенерация и модификация компонентов соединительной ткани. Так, было показано, что в 38 % случаев косметические филлеры являются триггерами развития системных реакций у пациентов с системной красной волчанкой, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Повышенный уровень антител к ГК коррелировал с агрессивностью заболевания [36]. При введении ГК и ГК с акриловым гидрогелем отмечались проявления иммуномодулированных расстройств с кумуляцией эффекта и значительным усилением как системных, так и местных реакций, проявляющихся образованием подкожных фиброзных узелков [36]. Сегодня многие исследователи считают, что ГК способна выступать в роли адъюванта, провоцируя развитие аутоиммунного воспалительного синдрома [36, 37].

Кроме того, благодаря внедрению молекулярно-генетических технологий выявлена индивидуальная предрасположенность к появлению поздних иммуопосредованных побочных реакций, связанных с внутридермальными имплантатами, у пациентов, несущих гаплотипы HLA-B*08 и DR1*03. Такое сочетание подтипов HLA связано с почти четырехкратным увеличением вероятности развития побочных реакций (OR 3,79) [38].

В настоящее время не существует единого мнения по лечению НПП при гиперчувствительности к ГК. Осложнения рекомендуется лечить антибиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами и системными кортикостероидами. Антигистаминные препараты неэффективны при этих реакциях из-за другого патогенетического механизма [39]. Одним из наиболее благоприятных вариантов для удаления аллергена является применение гиалуронидазы [40].

В 2020 г. при сотрудничестве специалистов из 10 стран, применявших ГК, был разработан терапевтический алгоритм НПП [31]. Было предложено: в лечение первой линии следует включать применение антибиотиков, а при отсутствии улучшения в течение 2–3 недель добавлять гиалуронидазу.

При резистентных процессах рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов в течение 1–3 недель с постепенным снижением. При отсутствии эффективности проводимой терапии предлагается выполнить биопсию и собрать мазки для посева. Последующие процедуры включали в себя иммуносупрессию, лазерную терапию или хирургическую резекцию узла [31].

Причины развития НПП, особенно в виде тяжелых воспалительных гранулематозных процессов, до конца не установлены. Все имплантаты, в том числе дермальные имплантаты на основе ГК, как любое инородное тело, вызывают приток нейтрофилов и мононуклеаров с дальнейшим их фагоцитозом, активацией фибробластов с последующим отложением коллагена. В случае ГК процесс сшивания молекул увеличивает их размер, что делает невозможным фагоцитоз и стимулирует хронический клеточный ответ [41]. До конца неизвестно, почему такая реакция возникает лишь у части пациентов (от 0,01 до 1,0 %) и обычно развивается через 6–24 месяцев во всех местах введения одновременно. Клинические проявления характеризуются твердыми эритематозными папулами или узлами, которые развиваются вследствие фиброза [38].

Еще одним проявлением НПП на ГК является развитие синдрома Шенфельда (аутоиммунный / аутовоспалительный синдром, индуцированный адъювантами (ASIA), то есть веществами, усиливающими антигенспецифический иммунный ответ [40]. Ими могут быть вспомогательные вещества (например, гидроксид алюминия в вакцинах), инородные тела (например, силикон, гиалуроновая кислота, метакрилат, парафин, металлические имплантаты), микроорганизмы (ВЭБ) или токсичные вещества (например, ртуть, сырая нефть). Однако возникновение ASIA обусловлено генетической предрасположенностью (полиморфизм HLA-DRB1) [40]. Патогенез связан с активацией адъювантом рецептора распознавания образов PAMP и DAMP врожденного иммунитета. В качестве адъюванта ГК усиливает антигенспецифический иммунный ответ, индуцирует высвобождение воспалительных цитокинов и взаимодействует с Toll-подобными рецепторами. Реакция приводит к стимуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа (активация поликлональных В-клеток, влияние на клеточный иммунитет) и может спровоцировать симптомы аутоиммунизации или аутоиммунного заболевания [42].

Таким образом, ГК, являясь основным компонентом внеклеточного матрикса, играет ключевую роль в регуляции воспаления. ГК усиливает синтез протеогликанов, снижает выработку и активность провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ и изменяет поведение иммунных клеток [44]. Воспаление связано

с накоплением и оборотом полимеров ГК многими типами клеток. Повышенное накопление ГК было продемонстрировано в тканях суставов пациентов с ревматоидным артритом, при различных заболеваниях как у людей, так и на экспериментальных моделях животных [42].

Заключение. Возникновение нежелательных побочных реакций на гиалуроновую кислоту указывает на то, что ее нельзя рассматривать как нейтральную или неаллергенную. Изменения химической структуры гиалуроновой кислоты, различных добавок и индивидуальная предрасположенность могут быть причиной развития нежелательных побочных реакций, приводящих к серьезным последствиям для здоровья. Поэтому для минимизации риска следует использовать оригинальные продукты, одобренные FDA или EMA, процедуры должны выполняться только врачами, прошедшими соответствующую подготовку, а все нежелательные побочные реакции должны фиксироваться и сообщения о них должны направляться в Росздравнадзор через автоматизированную информационную систему.

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 литературы

1. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications // *Pathologie Biologie*. 2015. Vol. 63. P. 32–34. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.019.
2. Witting M., Boreham A., Brodewolf R., Vávrová K., Alexiev U., Friess W., Hedtrich S. Interactions of hyaluronic acid with the skin and implications for the dermal delivery of biomacromolecules // *Molecular Pharmaceutics*. 2015. Vol. 12. P. 1391–1401. doi: 10.1021/mp500676e.
3. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronan acid in the third millennium // *Polymers*. 2018. Vol. 10. 701. doi: 10.3390/polym10070701.
4. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001. Vol. 45, no. 6. P. 930–933.
5. Girish K. S., Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview // *LifeSci*. 2007. Vol. 80. P. 1921–1943. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.037.
6. Mourelle M., Gonzalez J. Can a cosmetic have similar impact as dermal fillers // *Personal Care*. 2015. Vol. 11. P. 73–76.
7. Mondon P., Doridot E., Ringenbach C., Gracioso O. Hyaluronic acid: History and future potential // *Personal Care*. 2015. Vol. 6. P. 27–30.
8. Scott J. E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: A ¹³C NMR study // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999. Vol. 96. P. 4850–4855.
9. Vanhee C., Desmedt B., Baudewyns S. Characterization of suspected dermal fillers containing hyaluronic acid // *Analytical Methods*. 2017. Vol. 9, no. 28. P. 52–64.
10. Friedman P. M., Mafong E. A., Kauvar A. N. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation // *Dermatologic Surgery*. 2002. Vol. 286. P. 491–494.
11. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001. Vol. 45, no. 6. P. 930–933.
12. Trindade de Almeida A., Banegas R., Boggio R. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: latin American expert panel consensus recommendations // *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017. Vol. 9, no. 3. P. 204–213.
13. Bitterman-Deutsch O., Kogan L., Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report off ivecases and review of the literature // *Dermatology Reports*. 2015. Vol. 7, no. 1. 5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851.
14. Leonhardt J. M., Lawrence N., Narins R. S. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid // *Dermatology Surgery*. 2005. Vol. 31, no. 5. P. 577–579.
15. Artzi O., Loizides C., Verner I., Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel // *Dermatology Surgery*. 2016. Vol. 42, no. 1. P. 31–37.
16. Scott J. E., Cummings C., Brass A., Chen Y. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer // *Biochemical Journal*. 1991. Vol. 274. P. 699–705.

17. Selyanin M. A., Khabarov V. N., Boykov P. Y. *Hyaluronic Acid: Production, Properties, Application in Biology and Medicine*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2015. 215 p.
18. De Boulle K., Glogau R., Kono T. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers // *Dermatologic Surgery*. 2013. Vol. 39, no. 12. P. 1758–1766.
19. Monheit G. D., Coleman K. M. Hyaluronic acid gel (Juvéderm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds // *Clinical Interventions in Aging*. 2008. Vol. 3. P. 629–634.
20. Philipp-Dormston W. G., Hilton S., Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2014. Vol. 13, no. 2. P. 125–134.
21. Ruppert S. M., Hawn T. R., Arrigoni A. et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation // *Journal of Immunology Research*. 2014. Vol. 58, no. 2. P. 186–192.
22. Uchakina O. N., Castillejo C. M., Bridges C. C. The role of hyaluronic acid in SEB-induced acute lung inflammation // *Journal of Clinical Immunology*. 2013. Vol. 146, no. 1. P. 56–69.
23. Rowley J. E., Amargant F., Zhou L. T. Low molecular weight hyaluronan induces an inflammatory response in ovarian stromal cells and impairs gamete development in vitro // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 3. 1036.
24. Wight T. N., Frevert C. W., Debley J. S., Reeves S. R., Parks W. C., Ziegler S. F. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation // *Cellular Immunology*. 2017. Vol. 312. P. 1–14
25. Rayahin J. E., Buhman J. S., Zhang Y., Koh T. J., Gemeinhart R. A. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation // *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2015. Vol. 1, no. 7. P. 481–493. doi: 10.1021/acsbiomaterials.5b00181.
26. Jiang D. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan // *Nature Medicine*. 2005. Vol. 11. P. 1173–1179.
27. van der Windt G. J. W., Hoogendijk A. J., de Vos A. F., Kerver M. E., Florquin S., van der Poll T. The role of CD44 in the acute and resolution phase of the host response during pneumococcal pneumonia // *Lab. Invest*. 2011. Vol. 95. P. 588–597.
28. McDonald J. A., Camenisch T. D. Hyaluronan: genetic insights into the complex biology of a simple polysaccharide // *Glycoconjugate Journal*. 2003. Vol. 19. P. 331–339. doi: 10.1023/A:1025369004783.
29. Shin Y. S., Kwon W. J., Cho E. B. A case of cellulitis-like foreign body reaction after hyaluronic acid dermal filler injection // *Dermatologica Sinica*. 2018. Vol. 36, no. 1. P. 46–49.
30. Turkmani M. G., De Boulle K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019. Vol. 29, no. 12. P. 277–283.
31. Beleznyay K., Carruthers J. D., Carruthers A., Mummert M. E., Humphrey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management // *Dermatology Surgery*. 2015. Vol. 41, no. 8. P. 929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418.
32. Cavallieri F. A., de Almeida Balassiano L. K., de Bastos J. T., da Fontoura G. H. M., de Almeida A. T. Persistent, intermittent delayed swelling PIDS: late adverse reaction to hyaluronic acid fillers // *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017. Vol. 9, no. 3. P. 218–222.
33. Mikkilineni R., Wipf A., Farah R., Sadick N. New classification schemata of hypersensitivity adverse effects after hyaluronic acid injections: pathophysiology, treatment algorithm, and prevention // *Dermatology Surgery*. 2020. Vol. 46, no. 11. P. 1404–1409. doi: 10.1097/DSS.0000000000002385.
34. Javierre B. M., Hernando H., Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease // *Discovery Medicine*. 2012. Vol. 12, no. 68. P. 535–545.
35. Lemperle G., Morhenn V. B., Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2003. Vol. 27, no. 5. P. 354–367.
36. Andre P., Lowe N. J., Parc A., Clerici T. H., Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences // *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*. 2005. Vol. 7. P. 171–176.
37. Decates T. S., Velthuis P. J., Schelke L.W. et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B*08 and DRB1*03 haplotypes // *Dermatology Therapy*. 2021. Vol. 34, no. 1. e14644.
38. Urdiales-Gálvez F., Delgado N. E., Figueiredo V. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018. Vol. 42, no. 2. P. 498–510. doi: 10.1007/s00266-017-1063-0.
39. Turkmani M. G., De Boulle K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019. Vol. 29, no. 12. P. 277–283.
40. Watad A., Bragazzi N. L., McGonagle D. Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases // *Journal of Clinical Immunology*. 2019. Vol. 203. P. 1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
41. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // *Arthritis Research and Therapy*. 2003. Vol. 5. P. 54–67. doi: 10.1186/ar855.

42. Dahl L. B., Dahl I. M., Engstrom-Laurent A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985. Vol. 44. P. 817–22. doi: 10.1136/ard.44.12.817.

References

1. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications. *Pathologie Biologie*. 2015; 63: 32–34. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.019.
2. Witting M., Boreham A., Brodwolf R., Vávrová K., Alexiev U., Friess W., Hedtrich S. Interactions of hyaluronic acid with the skin and implications for the dermal delivery of biomacromolecules. *Molecular Pharmaceutics*. 2015; 12: 1391–1401. doi: 10.1021/mp500676e.
3. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers*. 2018; 10: 701. doi: 10.3390/polym10070701.
4. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45 (6): 930–933.
5. Girish K. S., Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *LifeSci*. 2007; 80: 1921–1943. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.037.
6. Mourelle M., Gonzalez J. Can a cosmetic have similar impact as dermal fillers. *Personal Care*. 2015; 11: 73–76.
7. Mondon P., Doridot E., Ringenbach C., Gracioso O. Hyaluronic acid: History and future potential. *Personal Care*. 2015; 6: 27–30.
8. Scott J. E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: A ¹³C NMR study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96: 4850–4855.
9. Vanhee C., Desmedt B., Baudewyns S. Characterization of suspected dermal fillers containing hyaluronic acid. *Analytical Methods*. 2017; 9 (28): 52–64.
10. Friedman P. M., Mafong E. A., Kauvar A. N. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatologic Surgery*. 2002; 286: 491–494.
11. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45 (6): 930–933.
12. Trindade de Almeida A., Banegas R., Boggio R. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: latin American expert panel consensus recommendations. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017; 9 (3): 204–213.
13. Bitterman-Deutsch O., Kogan L., Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report off ivecases and review of the literature. *Dermatology Reports*. 2015; 7 (1): 5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851.
14. Leonhardt J. M., Lawrence N., Narins R. S. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatologic Surgery*. 2005; 31 (5): 577–579.
15. Artzi O., Loizides C., Verner I., Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. *Dermatologic Surgery*. 2016; 42 (1): 31–37.
16. Scott J. E., Cummings C., Brass A., Chen Y. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer. *Biochemical Journal*. 1991; 274: 699–705.
17. Selyanin M. A., Khabarov V. N., Boykov P. Y. *Hyaluronic Acid: Production, Properties, Application in Biology and Medicine*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2015: 215 p.
18. De Bouille K., Glogau R., Kono T. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatologic Surgery*. 2013; 39 (12): 1758–1766.
19. Monheit G. D., Coleman K. M. Hyaluronic acid gel (Juvéderm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clinical Interventions in Aging*. 2008; 3: 629–634.
20. Philipp-Dormston W. G., Hilton S., Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2014; 13 (2): 125–134.
21. Ruppert S. M., Hawn T. R., Arrigoni A. et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Journal of Immunology Reserch*. 2014; 58 (2): 186–192.
22. Uchakina O. N., Castillejo C. M., Bridges C. C. The role of hyaluronic acid in SEB-induced acute lung inflammation. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 146 (1): 56–69.
23. Rowley J. E., Amargant F., Zhou L. T. Low molecular weight hyaluronan induces an inflammatory response in ovarian stromal cells and impairs gamete development in vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (3): 1036.
24. Wight T. N., Frevert C. W., Debley J. S., Reeves S. R., Parks W. C., Ziegler S. F. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation. *Cellular Immunology*. 2017; 312: 1–14
25. Rayahin J. E., Buhrman J. S., Zhang Y., Koh T. J., Gemeinhart R. A. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2015; 1 (7): 481–493. doi: 10.1021/acsbomaterials.5b00181.

26. Jiang D. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nature Medicine*. 2005; 11: 1173–1179.
27. van der Windt G. J. W., Hoogendijk A. J., de Vos A. F., Kerver M. E., Florquin S., van der Poll T. The role of CD44 in the acute and resolution phase of the host response during pneumococcal pneumonia. *Lab. Invest*. 2011; 95: 588–597.
28. McDonald J. A., Camenisch T. D. Hyaluronan: genetic insights into the complex biology of a simple polysaccharide. *Glycoconjugate Journal*. 2003; 19: 331–339. doi: 10.1023/A:1025369004783.
29. Shin Y. S., Kwon W. J., Cho E. B. A case of cellulitis-like foreign body reaction after hyaluronic acid dermal filler injection. *Dermatologica Sinica*. 2018; 36 (1): 46–49.
30. Turkmani M. G., De Boule K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019; 29 (12): 277–283.
31. Belezny K., Carruthers J. D., Carruthers A., Mummert M. E., Humphrey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. *Dermatology Surgery*. 2015; 41 (8): 929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418.
32. Cavallieri F. A., de Almeida Balassiano L. K., de Bastos J. T., da Fontoura G. H. M., de Almeida A. T. Persistent, intermittent delayed swelling PIDS: late adverse reaction to hyaluronic acid fillers. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017; 9 (3): 218–222.
33. Mikkilineni R., Wipf A., Farah R., Sadick N. New classification schemata of hypersensitivity adverse effects after hyaluronic acid injections: pathophysiology, treatment algorithm, and prevention. *Dermatology Surgery*. 2020; 46 (11): 1404–1409. doi: 10.1097/DSS.0000000000002385.
34. Javierre B. M., Hernando H., Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discovery Medicine*. 2012; 12 (68): 535–545.
35. Lemperle G., Morhenn V. B., Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2003; 27 (5): 354–367.
36. Andre P., Lowe N. J., Parc A., Clerici T. H., Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*. 2005; 7: 171–176.
37. Decates T. S., Velthuis P. J., Schelke L.W. et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B*08 and DRB1*03 haplotypes. *Dermatology Therapy*. 2021; 34 (1): e14644.
38. Urdiales-Gálvez F., Delgado N. E., Figueiredo V. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018; 42 (2): 498–510. doi: 10.1007/s00266-017-1063-0.
39. Turkmani M. G., De Boule K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019; 29 (12): 277–283.
40. Watad A., Bragazzi N. L., McGonagle D. Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases. *Journal of Clinical Immunology*. 2019; 203: 1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
41. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Research and Therapy*. 2003; 5: 54–67. doi: 10.1186/ar855.
42. Dahl L. B., Dahl I. M., Engstrom-Laurent A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985; 44: 817–22. doi: 10.1136/ard.44.12.817.

Информация об авторах

К. Ш. Арнаудова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: arnaudova@mail.ru.

Л. В. Сароянц, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; профессор кафедры фундаментальной биологии, Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Information about the authors

K. Sh. Arnaudova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: arnaudova@mail.ru.

L. V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University; Professor of the Department, Astrakhan Tatishchev State University, Astrakhan, Russia, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 05.02.2024; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 06.05.2024.

The article was submitted 05.02.2024; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 06.05.2024.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.348-089.86-06-084

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-14-19

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОФИЛАКТИКУ ПАРАСТОМАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У СТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

**Ибрагим Саладинович Дадаев¹, Виктор Ардоваздович Зурнаджьянц¹,
Элдар Абдурагимович Кчибеков¹, Игорь Викторович Михин²**

¹Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

Аннотация. В связи с ростом заболеваний кишечника отмечается тенденция к увеличению количества стомированных больных. Статистически доказано, что выведение кишечных стом чревато в раннем послеоперационном периоде развитием воспалительных явлений в области выведенной стомы, приводящих к возникновению парастомальных абсцессов и флегмон, что является фактором риска образования парастомальных грыж в отдаленном послеоперационном периоде. Парастомальная грыжа затрудняет уход за стомой, снижая качество жизни. Приведен обзор литературных данных о различных способах профилактики формирования парастомальных грыж. Представлены методики закрытия стомальной раны при ликвидации кишечных стом с целью профилактики развития осложнений после восстановительных операций.

Ключевые слова: кишечные стомы, парастомальная грыжа, сетчатый эндопротез, реабилитация, ликвидация стомы, реконструктивные операции

Для цитирования: Дадаев И. С., Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Михин И. В. Современный взгляд на профилактику парастомальных осложнений у стомированных больных // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 14–19. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-14-19.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**A MODERN VIEW ON THE PREVENTION
OF PARASTOMAL COMPLICATIONS IN OSTOMY PATIENTS**

**Ibrahim S. Dadaev¹, Viktor A. Zurnadzh'yants¹,
Eldar A. Kchibekov¹, Igor' V. Mikhin²**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Recently, due to the increase in intestinal diseases, there has been a tendency to increase the number of stomatized patients. It has been statistically proven that the elimination of intestinal stomas is fraught with the development of inflammatory phenomena in the area of the removed stoma in the early postoperative period, leading to the development of parastomal abscesses and phlegmon, which in turn are risk factors for the formation of parastomal hernias in the long-term postoperative period. A parastomal hernia makes it difficult to care for the stoma, thereby reducing the quality of life. The presented work provides an overview of the literature data on various methods of preventing the formation of parastomal hernias. In addition, methods for closing a stomal wound during the elimination of intestinal stomas are presented in order to prevent the development of complications after reconstructive operations.

Keywords: intestinal stomas, parastomal hernia, mesh endoprosthesis, rehabilitation, stoma elimination, reconstructive surgery

For citation: Dadaev I. S., Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Mikhin I. V. A modern view on the prevention of parastomal complications in ostomy patients. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 14–19. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-14-19. (In Russ.).

Число оперативных вмешательств на тонкой и толстой кишке неуклонно увеличивается в связи с ростом воспалительных заболеваний и новообразований желудочно-кишечного тракта, которые заканчиваются выведением постоянной или временной кишечной стомы [1–3]. Выведенная стома, несмотря на наличие кабинетов

стомированных больных и широкого спектра специальных средств реабилитации, приводит пациента к ограничению в психологической, социальной, профессиональной сфере и значительно снижает качество его жизни [4]. Выведение даже превентивной кишечной стомы препятствует адекватной адаптации пациентов в обществе, в рабочем коллективе и в семье [5].

В ургентной хирургии при острой кишечной непроходимости до 60 % операций завершаются выведением кишечных стом [4].

Для улучшения качества жизни и состояния больных с кишечными стомами необходимо оказывать регулярную психологическую и медицинскую помощь, а также проводить обучение правилам пользования калоприемниками в кабинетах для стомированных больных [6].

В различных странах были проведены исследования, выявившие, что основной проблемой стомированных больных являются осложнения, которые встречаются в 70 % при формировании илеостом, в 40 % – колостом [7].

Выведение кишечных стом является предрасполагающим фактором для выхождения органов брюшной полости через сформированное отверстие на передней брюшной стенке, то есть для формирования парастомальной грыжи, что препятствует полноценной реабилитации больных [8]. Основными предрасполагающими факторами к возникновению парастомальных грыж являются следующие: избыточный вес или ожирение, возраст, воспалительные изменения кожи вокруг сформированных стом, повышение внутрибрюшного давления, создание широкого кожно-брюшинного канала [9].

Возникновение парастомальных грыж значительно снижает уровень и качество жизни больных, появляется деформация и асимметрия передней брюшной стенки в области стомы, которая значительно затрудняет использование калоприемников, что препятствует опорожнению стомы. Ущемление и странгуляция петель кишечника с развитием кишечной непроходимости является грозным осложнением парастомальных грыж [10].

Парастомальная грыжа в основном формируется в первые 1,5–2 года после проведения операции, однако риск образования грыжи со временем увеличивается. Некоторые хирурги считают, что формирование грыжи неизбежно, так как проведение хирургических вмешательств в ургентной хирургии направлено на первый этап формирования стомы. В то же время для больного проблема ухода за стомой выходит на первое место [11]. Парастомальная грыжа является актуальной и серьезной проблемой современной хирургии, несмотря на различные варианты операций и профилактики [12].

Для диагностики парастомальных грыж, помимо физикального осмотра, используют инструментальные методы исследования – магнитно-резонансную и компьютерную томографию, ультразвуковое исследование [13].

Основной проблемой формирования парастомальных грыж считаются технические ошибки во время выведения кишечной стомы [14]. Этого можно избежать, усовершенствовав технику выведения кишечных стом и разработав новые способы профилактики грыж [15].

Место выведения кишечной стомы на переднюю брюшную стенку и длина разреза влияют на частоту возникновения парастомальных грыж и являются основными предрасполагающими факторами для их возникновения [16]. Выведение стомы латеральнее прямых мышц живота значительно снижает риск формирования парастомальных грыж по сравнению с другими локализациями [17].

Трудности, возникающие при выведении стомы, связаны с субъективными факторами определения величины разреза и плотного обхвата кишки без нарушения кровоснабжения [18]. Фасциальный разрез может расширяться даже после выведения и фиксации кишечной стомы у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, а также у больных с избыточным весом или ожирением, при котором внутрибрюшное давление повышается [19, 20]. Расширение кожно-брюшинного канала может возникать при нарушении всех структурных компонентов соединительной ткани [21]. Основным способом профилактики возникновения парастомальных грыж является укрепление кожно-брюшинного канала и фиксация выведенной в виде стомы кишки [22].

Существует мнение, что использование сетчатых имплантатов при формировании стомального канала является безвредным, однако требует определенных финансовых затрат. Тем не менее отдельные врачи применяют этот способ в повседневной практике [23]. Сетчатые имплантаты, используемые для лечения и профилактики послеоперационных грыж, несмотря на эффективность, имеют определенные осложнения со стороны послеоперационной раны [24]. Поэтому их применение при формировании стомального канала в целях профилактики формирования парастомальной грыжи в послеоперационном периоде может привести к возникновению инфекционных осложнений в области выведенной стомы [25]. Кроме того, в приводимых исследованиях участвовало недостаточное для полноценного анализа количество больных, поэтому могут быть допущены ошибки [26]. Некоторые авторы считают, что сетчатые импланты в клинической практике следует использовать с осторожностью, так как достоверные данные о частоте формирования парастомальных грыж при операциях с их применением отсутствуют [27]. Для профилактики возникновения парастомальных грыж используется способ SMART (stapled mesh stoma reinforcement technique), при котором дефект апоневроза укрепляется циркулярным сшивающим аппаратом с дополнительным использованием сетчатого имплантата [16].

Для возвращения больного к комфортному образу жизни и восстановлению его трудоспособности, а также в целях исключения эмоционального и общественного дискомфорта высока необходимость восстановительных операций, включающих в себя закрытие функционирующей стомы и реконструкцию передней брюшной стенки [3].

Восстановительные операции можно выполнять в различные сроки – от 1 до 7 месяцев, в зависимости от заболевания, по поводу которого выведена кишечная стома [28]. В то же время некоторые авторы

рекомендуют проводить восстановительный этап операции по истечении 5 месяцев, аргументируя свою позицию тем, что в длительно отключенном участке толстого кишечника могут развиваться воспалительно-деструктивные изменения, что может негативно отразиться на результате операции [29]. Кроме того, в целях профилактики выраженного спаечного процесса в брюшной полости после первого этапа операции рекомендуется выполнить второй восстановительный этап по истечении 5–6 месяцев [30]. Некоторые хирурги советуют проводить восстановительный этап операции через 7 суток после первичной операции, что, как они считают, уменьшает риск развития послеоперационных осложнений [31].

Правильный подход к закрытию стомальной раны после проведения реконструктивно-восстановительных операций снижает риск развития инфекционных осложнений на месте ранее существовавшей стомы [32].

Наиболее часто используемая методика закрытия стомальной раны представляет собой первичное линейное закрытие с дренированием раны, что предотвращает накопление жидкости и сгустков крови, или отсроченным закрытием раны, что является менее травматичным [33]. Кроме того, используют способ закрытия стомальной раны кошельком с заживлением раны вторичным натяжением [34], с применением кисетного шва и коллагеновой пластины на дефект передней брюшной стенки [35].

При использовании вышеперечисленных методик могут возникнуть следующие осложнения: образование остаточных полостей, заживление вторичным натяжением, в связи с чем формируется выраженный рубец, образование инфильтратов, сером, гематом, абсцессов.

Несмотря на имеющиеся научно-обоснованные и эффективные способы лечения стомированных больных, проблема выбора метода профилактики парастомальных осложнений (парастомальных абсцессов, флегмон и грыж) остается актуальной задачей и выходит на первый план.

У каждого пациента при проведении реконструктивно-восстановительных операций, включающих в себя ликвидацию функционирующей кишечной стомы и закрытие стомальной раны, необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности.

Таким образом, в литературе не существует единого мнения по поводу оптимального и эффективного метода лечения стомальной раны. Поэтому поиск и разработка новых способов закрытия стомальной раны для профилактики постстомальных осложнений является актуальной задачей.

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 литературы

1. Янышев А. А., Базаев А. В., Кокобелян А.Р., Абелевич А.И. Современные методы профилактики парастомальных грыж (обзор) // Современные технологии в медицине. 2018. Т. 10, № 3. С. 175–183.
2. Алиев И. И., Смирнов А. А., Павлов Р. В., Комяк К. Н., Ивлев Д. А., Доманский Н. А., Шарыгин Г. А., Назмиев А. И. Осложнения при формировании превентивных стом при хирургическом лечении рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2023. Т. 22, № 2. С. 112–119. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-112-119.
3. Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Кутуков В. В., Дадаев И. С. Способы формирования кишечных стом и реконструктивно-восстановительные операции после их выведения // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 2. С. 8–15.
4. Симатов С. А., Засыпкин М. Ю., Столяров С. А., Вартанов В. Я. Спорные и нерешенные вопросы оказания помощи стомированным пациентам в амбулаторных условиях (обзор литературы) // Вестник медицинского института Реавиз. 2019. № 5. С. 87–96.
5. Редькин А. Н., Коноплина Ю. С., Черкасова И. И., Попов С. С., Назарец Т. Н., Ряховская Е. Ю., Маевская М. А. Реабилитация стомированных больных с онкологическими заболеваниями // Паллиативная медицина и реабилитация. 2020. № 3. С. 52–54.
6. Воробьев Г. И., Царьков П. В., Суханов В. Г., Варданын Л. Х., Калашникова И. А., Оршанский Р. Н. Вопросы организации службы реабилитации стомированных пациентов // Колопроктология. 2005. Т. 2, № 12. С. 46–52.
7. Babakhanlou R., Larkin K., Hita A. G., Stroh J., Yeung S. C. Stoma-related complications and emergencies // International Journal of Emergency Medicine. 2022. Vol. 15, no. 1. P. 17. doi: 10.1186/s12245-022-00421-9.
8. Шельгин Ю. А., Ачкасов С. И., Москалев А. И. Национальные клинические рекомендации по герниологии. Москва, 2017.

9. Каторкин С. Е., Журавлёв А. В., Тулупов М. С., Разин А. Н. Хирургическое лечение пациентов с колостомой и параколостомической грыжей после операции Гартмана // Колопроктология. 2018. № 2. С. 50.
10. Воробьев Г. И., Царьков П. В. Основы хирургии кишечных стом. Москва: Стольный град, 2002. 159 с.
11. Сергацкий К. И., Никольский В. И., Романова В. С., Коробов А. В., Киселев В. Е. Анализ локализации и сроков формирования грыж передней брюшной стенки после перенесенной колостомии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 2. С. 22–29.
12. Родоман Г. В., Мальгина Н. В., Разбирин В. Н., Долгина Т. Ю. Состояние проблемы оперативного лечения параколостомических грыж // Хирург. 2016. Т. 10, № 144. С. 24–30.
13. Коптеев Н. Р., Овчинников Т. С., Лодыгин А. В., Богатилов А. А., Кашенко В. А. Парастомальные грыжи: актуальное состояние проблемы (обзор литературы) // Колопроктология. 2023. Т. 22, № 2. С. 141–148.
14. Husain S. G., Cataldo T. E. Late stomal complications // Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2018. Vol. 21, no. 1. P. 31–40. doi: 10.1055 /s-2008-1055319.
15. Тимербулатов М. В., Ибатуллин А. А., Гайнутдинов Ф. М., Куляпин А. В., Аитова Л. Р., Кызылбаева А. И., Абдеев А. А., Фатхуллин А. С. Поздние осложнения кишечных стом и их хирургическая коррекция // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 4. С. 602–606.
16. Калашникова И. А., Ачкасов С. И. Алгоритм диагностики и лечения осложнений кишечных стом // Колопроктология. 2009. № 3. С. 8–15.
17. Sjö Dahl R., Anderberg B., Bolin T. Parastomal hernia in relation to site of the abdominal stoma // British Journal of Surgery. 1988. Vol. 75, no. 4. P. 339–341. doi: 10.1002/bjs.1800750414.
18. Шакеев К. Т., Нурбеков А. А., Жанасова М. М. Оценка эффективности способа профилактики колостомии // Вестник хирургии Казахстана. 2010. № 1. С. 70–71.
19. López-Cano M., Lozoya-Trujillo R., Quiroga S., Sánchez J. L., Vallribera F., Martí M., Jiménez L. M., Ar-mengol-Carrasco M., Espín E. Use of a prosthetic mesh to prevent parastomal hernia during laparoscopic abdominoperineal resection: a randomized controlled trial // Hernia. 2012. Vol. 16, no. 6. P. 661–667. doi: 10.1007/s10029-012-0952-zю
20. De Robles M. S., Young C. J. Parastomal hernia repair with on lay mesh remains a safe and effective approach // BMC Surgery. 2020. Vol. 20, no. 1. P. 296. doi: 10.1186/s12893-020-00964-9.
21. Богдан В. Г., Гаин Ю. М. Патогенез послеоперационных грыж: изменения метаболизма соединительной ткани – причина или следствие? // Новости хирургии. 2011. № 6. С. 29–35.
22. Федоров В. Д., Дульцев Ю. В. Проктология. Москва: Медицина, 1984. 384 с.
23. Fleshman J. W., Beck D. E., Human N., Wexner S. D., Bauer J., George V. PRISM Study Group. A prospective, multicenter, randomized, controlled study of non-cross-linked porcine acellular dermal matrix fascial sub-layer for parastomal reinforcement in patients undergoing surgery for permanent abdominal wall ostomies // Diseases of the Colon and Rectum. 2014. Vol. 57, no. 5. P. 623–631. doi: 10.1097/DCR.000000000000106.
24. Александренков Н. В., Мухин А. С., Ребцовский В. А., Леонтьев А. Е. Способ ушивания раны при наднаоневротической пластике полипропиленовой сеткой больших послеоперационных вентральных грыж // Новости хирургии. 2013. № 1. С. 88–93. doi: 10.18484/2305-0047.2013.1.88.
25. Steele S. R., Lee P, Martin M. J., Mullenix P. S., Sullivan E. S. Is parastomal hernia repair with polypropylene mesh safe? // The American Journal of Surgery. 2003. Vol. 185, no. 5. P. 436–440. doi: 10.1016/s0002-9610 (03)00040-0ю
26. Cross A. J., Buchwald P. L., Frizelle F. A., Eglinton T. W. Meta-analysis of prophylactic mesh to prevent parastomal hernia // British Journal of Surgery. 2017. Vol. 104, no. 3. P. 179–186. doi: 10.1002/bjs.10402.
27. Cornille J. B., Pathak S., Daniels I. R., Smart N. J. Prophylactic mesh use during primary stoma formation to prevent parastomal hernia // Annals of the Royal College of Surgeons England. 2017. Vol. 99, no. 1. P. 2–11. doi: 10.1308/rcsann.2016.0186.
28. Гатауллин И. Г., Халиков М. М. Анализ непосредственных и отдалённых результатов реконструктивно-восстановительного этапа после операций типа Гартмана // Колопроктология. 2016. № 1 (55). С. 22–26.
29. Ахметзянов Ф. Ш., Егоров В. И., Валиев Н. А. Восстановление непрерывности толстой кишки после ее резекций по типу Гартмана: сложности и пути их решения // Вопросы онкологии. 2018. № 2. С. 178–184.
30. Алиев Ф. Ш., Десятов Е. Н., Крутских А. Г., Алиев В. Ф., Лейманченко П. И. Эпидемиология колоректального рака: мировые и региональные тенденции // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 4. С. 125–128.
31. Ильканич А. Я., Дарвин В. В., Краснов Е. А., Васильев В. В., Воронин Ю. С. Выбор восстановительного вмешательства у пациентов с толстокишечными стомами // Колопроктология. 2016. № 1. С. 110.
32. Hackam D. J., Rotstein O. D. Stoma closure and wound infection: an evaluation of risk factors // Canadian Journal of Surgery. 1995. Vol. 38, no. 2. P. 144–148.
33. Mi Kyoung Hong, Min-Su Park, Sun Jin Park, Kil Yeon Lee. Primary linear closure with closed suction wound drain after ileostomy takedown // Korean Journal of Clinical Oncology. 2013. Vol. 9, no. 1. P. 38–41. doi: 10.14216/kjco.13007.

34. Reid K., Pockney P., Draganic B., Smith S. R. Randomized clinical trial of short-term outcomes following purse-string versus conventional closure of ileostomy wounds // *British Journal of Surgery*. 2010. Vol. 97, no. 10. P. 1511–1517. doi: 10.1002/bjs.7151.

35. Тимербулатов М. В., Ибатуллин А. А., Гайнутдинов Ф. М., Куляпин А. В., Аитова Л. Р., Аминова Э. М., Эйбов Р. Р. Сравнение методов закрытия стомальных ран при проведении реконструктивно-восстановительных операций // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018. № 5 (77). С. 66–68.

References

1. Yanyshv A. A., Bazaev A. V., Kokobelyan A. R., Abelevich A. I. Modern methods of prevention of parastomal hernias (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern technologies in medicine*. 2018; 10 (3): 175–183. (In Russ.).

2. Aliev I. I., Smirnov A. A., Pavlov R. V., Komyak K. N., Ivlev D. A., Domanskiy N. A., Sharygin G. A., Nazmiev A. I. Complications in the formation of preventive stomas in the surgical treatment of rectal cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22 (2): 112–119. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-112-119. (In Russ.).

3. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Kutukov V. V., Dadaev I. S. Methods of formation of intestinal stomas and reconstructive and reconstructive operations after their removal. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2023; 18 (2): 8–15. (In Russ.).

4. Simatov S. A., Zasytkin M. Yu., Stolyarov S. A., Vartanov V. Ya. Controversial and unresolved issues of providing assistance to stomatological patients in outpatient settings (literature review). *Vestnik meditsinskogo instituta Reaviz = Bulletin of the Reaviz Medical Institute*. 2019; 5: 87–96. (In Russ.).

5. Red'kin A. N., Konoplina Yu. S., Cherkasova I. I., Popov S. S., Nazarets T. N., Ryakhovskaya E. Yu., Maevskaya M. A. Rehabilitation of stomatized patients with oncological diseases. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative medicine and rehabilitatio*. 2020; 3: 52–54. (In Russ.).

6. Vorob'ev G. I., Tsar'kov P. V., Sukhanov V. G., Vardanyan L. Kh., Kalashnikova I. A., Orshanskiy R. N. Issues of organization of the rehabilitation service for stomatized patients. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2005; 2 (12): 46–52. (In Russ.).

7. Babakhanlou R., Larkin K., Hita A.G., Stroh J., Yeung S.C. Stoma-related complications and emergencies. *International Journal of Emergency Medicine*. 2022; 15 (1): 17. doi: 10.1186/s12245-022-00421-9.

8. Shelygin Yu. A., Achkasov S. I., Moskalev A. I. National clinical guidelines on herniology. Moscow: 2017. (In Russ.).

9. Katorkin S. E., Zhuravlev A. V., Tulupov M. S., Razin A. N. Surgical treatment of patients with colostomy and paracolostomy hernia after Hartmann surgery. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2018; 2: 50. (In Russ.).

10. Vorob'ev G. I., Tsar'kov P. V. Fundamentals of bowel stoma surgery. Moscow: Stol'nyy grad; 2002: 159 p. (In Russ.).

11. Sergatskiy K. I., Nikol'skiy V. I., Romanova V. S., Korobov A. V., Kiselev V. E. Analysis of the localization and timing of the formation of hernias of the anterior abdominal wall after colostomy. *News of higher educational institutions. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = The Volga region. Medical sciences*. 2023; 2: 22–29. doi: 10.21685/2072-3032-2023-2-3. (In Russ.).

12. Rodoman G. V., Malgina N. V., Razbirin V. N., Dolgina T. Yu. Current state of parastomal hernias surgical treatment. *Khirurg = Surgeon*. 2016; 10 (144): 24–30. (In Russ.).

13. Kopteev N. R., Ovchinnikov T. S., Lodygin A. V., Bogatkov A. A., Kashchenko V. A. Parastomal hernias: the current state of the problem (literature review). *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2023; 22 (2): 141–148. (In Russ.).

14. Husain S. G., Cataldo T. E. Late stomal complications. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2018; 21 (1): 31–40. doi: 10.1055 /s-2008-1055319.

15. Timerbulatov M. V., Ibatullin A. A., Gaynutdinov F. M., Kulyapin A. V., Aitova L. R., Kyzylbaeva A. I., Abdeev A. A., Fatkhullin A. S. Late stomal complications and their surgical correction. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2012; 93 (4): 602–606. (In Russ.).

16. Kalashnikova I. A., Achkasov S. I. Algorithm of diagnosis and treatment of bowel stoma complications. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2009; 3: 8–15. (In Russ.).

17. Sjö Dahl R., Anderberg B., Bolin T. Parastomal hernia in relation to site of the abdominal stoma. *British Journal of Surgery*. 1988; 75 (4): 339–341. doi: 10.1002/bjs.1800750414.

18. Shakeev K. T., Nurbekov A. A., Zhanasova M. M. Assessing the efficacy of colostomy prevention method. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2010; 1: 70–71. (In Russ.).

19. López-Cano M., Lozoya-Trujillo R., Quiroga S., Sánchez J. L., Vallribera F., Martí M., Jiménez L. M., Armengol-Carrasco M., Espín E. Use of a prosthetic mesh to prevent parastomal hernia during laparoscopic abdominoperineal resection: a randomized controlled trial. *Hernia*. 2012; 16 (6): 661–667. doi: 10.1007/s10029-012-0952-z.

20. De Robles M. S., Young C. J. Parastomal hernia repair with on lay mesh remains a safe and effective approach. *BMC Surgery*. 2020; 20 (1): 296. doi: 10.1186/s12893-020-00964-9.

21. Bogdan V. G., Gain Yu. M. Pathogenesis of incisional hernias: connective tissue metabolism change – cause or effect? *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2011; 6: 29–35. (In Russ.).

22. Fedorov V. D., Dul'tsev Yu. V. Proctology. Moscow: Meditsine; 1984: 384 p. (In Russ.).
23. Fleshman J. W., Beck D. E., Hyman N., Wexner S. D., Bauer J., George V. PRISM Study Group. A prospective, multicenter, randomized, controlled study of non-cross-linked porcine acellular dermal matrix fascial sublay for parastomal reinforcement in patients undergoing surgery for permanent abdominal wall ostomies. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2014; 57 (5): 623–631. doi: 10.1097/DCR.000000000000106.
24. Aleksandrenkov N. V., Mukhin A. S., Rebtsovskiy V. A., Leont'ev A. E. Wound closure method at subaponeurotic plasty with polypropylene mesh of large postoperative ventral hernia. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2013; 1: 88–93. doi: 10.18484/2305-0047.2013.1.88. (In Russ.).
25. Steele S. R., Lee P., Martin M. J., Mullenix P. S., Sullivan E. S. Is parastomal hernia repair with polypropylene mesh safe? *The American Journal of Surgery*. 2003; 185 (5): 436–440. doi: 10.1016/s0002-9610(03)00040-0.
26. Cross A. J., Buchwald P. L., Frizelle F. A., Eglinton T. W. Meta-analysis of prophylactic mesh to prevent parastomal hernia. *British Journal of Surgery*. 2017; 104 (3): 179–186. doi: 10.1002/bjs.10402.
27. Cornille J. B., Pathak S., Daniels I. R., Smart N. J. Prophylactic mesh use during primary stoma formation to prevent parastomal hernia. *Annals of the Royal College of Surgeons England*. 2017; 99 (1): 2–11. doi: 10.1308/rcsann.2016.0186
28. Gataullin I. G., Khalikov M. M. Analysis of immediate and long-term results of the reconstructive and reconstructive stage after Hartmann-type operations. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016; 1 (55): 22–26. (In Russ.).
29. Akhmetzyanov F. Sh., Egorov V. I., Valiev N. A. Restoration of the continuity of the colon after its Hartmann-type resections: difficulties and ways to solve them. *Voprosy onkologii = Issues of oncology*. 2018; 2: 178–184. (In Russ.).
30. Aliev F. Sh., Desjatov E. N., Krutskih A. G., Aliev V. F., Lejmanchenko P. I. Epidemiology of colorectal cancer: global and regional trends. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical science and education of the Urals*. 2016; 4: 125–128. (In Russ.).
31. Il'kanich A. Ya., Darvin V. V., Krasnov E. A., Vasil'ev V. V., Voronin Yu. S. The choice of restorative intervention in patients with colonic stomas. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016; 1: 110. (In Russ.).
32. Hackam D. J., Rotstein O. D. Stoma closure and wound infection: an evaluation of risk factors. *Canadian Journal of Surgery*. 1995; 38 (2): 144–148.
33. Mi Kyoung Hong, Min-Su Park, Sun Jin Park, Kil Yeon Lee. Primary linear closure with closed suction wound drain after ileostomy takedown. *Korean Journal of Clinical Oncology*. 2013; 9 (1): 38–41. doi: 10.14216/kjco.13007.
34. Reid K., Pockney P., Draganic B., Smith S. R. Randomized clinical trial of short-term outcomes following purse-string versus conventional closure of ileostomy wounds. *British Journal of Surgery*. 2010; 97 (10): 1511–1517. doi: 10.1002/bjs.7151.
35. Timerbulatov M. V., Ibatullin A. A., Gaynutdinov F. M., Kulyapin A. V., Aitova L. R., Aminova E. M., Eybov R. R. Comparison of methods for closing stromal wounds during reconstructive surgery. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2018; 5 (77): 66–68. (In Russ.).

Информация об авторах

И. С. Дадаев, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ibragim244@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6951-3002>.

В. А. Зурнадзьянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: zurviktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-4636>.

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: eldar2376@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9213-9541>.

И. В. Михин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: docmikh@mail.ru.

Information about the authors

I. S. Dadaev, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ibragim244@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6951-3002>.

V. A. Zurnadzhyants, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: zurviktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-4636>.

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; e-mail: eldar2376@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9213-9541>.

I. V. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: docmikh@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 17.07.2023; одобрена после рецензирования 05.04.2024; принята к публикации 13.04.2024.

The article was submitted 17.07.2023; approved after reviewing 05.04.2024; accepted for publication 13.04.2024.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-001.17-001.4:615.33

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-20-26

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МИКРОФЛОРУ ОЖОГОВЫХ РАН
И ЕЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

**Виктор Ардоваздович Зурнаджянц, Элдар Абдурагимович Кчибеков,
Катерина Юрьевна Мельникова, Анна Анатольевна Воробьева**
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Прогноз исхода ожоговой травмы зависит от скорости восстановления поврежденных слоев дермы, поэтому главным принципом лечения ожоговых ран остается проведение аутодермотрансплантации. Однако местные инфекционные осложнения замедляют процессы репарации и эпителизации тканей, препятствуют приживлению донорского кожного лоскута, способствуют длительности заживления донорских ран. Проникновение патогенной микрофлоры через нарушенные кожные покровы приводит к генерализации инфекции с развитием полиорганной недостаточности, сепсиса, пневмоний, увеличению количества летальных исходов. Значимая роль инфекции в структуре летальности обожженных обуславливает важность изучения вопросов ее этиологии, патогенеза и лечения. Важное значение в развитии подобных состояний у тяжелообожженных больных приобретает условно-патогенная микрофлора, вызывающая внутрибольничные, или нозокомиальные, инфекции. Среди таких представителей выделяют *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae spp.* Основными клинически значимыми характеристиками подобной флоры являются полирезистентность к большинству противомикробных препаратов, высокая распространенность в стационарах, способность образовывать биопленки на поверхности ожоговых ран. С каждым годом тенденция к антимикробной устойчивости возрастает, как и увеличивается число резистентных штаммов. Это затрудняет подбор адекватных схем антибактериального лечения при тяжелых и осложненных ожоговых травмах. Назначение эмпирической терапии внутригоспитальных инфекций у ожоговых больных должно основываться на результатах мониторинга микробной флоры и определения ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Постоянно ведется поиск путей усовершенствования способов местного лечения ран с применением специальных раневых покрытий с растворами антисептиков, бактериофага. Для улучшения показателей лечения таких больных необходимо оценивать не только локальное состояние раневой поверхности, показатели степени бактериальной контаминации ран и системного воспаления в течение всего периода госпитализации, но и состояние эпидемиологической обстановки ожоговых стационаров.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, ожоги, микрофлора, полирезистентность, противомикробная терапия

Для цитирования: Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Мельникова К. Ю., Воробьева А. А. Современные взгляды на микрофлору ожоговых ран и ее антибиотикорезистентность // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 20–26. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-20-26.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**MODERN VIEWS ON THE MICROFLORA OF BURN WOUNDS
AND ITS ANTIBIOTIC RESISTANCE**

**Viktor A. Zurnadzh'yants, El'dar A. Kchibekov,
Katerina Yu. Mel'nikova, Anna A. Vorob'eva**
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Prognosis of outcome of the burn injury depends on recovery speed of damaged layers of derma, therefore execution of the authodermoplasty stays the main principle of the burn injury treatment. However, local infectious complication retard processes of reparation and epithelization of tissues, hinder the engraftment of the donor skin graft, promote the lasting of healing of the donor wounds. But penetration of pathogenic microflora via damaged

skin covers leads to infectious generalization with development of multiple organ failure, sepsis, pneumonia, to the increase of lethal outcome quantity. Considering the role of infection in a structure of mortality of burned patients, the significance to study of its etiology, pathogenesis and treatment does not raise doubts. Opportunistic microflora, causing hospital-acquired, or nosocomial, infections, plays a great role in the development of the similar condition in severely burned patients. Among these representatives are *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* spp. The main clinical significant characteristics of such flora are multiresistance to most antimicrobial drugs, high prevalence in hospitals, and the ability to form biofilms on the surface of burn wounds. It should be noted that with every year the trend of antimicrobial resistance is increasing, and the number of resistant strains is also increasing. Therefore, it is getting more difficult to select adequate antibacterial treatment schemes for severe complicated burn injuries. The prescription of empirical therapy for nosocomial infections in burn patients should be based on the results of monitoring the microbial flora and determining its sensitivity to antibacterial drugs. In addition, methods of local treatment of wounds are constantly being improved using special wound dressings with antiseptic solutions and bacteriophage. To improve treatment rates for such patients, it is necessary to evaluate not only the local state of the wound surface, the degree of bacterial contamination of wounds and systemic inflammation during the entire period of hospitalization, but also the state of the epidemiological situation in burn care hospitals.

Keywords: infectious complications, burns, microflora, multidrug resistance, antimicrobial therapy

For citation: Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Mel'nikova K. Yu., Vorob'eva A. A. Modern views on the microflora of burn wounds and its antibiotic resistance. *Astrakhan Medical Journal*. 2024; 19 (2): 20–26. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-20-26. (In Russ.).

Введение. Проблемы ожогового травматизма не теряют своей актуальности в современном мире. Ожоги являются одним из распространенных видов травматических поражений с высоким риском развития осложнений и процентом летальности [1, 2]. Лечение ожоговых ран и ожоговой болезни требует применения высокотехнологичной специализированной медицинской помощи, что связано с большими финансовыми затратами. Результат такого лечения зависит от объема оказания медицинской помощи, выбора методов местного лечения и своевременности проведения оперативного вмешательства с использованием адекватных принципов интенсивной терапии и оказания анестезиологического пособия [3, 4]. Тем не менее, несмотря на имеющиеся современные эффективные технологии лечения, сохраняются высокими показатели развития местных осложнений в раннем послеоперационном периоде в виде лизиса или отторжения аутодермотрансплантатов (10–30 %), что во многом зависит от степени инфицированности ожоговых ран патогенными микроорганизмами и присоединения вторичной полирезистентной флоры в процессе стационарного лечения пациента с последующей генерализацией инфекции и развитием септических осложнений (до 20 %) и пневмоний (6,2 %) [5, 6].

Как известно, ожоговая рана является благоприятной средой для колонизации микроорганизмов [7]. Гнойные и септические осложнения возникают у обожженных пациентов на любой стадии ожоговой болезни, частота их развития обусловлена специфическими патофизиологическими процессами, происходящими в ране, связанными с микротромбозами, ишемией тканей, нарушением нормальной микробиоты кожных покровов, а также нарушениями иммунной системы и восприимчивостью макроорганизма к возбудителям, с рядом сопутствующих соматических заболеваний (например, сахарный диабет) и общим состоянием организма пациента. Тяжесть таких осложнений зависит от степени контаминации раны инфекционными патогенами, глубины и площади поражения кожного покрова. Выделяют инфекционные осложнения первичные, возникающие непосредственно в момент получения травмы; вторичные, возникающие в ранах в процессе лечения с последующей генерализацией; поздние, развивающиеся после заживления ран или оперативного лечения [8].

По мнению многих авторов, в первые сутки с момента получения ожоговой травмы сразу после повреждения рана остается стерильной ввиду гибели всей нормальной микрофлоры под действием термического агента с последующим заселением ее поверхности грамположительными микроорганизмами эндогенной флоры [9]. К. В. Митряшов указывает, что в сроки 5–7 дней характер представителей флоры меняется. Появляются грамотрицательные виды с большой долей полирезистентных микроорганизмов. В стадии инвазии эти микроорганизмы проникают в глубокие слои кожи, в зону паранекроза, где под действием их токсинов и ферментов происходит повреждение сохранившихся эпидермальных ростковых зон и вторичное углубление «пограничных» ожогов [10–12].

Ожоговая болезнь полиэтиологична. Сегодня в вопросе поддержания воспалительных процессов в ожоговой ране примечательна роль условно-патогенной микрофлоры, вызывающей нозокомиальные (внутрибольничные) инфекции. Потенциальные возбудители объединены в группу, обозначаемую как “ESKAPE” и включающую в себя следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae* spp. Флора этой группы отличается высоким распространением в стационарах, врожденной устойчивостью к антибактериальным препаратам и способностью передавать ее другим бактериям [13].

Точные сроки заселения ран внутригоспитальной флорой не отмечены, однако активное применение антибиотиков широкого спектра действия может способствовать данному процессу. По данным некоторых зарубежных источников, заселение раны внутрибольничной флорой возникает, как правило, в течение первой

недели. Септические осложнения и пневмонии, а также тенденция к увеличению степени контаминации поверхностей ран происходит приблизительно к 30 суткам с момента госпитализации [14, 15].

Как было сказано ранее, многие эндогенные микроорганизмы перемещаются, колонизируют ожоговую рану и вызывают инфекции. Помимо *Staphylococcus epidermidis*, таким же распространённым грамположительным кокком является *Staphylococcus aureus*. Носительством *S. aureus* страдают примерно 20–30 % людей, а среди медицинского персонала он встречается приблизительно в 44 % случаев [16]. В совокупности с высокой антибактериальной резистентностью штаммов данная проблема является актуальной. *S. aureus* считается значимым патогеном среди ожоговых больных во всем мире. Некоторые исследователи ставят распространённость стафилококка на второе место после грамотрицательных палочек, выращенных из ожоговой раны, причем больший процент составляют метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) [14, 17]. В России распространённость стафилококка среди инфекций у обожженных больных составляет 35,7 %, из них доля MRSA достигает 82 % [18].

Из неферментирующей грамотрицательной микрофлоры в наибольшем проценте случаев встречается культура *Pseudomonas aeruginosa*. Наличие мертвых, денатурированных тканей, влажная среда делают ожоговую рану восприимчивой к данному патогену. Как правило, инфицированность раны *P. aeruginosa* коррелирует с глубиной термического поражения. Синегнойная инфекция на ожоговой поверхности вызывает длительное заживление ран, создает неблагоприятные условия для приживания лоскутов после операции пересадки донорской кожи, объясняет частоту расплавления пересаженных лоскутов на ожоговой поверхности [19].

Среди возбудителей раневой инфекции у пострадавших с обширными глубокими ожогами, находящимися в отделении реанимации и интенсивной терапии, по данным СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, *Klebsiella pneumoniae* выделяется в 26 % случаев, *Acinetobacter baumannii* – в 15 % наблюдений [20]. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей сепсиса у тяжелообожженных больных, находящихся в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии [21]. Наиболее негативным клиническим свойством этих групп бактерий является антибиотикорезистентность, что обусловлено способностью к продукции ферментов резистентности (один из самых актуальных β -лактамазы). *A. baumannii* также хорошо известен образованием биопленок и сильной способностью к адаптации к окружающей среде, что в совокупности затрудняет эффективное лечение.

По данным Института хирургии имени Вишневецкого РАМН за 1997–2002 гг., устойчивость основных возбудителей ожоговой инфекции к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам достигает 70–100 % [22]. По данным литературы, еще 15 лет назад зафиксирована устойчивость *S. aureus* к антибактериальным препаратам пеницилинового ряда, макролидам (азитромицин, эритромицин), линкозамидам (линкомицин). Высокая чувствительность определялась к пенициллин-защищенным группам антибиотиков, цефалоспорином III поколения, фторхинолонам, у резистентных к оксациллину кокков – к ванкомицину. В отношении синегнойной палочки высокая устойчивость проявлялась к гентамицину и полисинтетическим пенициллинам. Данная группа бактерий была чувствительна к амикацину, цефалоспорином III поколения, карбапенемам, левофлоксацину. Полирезистентность энтерококков отмечалась в отношении большинства антибактериальных препаратов: макролидам, аминогликазидам, карбапенемам, цефалоспорином III поколения; однако препаратом выбора при лечении инфекций ожоговых ран был цiproфлоксацин. При выделении из культур энтеробактерий препаратами выбора выступали меропенем и цефтазидим [23, 24].

На сегодняшний день полирезистентность микроорганизмов не изменилась, а даже на фоне многих факторов, в том числе активного и зачастую нерационального назначения антибиотиков широкого спектра действия, усилилась. Многочисленные отечественные исследования научно-исследовательских институтов, лечебных учреждений выявляют следующие далее тенденции и подтверждают мультирезистентность внутрибольничных штаммов микроорганизмов. Сохраняется высокая чувствительность золотистого стафилококка к линезолиду и клиндамицину, хотя ко многим противомикробным препаратам его устойчивость возросла, во многом за счет распространения штамма MRSA. Так, существенно увеличилась чувствительность *S. aureus* к фторхинолонам [25, 26]. В отношении MRSA возможно включать в планы эмпирической терапии линезолид или ванкомицин, а также цефтаролин в качестве монотерапии [27]. Отмечается снижение чувствительности синегнойной палочки в отношении амикацина и меропенема [25]. *Acinetobacter baumannii* резистентна к цiproфлоксацину и аминогликазидам (амикацин), однако сохраняется чувствительность к карбапенемам. Подобная тенденция прослеживается в исследованиях спектра *Klebsiella pneumoniae*, которая формирует высокую резистентность к группе цефалоспоринов. В настоящее время по-прежнему сохраняется высокая чувствительность энтеробактерий к карбапенемам. Однако следует принять во внимание увеличение доли штаммов, продуцирующих карбапенемазы, что означает возможное развитие устойчивости к данной группе антимикробных препаратов в будущем [26]. В любом случае, решающее значение в выборе противомикробного препарата имеют результаты микробиологического исследования раневого отделяемого, при необходимости других жидких сред организма и данные антибиотикорезистентности.

Ввиду все большего распространения полирезистентности инфекционных возбудителей ко многим антибактериальным препаратам в сочетании с высокой восприимчивостью ожоговых ран к инфекции порой становится сложно подобрать адекватную схему противомикробной терапии. Эта проблема поднимает вопросы разработки новых методов лечения и препаратов, схем местной и системной противомикробной терапии. Одним из таких средств борьбы с инфекцией стало использование бактериофагов, которые способны лизировать

патогенные микроорганизмы независимо от их чувствительности к антибиотикам. Особенностью фагов является специфичность и строгая избирательность: они эффективны в отношении лишь одного определенного бактериального вида или штамма бактерий. Во многих экспериментальных работах был показан положительный эффект применения бактериофагов в отношении *P. aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* в виде купирования инфекционного процесса, закрытия контаминированных ожоговых ран, снижения частоты развития гнойных осложнений, снижения частоты летальных случаев [28–32].

Инфекционные осложнения у пострадавших с термической травмой существенно влияют на течение и исход ожоговой болезни. Поскольку консервативное ведение раны увеличивает риск гнойно-септических и других осложнений, увеличивается и объем нутритивной поддержки, дорогостоящей антибактериальной и противогрибковой терапии [33]. Сложность диагностики инфекции у обожженных обусловлена ранним формированием системного воспалительного ответа, а также изменениями эндокринного и иммунного статусов. Длительное существование инфекции в ожоговой ране приводит к задержке процессов эпителизации, и в дальнейшем предрасполагает к избыточному рубцеванию тканей, а также создает трудности для своевременного закрытия ожоговых ран кожными трансплантатами, повышает вероятность развития летального исхода у тяжелообожженных больных. Для профилактики распространения инфекционных осложнений и усиления выработки полирезистентности внутригоспитальными микроорганизмами актуально внедрение эффективных мероприятий по эпидемиологической безопасности в ожоговых отделениях, рациональное использование антибактериальных препаратов под контролем лабораторных методов диагностики с определением вида возбудителя, степени обсемененности раны микроорганизмами и чувствительности к антибактериальным препаратам [34]. Однако, несмотря на проведение адекватной консервативной этиотропной терапии, на перспективы развития новых способов местной терапии, приоритет лечения ожоговых ран остается за оперативным вмешательством с очищением ран от некротических масс и укрытием их кожным аутодермотрансплантатом, что значительно сокращает время эпителизации и риски развития инфекционных 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. Ржеуский С. Э., Шульмин А. В., Антонова Е. Г., Атрощенко В. А. Анализ структуры затрат для проведения фармакотерапии термических ожогов // Вестник фармации. 2022. Т. 2, № 96. С. 38–45.
2. Yiwei Wang, Beekman J., Hew J., Jackson S., Issler-Fisher A. C., Parungao R., Lajevardi S. S., Zhe Li, Maitz P. K. M. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring // Advanced Drug Delivery Reviews. 2018. Vol. 123, no. 1. P. 3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.
3. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Богданов В. В. Оценка эффективности инновационных технологий лечения пострадавших от ожогов // Медицинский алфавит. 2020. № 13. С. 44–47. doi: 10.33667/2078-5631-2020-13-44-47.
4. Козка А. А., Олифирова О. С. Ожоговая травма / под ред. А. А. Козка, О. С. Олифирова. Благовещенск: Амурская гос. мед. акад., 2021. 85 с.
5. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Малютина Н. Б., Филимонов К. А. Анализ и особенности работы ожоговых стационаров в России в 2022 г. URL: <http://combustiolog.ru/journal/2-chast-tezisy-vserossijskoj-nauchno-prakticheskoy-konferentsii-ozhogi-diagnostika-lechenie-reabilitatsiya/>.
6. 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.
7. Сабирова Е. В., Гординская Н. А., Абрамова Н. В., Карасева Г. Н., Савочкина Ю. А. Микроэкология ожоговых стационаров // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 5. С. 310–312.
8. Кутявин Н. А., Маратканов М. В., Фатыхова Ч. А., Стяжкина С. Н. Инфекционные осложнения ожоговой болезни // Modern science. 2021. Т. 4, № 2. С. 50–53.

9. Андреева С. В., Хайдаршина Н. Э., Нохрин Д. Ю. Использование статистических методов в анализе динамики видовой структуры микробных сообществ при ожоговой травме // *Лабораторная служба*. 2019. Т. 8, № 1. С. 65–72. doi.org/10.17116/labs2019801165.
10. Митряшов К. В., Охотина С. В., Шмагунова Е. В., Киселев А. Ю., Усов В. В. Сроки контаминации ожоговых ран нозокомиальной флорой // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020. Т. 1, № 79. С. 28–31.
11. Митряшов К. В. Клинико-микробиологическое обоснование применения раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты в местном лечении пограничных ожогов кожи: дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2020. 162 с.
12. Толстов А. В., Новиков И. В., Милюдин Е. С., Юнусов Р. Р., Киваева О. И. Результаты бактериальной обсемененности поверхностных и пограничных локальных ожогов // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2023. Т. 13, № 1. С. 51–55.
13. Митряшов К. В., Шаркова В. А., Усов В. В., Максема И. Г., Грибань П. А. Разнообразие микробных сообществ ожоговых ран // *Неотложная хирургия имени И. И. Джанелидзе*. 2021. № 1. С. 41–45.
14. Lachiewicz A. M., Hauck C. G., Weber D. J., Cairns B. A., van Duin D. Bacterial infections after burn injuries: Impact of multidrug resistance // *Clinical Infectious Diseases*. 2017. No. 65. P. 2130–2136.
15. Markiewicz-Gospodarek A., Koziół M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19, no. 3. P. 1338. doi: 10.3390/ijerph1903133814.
16. Junaidi K., Mustafa A. U., Arshadm S., Al Farraj A. D., Younas S., Ejaz H. Burn wound infections: A serious threat of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* // *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2019. Vol. 13, no. 3. P. 804–807.
17. Mihai M. M., Dima M. B., Dima B., Holban A. M. Nanomaterials for Wound Healing and Infection Control // *Materials*. 2019. Vol. 12, no. 13. P. 2176. doi: 10.3390/ma12132176.
18. Хохлова О. Е., Перьянова О. В., Владимиров И. В., Мацкевич В. А., Поткина Н. К., Капшук Д. Н., Копытко Л. Н., Гостев В. В., Сидоренко С. В., Ивао Я., Ямамото Т. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у ожоговых больных и молекулярно-генетические особенности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) // *Антибиотики и химиотерапия*. 2017. Т. 62, № 9–10. С. 27–33.
19. Сахаров С. П., Козлов Л. Б., Иванов В. В. Анализ микробного пейзажа раневой инфекции при тяжелой термической травме у детей // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9. С. 468–471.
20. Мануковский В. А., Орлова О. В., Крылов П. К., Насер Н. Р. Инфекционные осложнения у обожженных / под ред. В. А. Мануковского, О. В. Орловой, П. К. Крылова, Н. Р. Насера. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, 2021. 34 с.
21. Фаязов А. Д., Мухитдинова Х. Н., Ажиниязов Р. С., Камиллов У. Р. Новые аспекты антибактериальной терапии при ожоговой болезни детского возраста // *Вестник экстренной медицины*. 2016. № 3. С. 50–54.
22. Самарцев В. А., Еньчева Ю. А., Кузнецова М. В., Карпунина Т. И. Особенности инфицирования ожоговых ран // *Новости хирургии*. 2014. № 2. С. 199–206.
23. Горшеев А. Н., Обыденникова Т. Н., Усов В. В., Беньковская О. П. Мониторинг микрофлоры ожоговых ран как этап стандартизированного подхода к назначению антибактериальной терапии // *Acta Biomedica Scientifica*. 2007. Т. 4, № 56. С. 54–55.
24. Воробьева О. Н., Денисенко Л. И., Дощицина А. С., Челпанова Л. И., Дулепо С. А. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-септических процессов у ожоговых больных // *Acta Biomedica Scientifica*. 2005. Т. 1, № 39. С. 19–24.
25. 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.
26. Кутлаева Ю. Ю., Голубкова А. А., Багин В. А. Пути оптимизации антибактериальной терапии гнойно-септических инфекций у пациентов ОРИТ ожогового центра // *Медицинский альманах*. 2020. Т. 2, № 63. С. 57–63.
27. Гельфанд Б. Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / под ред. Б. Р. Гельфанда. Москва, 2015. 109 с.
28. Леонтьев А. Е., Павленко И. В., Ковалишена О. В., Саперкин Н. В., Тулупов А. А., Бесчастнов В. В. Применение фаготерапии в лечении ожоговых больных (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2020. Т. 12, № 3. С. 95–104.
29. Rahimzadeh G., Gill P., Saeedi M., Ghasemi M., Rokni Gh. R., Rostamkalaei S. S., Ghara A. A. N., Rezai M. S. Evaluation of bacteriophage products against burn wound Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections // *Wound Medicine*. 2020. Vol. 28. P. 100–182. doi: 10.1016/j.wndm.2020.100182.
30. Azevedo M. M., Pina-Vaz C., Rodrigues A. G. The Role of Phage Therapy in Burn Wound Infections Management: Advantages and Pitfalls // *Journal of Burn Care & Research*. 2022. Vol. 43, № 2. P. 336–342. doi: 10.1093/jbcr/irab175.
31. Dehari D., Chaudhuri A., Kumar D. N., Patil R., Gangwar M., Rastogi S., Kumar D., Nath G., Agrawal A. K. A Bacteriophage Microgel Effectively Treats the Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacterial Infections in Burn Wounds // *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 16, № 7. P. 942. doi: 10.3390/ph16070942.
32. Даудова А. Д., Абдрахманова Р. О., Ясенявская А. Л., Демина Ю. З., Рубальский М. О., Рубальский О. В., Самотруева М. А., Башкина О. А. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций,

связанных

с оказанием медицинской помощи // Антибиотики и химиотерапия. 2022. Т. 67, № 11–12. С. 56–63. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63.

33. Саидгалин Г. З., Штукатуров А. К. К вопросу о раннем оперативном лечении глубоких ожогов // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2015. Т. 4, № 31. С. 73–75.

34. Фомичева Т. Д., Туркутюков В. Б., Сотниченко С. А., Терехов С. М., Скурихина Ю. Е., Окроков М. В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при ожоговой травме // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. Т. 3, № 73. С. 72–73.

References

1. Rzhesskiy S. E., Shulmin A. V., Antonova E. G., Atroshchenko V. A. Analysis of the cost structure for conducting pharmacotherapy of thermal burns. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2022; 2 (96): 38–45. (In Russ.).

2. Yiwei Wang, Beekman J., Hew J., Jackson S., Issler-Fisher A. C., Parungao R., Lajevardi S. S., Zhe Li, Maitz P. K. M. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018; 123 (1): 3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.

3. Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Bogdanov V. V. Meaning of innovative technologies for improvement of results in treating burned patients. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2020; 13: 44–47. doi: 10.33667/2078-5631-2020-13-44-47. (In Russ.).

4. Kozka A. A., Olifirova O. S. Burn injury. Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy, 2021. 85 p. (In Russ.).

5. 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. *Kombustologiya = Combustiology*. 2023; 69–70. (In Russ.).

6. Zinov'ev E. V., Soloshenko V. V., Yurova Yu. V., Kostyakov D. V., Vagner D. O., Krylov P. K. Lysis / rejection of split autoderms – solutions. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 22 (3): 194–198. doi: 10.17816/brmma50559. (In Russ.).

7. Sabirova E. V., Gordinskaya N. A., Abramova N. V., Karaseva G. N., Savochkina Yu. A. Microecology of burn hospitals. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62 (5): 310–312. (In Russ.).

8. Kut'yavin N. A., Maratkanov M. V., Fatykhova Ch. A., Styazhkina S. N. Infectious complications of burn disease. *Modern science = Modern Science*. 2021; 4 (2): 50–53. (In Russ.).

9. Andreeva S. V., Khaydarshina N. E., Nokhrin D. Yu. The use of statistical methods in the analysis of the dynamics of the species structure of microbial communities in the case of burn injury. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service*. 2019; 8 (1): 65–72. doi: 10.17116/labs2019801165. (In Russ.).

10. Mitryashov K. V., Okhotina S. V., Shmagunova E. V., Kiselev A. Yu., Usov V. V. Timing of contamination of burn wounds with nosocomial flora. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2020; 1 (79): 28–31. (In Russ.).

11. Mitryashov K. V. Clinical and microbiological rationale for the use of wound dressings based on hyaluronic acid in the local treatment of borderline skin burns. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Khabarovsk; 2020: 162 p. (In Russ.).

12. Tolstov A. V., Novikov I. V., Milyudin E. S., Yunusov R. R., Kivaeva O. I. Results of bacterial contamination of superficial and border local burns. *Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz": rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e = Bulletin of the Medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health*. 2023; 13 (1): 51–55. (In Russ.).

13. Mitryashov K. V., Sharkova V. A., Usov V. V., Maksema I. G., Griban' P. A. Diversity of microbial communities of burn wounds. *Neotlozhnaya khirurgiya im. I.I. Dzhanelidze = Emergency surgery named after I. I. Dzhanelidze*. 2021; 1: 41–45. (In Russ.).

14. Lachiewicz A. M., Hauck C. G., Weber D. J., Cairns B. A., van Duin D. Bacterial infections after burn injuries: Impact of multidrug resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65: 2130–2136.

15. Markiewicz-Gospodarek A., Koziol M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19 (3): 1338. doi: 10.3390/ijerph1903133814.

16. Junaidi K., Mustafa A. U., Arshadm S., Al Farraj A. D., Younas S., Ejaz H. Burn wound infections: A serious threat of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2019; 13 (3): 804–807.

17. Mihai M. M., Dima M. B., Dima B., Holban A. M. Nanomaterials for Wound Healing and Infection Control. *Materials*. 2019; 12 (13): 2176. doi: 10.3390/ma12132176.

18. Khokhlova O. E., Per'yanova O. V., Vladimirov I. V., Matskevich V. A., Potkina N. K., Kapshuk D. N., Kopytko L. N., Gostev V. V., Sidorenko S. V., Ivaio Ya., Yamamoto T. Microbiological monitoring of purulent complications in burn patients and molecular genetic features of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2017; 62 (9–10): 27–33. (In Russ.).

19. Sakharov S. P., Kozlov L. B., Ivanov V. V. Analysis of the microbial landscape of wound infection in severe thermal trauma in children. *Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research*. 2013; 9: 468–471. (In Russ.).

20. Manukovskiy V. A., Orlova O. V., Krylov P. K., Naser N. R. Infectious complications in burnt patients. St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research. Institute of Emergency Medicine named after I. I. Dzhanlidze; 2021: 34 p. (In Russ.).
21. Fayazov A. D., Mukhitdinova Kh. N., Azhiniyazov R. S., Kamilov U. R. New aspects of antibacterial therapy for childhood burn disease. *Vestnik ekstreynoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine*. 2016; 3: 50–54. (In Russ.).
22. Samartsev V. A., En'cheva Yu. A., Kuznetsova M. V., Karpunina T. I. Features of infection of burn wounds. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2014; 2: 199–206. (In Russ.).
23. Gorsheev A. N., Obydennikova T. N., Usov V. V., Ben'kovskaya O. P. Monitoring the microflora of burn wounds as a stage of a standardized approach to prescribing antibacterial therapy. *Acta Biomedica Scientifica = Acta Biomedica Scientifica*. 2007; 4 (56): 54–55. (In Russ.).
24. Vorob'eva O. N., Denisenko L. I., Doshchitsina A. S., Chelpanova L. I., Dulepo S. A. Dynamics of antibiotic resistance of pathogens of purulent-septic processes in burn patients. *Acta Biomedica Scientifica = Acta Biomedica Scientifica*. 2005; 1 (39): 19–24. (In Russ.).
25. Potapov A. F., Shamaeva S. Kh., Ivanova A. A., Semenova S. V. Microflora of wounds and resistance to antibiotics in victims with thermal trauma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2023; 1: 81–85. (In Russ.).
26. Kutlaeva Yu. Yu., Golubkova A. A., Bagin V. A. Ways to optimize antibacterial therapy for purulent-septic infections in patients in the ICU of a burn center. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2020; 2 (63): 57–63. (In Russ.).
27. Gel'fand B. R. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd ed. Moscow; 2015: 109 p. (In Russ.).
28. Leont'ev A. E., Pavlenko I. V., Kovalishena O. V., Saperkin N. V., Tulupov A. A., Beschastnov V. V. Application of phage therapy in the treatment of burn patients (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2020; 12 (3): 95–104. (In Russ.).
29. Rahimzadeh G., Gill P., Saeedi M., Ghasemi M., Rokni Gh. R., Rostamkalaei S. S., Ghara A. A. N., Rezai M. S. Evaluation of bacteriophage products against burn wound Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Wound Medicine*. 2020; 28: 100–182. doi: 10.1016/j.wndm.2020.100182.
30. Azevedo M. M., Pina-Vaz C., Rodrigues A. G. The Role of Phage Therapy in Burn Wound Infections Management: Advantages and Pitfalls. *Journal of Burn Care & Research*. 2022; 43 (2): 336–342. doi: 10.1093/jbcr/irab175.
31. Dehari D., Chaudhuri A., Kumar D. N., Patil R., Gangwar M., Rastogi S., Kumar D., Nath G., Agrawal A. K. A Bacteriophage Microgel Effectively Treats the Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacterial Infections in Burn Wounds. *Pharmaceuticals*. 2023; 16 (7): 942. doi: 10.3390/ph16070942.
32. Daudova A. D., Abdrakhmanova R. O., Yasenyavskaya A. L., Demina Yu. Z., Rubal'skiy M. O., Rubal'skiy O. V., Samotrueva M. A., Bashkina O. A. Prospects for phage therapy of bacterial infections associated with the provision of medical care. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67 (11–12): 56–63. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63. (In Russ.).
33. Saidgalin G. Z., Shtukaturov A. K. On the issue of early surgical treatment of deep burns. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo ugiversiteta = Bulletin of the Ural State Medical University*. 2015; 4 (31): 73–75. (In Russ.).
34. Fomicheva T. D., Turkutyukov V. B., Sotnichenko S. A., Terekhov S. M., Skurikhina Yu. E., Okrokov M. V. Microbiological monitoring in the system of epidemiological surveillance of purulent-septic infections in burn trauma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2018; 3 (73): 72–73. (In Russ.).

Информация об авторах

В. А. Журнадзьянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: zurviktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-4636>.

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: eldar2376@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9213-9541>.

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

А. А. Воробьева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: annavorobieva74@mail.ru.

Information about the authors

V. A. Zurnadz'hyants, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: zurviktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-4636>.

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; e-mail: eldar2376@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9213-9541>.

K. Yu. Mel'nikova, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: m.katya1593@mail.ru.

A. A. Vorob'eva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: annavorobieva74@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 20.02.2024; одобрена после рецензирования 22.04.2024; принята к публикации 06.05.2024.

The article was submitted 20.02.2024; approved after reviewing 22.04.2024; accepted for publication 06.05.2024.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-001.8:612.017.1

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-27-36

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

**Григорий Анатольевич Игнатенко, Александр Сергеевич Прилуцкий,
Надежда Николаевна Бондаренко, Ольга Александровна Прилуцкая,
Анна Валериевна Дубовая, Виталий Аркадьевич Толстой,
Александр Александрович Калуга**

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Аннотация. Гипоксия – это состояние, возникающее при понижении нормального уровня кислорода из-за снижения доступности или доставки этого газа к клеткам и тканям. Гипоксические состояния возникают при многих заболеваниях, при низком содержании кислорода в тканях и клетках происходят многочисленные физиологические и патологические изменения. Обобщены сведения научной литературы о влиянии гипоксии на иммунную систему. Проведенный анализ показывает, что недостаток кислорода оказывает на регуляцию иммунного ответа существенное влияние, которое опосредуется семейством факторов, индуцируемых гипоксией. Среди них наиболее изученным является HIF-1 α . Действие факторов осуществляется различными механизмами. При этом влияние индуцированных гипоксией факторов зарегистрировано при анализе функции всех клеток как естественного, так и приобретенного иммунитета.

Ключевые слова: гипоксия, болезни, клетки, иммунитет, врожденный, приобретенный, аллергия, факторы, индуцируемые гипоксией

Для цитирования: Игнатенко Г. А., Прилуцкий А. С., Бондаренко Н. Н., Прилуцкая О. А., Дубовая А. В., Толстой В. А., Калуга А. А. Влияние гипоксии на клетки иммунной системы // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 27–36. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-27-36.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

IMPACT OF HYPOXIA ON THE IMMUNE SYSTEM

**Grigoriy A. Ignatenko, Aleksandr S. Prilutskiy,
Nadezhda N. Bondarenko, Olga A. Prilutskaya,
Anna V. Dubovaya, Vitaliy A. Tolstoy,
Aleksandr A. Kaluga**

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

Abstract. Hypoxia is a condition that occurs when there is a decrease in the normal level of oxygen due to a decrease in the availability or delivery of this gas to cells and tissues. It is important to note that hypoxic conditions occur in many diseases. With a low oxygen content in tissues and cells, numerous physiological and pathological changes occur. The article summarizes information from the scientific literature on the effect of hypoxia on the immune system. The analysis shows that the lack of oxygen has a significant effect on the regulation of the immune response. This influence is mediated by a family of factors induced by hypoxia. Among them, the most studied is HIF-1 α . The action of factors is carried out by various mechanisms. The influence of factors induced by hypoxia was registered in the analysis of the function of all cells of natural and acquired immunity.

Keywords: hypoxia, diseases, cells, immunity, congenital, acquired, allergy, factors induced by hypoxia

For citation: Ignatenko G. A., Prilutskiy A. S., Bondarenko N. N., Prilutskaya O. A., Dubovaya A. V., Tolstoy V. A., Kaluga A. A. Impact of hypoxia on the immune system. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 27–36. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-27-36. (In Russ.).

Введение. Гипоксия – это состояние, возникающее при понижении нормального уровня кислорода из-за снижения доступности или доставки этого газа к клеткам и тканям [1]. Гипоксические состояния возникают при многих заболеваниях [2–4], типичными являются ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, заболевания с возникающей бронхообструкцией, коморбидная патология и др. [3–6]. Установлено, что при низком содержании кислорода в тканях и клетках происходят многочисленные физиологические и патологические изменения.

Показано, что гипоксия оказывает существенное влияние и на иммунную систему [1, 3, 4, 7], при этом важнейшими являются факторы, индуцируемые гипоксией (Hypoxia-inducible factors (HIFs)). HIFs имеют жизненно важное значение, удаление или выключение их функции приводит к смерти. Эти факторы принадлежат к семейству Period circadian protein Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein Single-minded protein PER-ARNT-SIM (PAS).

Первый обнаруженный фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), был охарактеризован как гетеродимерный ДНК-связывающий белковый комплекс, состоящий из конститутивно экспрессируемой субъединицы

β и кислородзависимой субъединицы α [8]. Следует указать, что HIFs являются регуляторами транскрипции зависимых от гипоксии генов. При димеризации α - и β -субъединиц HIF-1 и стабилизации первой из 2 молекул этого комплекса гетеродимер HIF α/β становится транскрипционно активным и связывается с последовательностями ДНК в регуляторных областях генов-мишеней [9]. Исследования, в том числе и с использованием трансгенных мышей, прояснили некоторые специфические роли HIF-1 α и HIF-2 α в иммунитете. Было показано, что факторы, индуцированные гипоксией, играют важную роль в регуляции развития и функционирования иммунных клеток [9]. При этом были выявлены отдельные, специфические для типа клеток роли HIF в регуляции ряда центральных для активности иммунных клеток процессов.

Целью исследования явилось изучение и обобщение имеющихся в настоящее время в мире научных данных о влиянии гипоксии на клетки иммунной системы.

Материалы и методы исследования. Для написания обзора были использованы научные работы, изданные на русском и иностранных языках. Выбор статей, посвященных тематике влияния гипоксии на иммунную систему, осуществляли с помощью комплекса поисковых слов. При проведении работы использовали научные базы данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, PubMed Central. Анализировали также ресурсы издательского дома “Elsevier”.

Из примерно 1 600 работ было отобрано около 70 научных статей, для создания обзора использованы 33 источника.

Влияние гипоксии на макрофаги и дендритные клетки. Макрофаги и дендритные клетки (ДК) являются центральными клетками врожденного иммунитета. Полученные данные ясно показывают, что на поляризацию и функцию макрофагов значительно влияет индуцированный гипоксией фактор-1 (HIF-1). Показано, что ингибция различных путей активации HIF-1 способна существенно снизить интенсивность воспаления. Так, блокада HIF-1 α /STAT3/NLRP3 путей существенно снижает уровень интерлейкинов-1,6. При этом параллельная активация вышеуказанного пути может нивелировать этот эффект [10]. Примечательно, что данный эффект воздействия аналогичен эффекту метотрексата. Опубликованные исследования также продемонстрировали ингибирующее влияние блокады HIF-1 α YC-1 (Lifigiquat) на рост и ангиогенез высокоинвазивного и метастатического фенотипа клеток опухоли легких [11]. При этом было указано, что ингибитор HIF-1 α значительно тормозил рост клеток опухоли за счет увеличения клеточного апоптоза как в эндотелиальных, так и в опухолевых клетках. Генетический скрининг и эксперименты *in vivo* показали, что данный эффект связан с накоплением большого количества поляризованных макрофагов, накопленных в гипоксической перинекротической области.

Функциональное влияние индуцированных гипоксией факторов на ДК изучено меньше, чем их влияние на макрофаги [12, 13]. Вместе с тем установлено, что миграционная способность ДК зависит от гипоксии и стабилизации HIF-1 [12]. Например, гипоксия уменьшает экспрессию хемокиновых рецепторов и замедляет миграцию ДК к лигандам С-С хемокинового рецептора типа 7 (CCR7) [12]. Индуцируемый гипоксией фактор 2 α ослабляет ишемически-реперфузионное повреждение путем подавления CD36-опосредованного накопления липидов в ДК [13]. При этом показано, что блокада HIF-2 α в ДК приводит к гиперактивации естественных киллерных клеток. Дефицит HIF-2 α в ДК вызывает выработку интерферона гамма (IFN- γ) и интерлейкина-4 (IL-4) в естественных киллерных клетках (ЕКК) наряду с активацией синтеза хемокинов.

Структурно молекулы HIF-1 и HIF-2 подобны друг другу и состоят из гетеродимеров и субъединиц α и β . Гипоксия индуцирует выработку α -субъединиц HIFs. В ядре конститутивно экспрессируются их β -субъединицы (ядерные транслокаторы рецептора арилуглеводородов). Базовые спираль-петля-спираль (bHLH), которые облегчают гетеродимеризацию, а также связывание этих молекул с ДНК, расположены на аминоконце как α -, так и β -субъединиц [14]. Два домена трансактивации (TAD), т. е. N-terminal transactivation domain – N-TAD и C-terminal transactivation domain – C-TAD, и домен кислородозависимой дегградации (oxygen-dependent degradation domain – ODDD) образуют карбокси-концевой мотив HIF-1/2 α , который контролирует как транскрипционную активность, так и стабильность белков, соответственно [14]. Наибольшие отличия в структуре молекул HIF-1 от HIF-2 обнаружены именно в этих транскрипционных доменах. Так, в домене N-TAD HIF-1 α и HIF-2 α имеют

только 48 % идентичности их аминокислотных последовательностей [15]. Предполагают, что эти различия имеют большое значение, определяя особенности действия этих факторов транскрипции.

Влияние гипоксии на В-клетки. Факторы, индуцируемые гипоксией, требуются для В-клеток, находящихся в различных стадиях развития. К настоящему времени накопленные факты показывают необходимость HIFs для выживания, дифференцировки и пролиферации данных клеток [16]. Вместе с тем установлено, что активность HIF-1 α выше в рго-В- и рге-В-клетках костного мозга и ниже в незрелых В-клетках [14]. Активность данного фактора обуславливает изменение уровня иммуноглобулинов, влияет на переключение синтезируемых классов и субклассов Ig. Так, связывание HIF-1 α с промотором гена IL-10 увеличивает секрецию IL-10 в В-клетках, действует на В-клетки, влияя на их дифференцировку, что приводит к снижению секреции IgM [17].

Выключение HIF-1 α в В-клетках нарушает функцию их в герминативных центрах, а это приводит к дефектной рекомбинации классов иммуноглобулинов и нарушает образование плазматических клеток, вырабатывающих антитела высокой аффинности [18].

Кроме того, рядом экспериментальных данных доказано, что гипоксия оказывает влияние на продукцию многих цитокинов (таких как IL-2, IL-4, IL-10 и IFN- γ) и может косвенно регулировать функцию В-клеток. Блокада HIF-1 α в CD4 $^+$ Т-клетках уменьшает как уровни антиген-специфических герминальных В-клеток, так и уровень антиген-специфических антител после иммунизации овальбумином [19].

Влияние гипоксии на Т-регуляторные клетки (Treg) и Т-хелперы 17 (Th17). Изучение механизмов иммуносупрессии в областях тканей, имеющих гипоксию различной степени интенсивности, показало выраженные различия активности иммунного ответа в них [20]. Так, по данным S. Suthen, C.-J. Lim, P. H. D. Nguyen и соавторов [20], наряду с повышением регуляторных Т-клеток в тканях, имеющих высокие уровни гипоксии, было обнаружено увеличение субпопуляций макрофагов второго типа и несущих DR-изотип (HLA-DR lo) дендритных клеток второго типа. Данные субпопуляции клеток характеризует супрессорная направленность иммунного ответа. С другой стороны, избытие активированных гранзим B hi PD-1 lo CD8 $^+$ Т-клеток в областях опухоли с низкой выраженностью гипоксии отражало более активный иммунный ответ по сравнению с регионами, имеющими большую кислородную недостаточность [20]. Данными авторами показано, что в микроокружении с высокой гипоксией активация генов хемокинов, таких как CCL20 (C-C-Chemokine Ligand 20) и CXCL5 (C-X-C-Chemokine Ligand 5), была связана с увеличением количества как Т-регуляторных, так и HLA-DR lo дендритных клеток 2 типа. S. Suthen, C.-J. Lim, P. H. D. Nguyen и соавторы (2022) считают, что зарегистрированное взаимодействие между Т-регуляторными и вышеуказанными ДК при гипоксии приводит к потере презентации антигена [20]. Результаты других авторов показывают, что во время амебной инфекции HIF-1 α может обуславливать индукцию в печени субпопуляций Th17, Treg and B i Treg [21].

Интересно, что мыши с экспериментально вызванным колитом и нокаутом по HIF-1 α демонстрируют более низкий процент Treg, чем контрольные мыши [22]. Эти мыши, у которых не вырабатывается индуцированный гипоксией фактор-1, демонстрируют более серьезные симптомы воспаления и продуцируют большее количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-23. Поэтому авторы предполагают, что эти цитокины ингибируют дифференцировку Т-регуляторных лимфоцитов.

Согласуются с этими данными и результаты исследований, свидетельствующие о том, что индуцированное IL-1 β повышение экспрессии HIF-1 α ингибирует дифференцировку Т-регуляторных клеток при действии воспалительных стимулов [23]. В пользу того, что индуцированный гипоксией HIF-1 α увеличивает синтез IL-17, говорят многие авторы [24, 25]. Согласно с вышеуказанными исследованиями и данные о том, что лечение метформином и эпигаллокатехином-3-галатом, блокирующее сигналы mTOR (мишень рапамицина), ингибирует экспрессию HIF-1 α и дифференциацию Т-хелперов 17. Кроме того, микроРНК-210, снижая транскрипцию HIF-1 α , существенно понижает уровень Th17 [24].

Вместе с тем нельзя не упомянуть отдельные работы, в которых отмечено, что в определенных условиях HIF-1 может также противодействовать дифференцировке клеток в Th17. Так, установлено, что индуцируемая Т-клетками синтаза оксида азота (iNOS), хорошо известный ген-мишень HIF-1, подавляет активацию промотора IL-17 Т-клеток *in vitro* за счет нитрования остатков тирозина (в частности, Tyr346 и Tyr359) в ROR γ t, что приводит к нарушению дифференцировки и пролиферации клеток Th17 [26]. При рассмотрении вопросов регуляции иммунитета в условиях гипоксии также нужно учесть, что влияние ее на дифференцировку лимфоцитов не ограничивается только индуцируемым гипоксией фактором 1 α .

В последние годы накапливаются данные о существенном влиянии на данные процессы HIF-2 α . Показано, что оба транскрипционных фактора регулируют клеточный ответ на гипоксию [9]. Авторы показывают, что развитие клеток Treg является нормальным у мышей с Foxp3-специфическим нокаутом (КО) HIF-1 α или HIF-2 α . Однако Treg-клетки HIF-2 α -КО (но не HIF-1 α -КО) функционально дефектны в отношении подавления колита, индуцированного эффекторными Т-клетками, и ингибирования гиперчувствительности дыхательных путей. В этой работе также показано, что клетки HIF-2 α -КО Treg имеют усиленное перепрограммирование в клетки, секретирующие IL-17. Авторы указывают на перекрестные помехи между действием HIF-2 α и HIF-1 α , а также на то, что HIF-2 α подавляет экспрессию HIF-1 α . Имеются данные о том, что HIF-1 α может активироваться в клетках HIF-2 α -КО Treg, и дальнейшая делеция HIF-1 α восстанавливает ингибирующую функцию клеток HIF-2 α -КО Treg [24].

Вместе с тем нельзя не упомянуть отдельные работы, в которых отмечено, что в определенных условиях HIF-1 может также противодействовать дифференцировке клеток в Th17. Так, установлено, что индуцируемая T-клетками синтаза оксида азота (iNOS), хорошо известный ген-мишень HIF-1, подавляет активацию промотора IL-17 T-клеток *in vitro* за счет нитрования остатков тирозина (в частности, Tyr346 и Tyr359) в ROR γ t, что приводит к нарушению дифференцировки и пролиферации клеток Th17 [26]. При рассмотрении вопросов регуляции иммунитета в условиях гипоксии также нужно учесть, что влияние ее на дифференцировку лимфоцитов не ограничивается только индуцируемым гипоксией фактором 1 α .

В последние годы накапливаются данные о существенном влиянии на данные процессы HIF-2 α . Показано, что оба транскрипционных фактора регулируют клеточный ответ на гипоксию [9]. Авторы показывают, что развитие клеток Treg является нормальным у мышей с Foxp3-специфическим нокаутом (KO) HIF-1 α или HIF-2 α . Однако Treg-клетки HIF-2 α -KO (но не HIF-1 α -KO) функционально дефектны в отношении подавления колита, индуцированного эффекторными T-клетками, и ингибирования гиперчувствительности дыхательных путей. В этой работе также показано, что клетки HIF-2 α -KO Treg имеют усиленное перепрограммирование в клетки, секретирующие IL-17. Авторы указывают на перекрестные помехи между действием HIF-2 α и HIF-1 α , а также на то, что HIF-2 α подавляет экспрессию HIF-1 α . Имеются данные о том, что HIF-1 α может активироваться в клетках HIF-2 α -KO Treg, и дальнейшая делеция HIF-1 α восстанавливает ингибирующую функцию клеток HIF-2 α -KO Treg [9].

Влияние на Т-хелперы 1 типа (Th1). Исследование влияния гипоксии на Т-хелперы 1 типа (Th1) показали, что данные клетки теряют способность продуцировать IFN- γ при культивировании в условиях гипоксии [24]. При этом результаты данной работы указывают на важную роль в обеспечении этого процесса IL-10. Об этом свидетельствует, с одной стороны, повышенная экспрессия IL-10 при низких уровнях O $_2$ и, с другой стороны, неизменная продукция в условиях гипоксии интерферона гамма (IFN- γ) Т-хелперами 1 типа при наличии у них дефицита выработки IL-10. При этом гипоксия обуславливает фосфорилирование белка, преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription 3 – STAT3), что приводит к усилению транскрипции HIF-1 α , а это, в свою очередь, может ингибировать транскрипцию супрессора цитокиновой сигнализации 3. Эта петля положительной обратной связи усиливает активацию STAT3 и стимулирует продукцию IL-17. Вышеуказанная связь также участвует и в подавлении продукции Th1 типа [24]. Кроме того, подавление развития IFN- γ -продуцирующих Т-хелперов 1 происходит через ингибицию HIF экспрессии STAT-4. Известно, что в присутствии IL-12 Т-клетки дифференцируются в продуцирующие IFN- γ Th1 мононуклеары посредством пути, обеспечиваемого преобразователем сигнала и активатором транскрипции 4 [25].

Немаловажным является также следующий факт: не обладающие рецепторами к HIF-1 α Th1 нечувствительны к гипоксии, что подчеркивает критическую роль HIF-1 α в данных процессах [24]. Вышеуказанные данные согласуются с выводами других исследователей, указывающих на возможность ингибиции функции данного класса хелперов посредством стимуляции продукции IL-10 несколькими механизмами как через STAT-4, так и STAT-3 [26]. Недавние данные показывают, что снижение уровня O $_2$ во время повторной стимуляции *in vitro* инфильтрирующей опухоль CD8 $^+$ Т-клеток снижает пролиферацию и индуцирует секрецию IL-10 дозозависимым образом, подтверждая роль данного цитокина в этих процессах [30]. Снижение уровня продуцирования IFN- γ в условиях гипоксии получено в ряде других исследований [31–33]. При этом подчеркивается необходимость дальнейшего изучения механизмов регулирования Th1.

Влияние на Т-хелперы 2 типа (Th2). Необходимо указать на существенное действие уровня O $_2$ на различные клетки естественного и приобретенного иммунитета, включая Th2, обуславливающие развитие аллергических заболеваний. Имеются работы, в которых утверждается, что гипоксия и фактор, индуцированный гипоксией, -1 α , влияют на дегрануляцию базофилов [34]. В то же время данные этой работы свидетельствуют о том, что HIF-1 α поддерживает продукцию IL-4. М. Yang и соавторы (2015) были получены аналогичные результаты, подтверждающие, что гипоксия способствует поляризации Th2-клеток и повышенной выработке IL-4 [35]. Очень важными являются результаты, свидетельствующие о том, что транскрипционный фактор HIF-1 α экспрессируется и накапливается в базофилах человека в ответ на IgE-зависимую их стимуляцию [34]. С вышеуказанными результатами также согласовываются экспериментально полученные другой группой исследователей данные о том, что у мышей с HIF-1 α -дендритными клетками секреция цитокинов Th2, таких как IL-5, IL-10 и IL-13, снижается [36]. При этом у мышей

HIF-1 α -/-, подвергшихся воздействию кобальта, уровни IgE, лейкотриена C4, эозинофильного катионного белка (ECP) в жидкости альвеолярного лаважа и легочной ткани также понижаются. Использование антрахинона и бензальдегида – ингибиторов HIF-1 α – также подавляет дифференцировку Th2 и экспрессию IL-4, IL-13.

Гипоксия обуславливает существенное влияние и на другие клетки, участвующие в аллергических реакциях, действуя на их развитие, активацию и функции. Это относится и к тучным клеткам, реакции их на антигенные стимулы и высвобождение медиаторов. Так, посредством пути, который реализуется через индуцированный гипоксией транскрипционный фактор HIF-1 α , активирующийся фосфатидилинозитол-3-киназой, может вызываться воспаление в бронхах при респираторных аллергических заболеваниях. Ингибитор вышеуказанного фактора улучшает течение аллергических заболеваний, супрессируя эндотелиальный фактор роста сосудов [37]. Данный фактор является одним из генов-мишеней HIF-1 α и вызывает стимуляцию

воспаления, ремоделирование дыхательных путей и дисрегуляцию при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Блокатор HIF-1 α 2-метоксиэстрадиол (2-ME) показал ингибирующее действие на симптомы при изучении модели аллергического ринита. При этом 2-ME ингибировал высвобождение цитокинов Th2, синтез общих и овалбумин-специфических IgE антител, подавление миграции эффекторных клеток в слизистую оболочку носа и снижение экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, исследование пациентов, страдающих аллергическим ринитом, показало повышение уровней экспрессии HIF-1 α и VEGF в слизистой оболочке носа у пациентов, страдающих аллергическим ринитом [38]. Авторы делают вывод о том, что HIF-1 α (?) играет важную роль в патогенезе данного заболевания и может рассматриваться как молекула-мишень для оптимизации схемы лечения этой болезни.

Влияние гипоксии связывается с увеличением степени тяжести бронхиальной астмы. Одним из путей, усугубляющих развитие астмы, является дисфункция метаболизма липидов и активация оси YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2, способствующая дифференцировке клеток Th17 [39]. Ингибитор HIF-1 α уровня посредством восстановления экспрессии негативного регулятора пропил-гидролазы-2 улучшает течение бронхиальной астмы. Делеция HIF-1 α в миелоидных клетках при овалбумин-индуцированной (OVA) астме также уменьшает инфильтрацию эозинофилов, гиперплазию бокаловидных клеток и уровни цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 в легких. Ингибирование HIF-1 α во время индукции астмы уменьшает эозинофилию в бронхоальвеолярном лаваже, легочной паренхиме и крови, а также общее воспаление в легких, уровни IL-5 и OVA-специфического IgE в сыворотке. Делеция HIF-1 α у эозинофилов снижает их хемотаксис, тогда как делеция изоформы HIF-2 α приводила к усилению хемотаксиса. Эта работа демонстрирует, что HIF-1 α в миелоидных клетках играет важную роль в патогенезе астмы [40].

Заключение. Анализ литературы показал, что гипоксия оказывает существенное влияние на регуляцию иммунного ответа, которое опосредуется семейством факторов, индуцируемых гипоксией. Среди них наиболее изученным является HIF-1 α . Действие факторов осуществляется реализацией различных механизмов. При этом влияние индуцированных гипоксией факторов зарегистрировано при анализе функции всех клеток как естественного, так и приобретенного иммунитета. На результат взаимодействия факторов, индуцированных гипоксией и клеток, которые участвуют и обеспечивают иммунный ответ, могут влиять, как указано ранее в статье, различные условия, в том числе наличие рецепторов к HIFs, блокада их. Гипоксия, как показано в работе, обеспечивает изменение синтеза ряда цитокинов, которые вырабатываются клетками (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10 и др.). С другой стороны, показана важность секреции цитокинов, например IL-10, для реализации эффектов гипоксии.

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.

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. Cassavaugh J., Lounsbury K. M. Hypoxia-mediated biological control // Journal of Cellular Biochemistry. 2011. Vol. 112, no. 3. P. 735–744. doi: 10.1002/jcb.22956.

2. Игнатенко Г. А., Дубовая А. В., Науменко Ю. В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022. Т. 67, № 6. С. 46–53.
3. Rhim T., Lee D. Y., Lee M. Hypoxia as a target for tissue specific gene therapy // *Journal of Controlled Release*. 2013. Vol. 172, no. 2. P. 484–494. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.021.
4. Doutreleau S. Physiological and pathological responses to altitude // *Revue-des-Maladies-Respiratoires*. 2021. Vol. 38, no. 10. P. 1013–1024. doi: 10.1016/j.rmr.2020.12.007.
5. Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Гавриляк В. Г., Чеботарева Е. Н., Дзюбан А. С., Паниева Н. Ю., Паниев Д. С. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией // *Университетская клиника*. 2019. № 1 (30). С. 5–10.
6. Игнатенко Г. А., Денисова Е. М., Сергиенко Н. В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021. Т. 6, № 4. С. 73–80.
7. Игнатенко Г. А., Майлян Э. А., Игнатенко Т. С., Капанадзе Г. Д. Влияние гипокситерапии на содержание аутоантител к антигенам щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022. Т. 27, № 3. С. 46–51.
8. Choudhry H., Harris A. L. Advances in Hypoxia Inducible Factor Biology // *Cell Metabolism*. 2018. Vol. 27, no. 2. P. 281–298. doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.005.
9. Hsu T.-S., Lin Y.-L., Wang Yu-An, Mo S.-T., Chi Po-Yu, Lai A. C.-Y., Pan H.-Y., Chang Ya-J., Lai M.-Z. HIF-2 α is indispensable for regulatory T cell function // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11, no. 1. P. 5005. doi: 10.1038/s41467-020-18731-y.
10. Wu D., Xu J., Jiao W., Liu L., Yu J., Zhang M., Chen G. Suppression of Macrophage Activation by Sodium Danshensu via HIF-1 α /STAT3 / NLRP3 Pathway Ameliorated Collagen-Induced Arthritis in Mice // *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 4. P. 551. doi: 10.3390/molecules28041551.
11. Li Y., Zhang M.-Z., Zhang S.-J., Sun X., Zhou C., Li J., Liu J., Feng J., Lu S.-Y., Pei-Jun L., Wang Ji-C. HIF-1 α inhibitor YC-1 suppresses triple-negative breast cancer growth and angiogenesis by targeting PIGF/VEGFR1-induced macrophage polarization // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 161. P. 114423. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114423.
12. Mancino A., Schioppa T., Larghi P., Pasqualini F., Nebuloni M., Chen I.-H., Sozzani S., Austyn J. M., Mantovani A., Sica A. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions // *Blood*. 2008. No. 112. P. 3723–3734.
13. Qu J., Li D., Jin J., Sun N., Wu J., Yang C., Wu L., Zhuang S., Wu H., Chen R., Ren Y., Zhong C., Ying L., Zhang Y., Yuan X., Zhang M. Hypoxia-Inducible Factor 2 α Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing CD36-Mediated Lipid Accumulation in Dendritic Cells in a Mouse Model // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023. Vol. 34, no. 1. P. 73–87. doi: 10.1681/ASN.000000000000027.114423.
14. Wang G. L., Jiang B. H., Rue E. A., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1995. Vol. 92, no. 12. P. 5510–5514. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510.114423.
15. Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? // *Vascular Pharmacology*. 2012. Vol. 56, no. 5–6. P. 245–251. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.006.
16. Burrows N., Bashford-Rogers R. J. M., Bhute V. J., Peñalver A., Ferdinand J. R., Stewart B. J., Smith J. E. G., Deobagkar-Lele M., Giudice G., Connor T. M., Inaba A., Bergamaschi L., Smith S., Tran M. G. B., Petsalaki E., Lyons P. A., Espeli M., Huntly B. J. P., Smith K. G. C., Cornall R. J., Clatworthy M. R., Maxwell P. H. Dynamic regulation of hypoxia-inducible factor-1 α activity is essential for normal B cell development // *Nature Immunology*. 2020. Vol. 21, no. 11. P. 1408–1420. doi: 10.1038/s41590-020-0772-8.
17. Cho S. H., Raybuck A. L., Stengel K., Wei M., Beck T. C., Volanakis E., Thomas J. W., Hiebert S., Haase V. H., Boothby M. R. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system // *Nature*. 2016. Vol. 537, no. 7619. P. 234–238. doi: 10.1038/nature19334.
18. Li L., Feng C., Qin J., Li D., Liu M., Han S., Zheng B. Regulation of humoral immune response by HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming of the germinal center reaction // *Cell Immunology*. 2021. Vol. 367, no. 104409. P. 1–14. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104409.17.
19. Cho H. S., Raybuck A. L., Blagih J., Kemboi E., Haase V. H., Jones R. G., Boothby M. R. Hypoxia-inducible factors in CD4⁺ T cells promote metabolism, switch cytokine secretion, and T cell help in humoral immunity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019. Vol. 116. P. 8975–8984. doi: 10.1073/pnas.1811702116.
20. Suthen S., Lim C.-J., Nguyen P. H. D., Dutertre C.-A., Lai H. L. H., Wasser M., Chua C., Lim T. K. H., Leow W. O., Loh T. J., Wan W. K., Pang Y. H., Soon G., Cheow P. C., Kam J. H., Iyer S., Kow A., Tam W. L., Shuen T. W. H., Toh H. C., Dan Y. Y., Bonney G. K., Chan C. Y., Chung A., Goh B. K. P., Zhai W., Ginhoux F., Chow P. K. H., Albani S., Chew V. Hypoxia-driven immunosuppression by Treg and type-2 conventional dendritic cells in HCC // *Hepatology*. 2022. Vol. 76, no. 5. P. 1329–1344. doi: 10.1002/hep.32419.
21. Groneberg M., Hoenow S., Marggraff C., Fehling H., Metwally N. G., Hansen C., Bruchhaus I., Tiegs G., Sellau J., Lotter H. HIF-1 α modulates sex-specific Th17/Treg responses during hepatic amoebiasis // *Journal of Hepatology*. 2022. Vol. 76, no. 1. P. 160–173. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.020.

22. Flück K., Breves G., Fandrey J., Winning S. Hypoxia-inducible factor 1 in dendritic cells is crucial for the activation of protective regulatory T cells in murine colitis // *Mucosal Immunology*. 2016. Vol. 9, no. 2. P. 379–390. doi: 10.1038/mi.2015.67.
23. Feldhoff L. M., Rueda C. M., Moreno-Fernandez M. E., Sauer J., Jackson C. M., Chougnet C. A., Rupp J. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3+ T-cells // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 465. doi: 10.1038/s41598-017-00508-x.
24. Wang H., Flach H., Onizawa M., Wei L., McManus M. T., Weiss A. Negative regulation of Hif1 α expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210 // *Nature Immunology*. 2014. Vol. 15, no. 4. P. 393–401. doi: 10.1038/ni.2846.
25. Talreja J., Talwar H., Bauerfeld C., Grossman L. I., Zhang K., Tranchida P., Samavati L. HIF-1 α regulates IL-1 β and IL-17 in sarcoidosis // *Elife*. 2019. No. 8. P.e44519. doi: 10.7554/eLife.44519.
26. Jianjun Y., Zhang R., Lu G., Shen Y., Peng L., Zhu C., Cui M., Wang W., Arnaboldi P., Tang M., Gupta M., Qi C.-F., Jayaraman P., Zhu H., Jiang B., Chen S.-h., He J. C., Ting A. T., Zhou M.-M., Kuchroo V. K., Morse 3rd H. C., Ozato K., Sikora A. G., Xiong H. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation // *Journal of Experimental Medicine*. 2013. Vol. 210, no. 7. P. 1447–1462. doi: 10.1084/jem.20122494.
27. Shehade H., Acolty V., Moser M., Oldenhove G. Cutting Edge: Hypoxia-Inducible Factor 1 Negatively Regulates Th1 Function // *The Journal of Immunology*. 2015. Vol. 195, no. 4. P. 1372–1376. doi: 10.4049/jimmunol.1402552.
28. Touhidul S. M. I., Won J., Khan M., Mannie M. D., Singh I. Hypoxia-inducible factor-1 drives divergent immunomodulatory functions in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Immunology*. 2021. Vol. 164, no. 1. P. 31–42. doi: 10.1111/imm.13335.
29. Yang X. O., Panopoulos A. D., Nurieva R., Chang S. H., Wang D., Watowich S. S., Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 282, no. 13. P. 9358–9363. doi: 10.1074/jbc.C600321200.
30. Vuillefroy de Silly R., Ducimetiere L., Maroun C. Y., Dietrich P. Y., M. Derouazi M., and Walker P. R. Phenotypic switch of CD8+ T-cells reactivated under hypoxia toward IL-10 secreting, poorly proliferative effector cells // *European Journal of Immunology*. 2015. Vol. 45, no. 8. P. 2263–2275. doi: 10.1002/eji.201445284.
31. Caldwell C. C., Kojima H., Lukashev D., Armstrong J., Farber M., Apasov S. G., Sitkovsky M. V. Differential effects of physiologically relevant hypoxic conditions on T-lymphocyte development and effector functions // *Journal of Immunology*. 2001. Vol. 167. P. 6140–6149.
32. Thiel M., Caldwell C. C., Kreth S., Kuboki S., Chen P., Smith P., Ohta A., Lentsch A. B., Lukashev D., Sitkovsky M. V. Targeted deletion of HIF1 α gene in T cells prevents their inhibition in hypoxic inflamed tissues and improves septic mice survival // *Public Library of Science One*. 2007. Vol. 2, iss. 9. e853. doi: 10.1371/journal.pone.0000853.
33. Higashiyama M., Hokari R., Hozumi H., Kurihara C., Ueda T., Watanabe C., Tomita K., Nakamura M., Komoto S., Okada Y. et al. HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis // *Journal of Leukocyte Biology*. 2012. Vol. 91. P. 901–909.
34. Sumbayev V. V., Nicholas S. A., Streatfield C. A., Gibbs B. F. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 HiF (1 α) in IgE-mediated primary human basophil responses // *European Journal of Immunology*. 2009. Vol. 39, no. 12. P. 3511–3519. doi: 10.1002/eji.200939370.
35. Yang M., Liu Y., Ren G., Shao Q., Gao W., Sun J., Wang H., Ji C., Li X., Zhang Y., Qu X. Increased expression of surface CD44 in hypoxia-DCs skews helper T cells toward a Th2 polarization // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 1, no. 5. P. 13674. doi: 10.1038/srep13674.
36. Niu Y., Wang J., Li Z., Yao K., Wang L., Song J. HIF1 α deficiency in dendritic cells attenuates symptoms and inflammatory indicators of allergic rhinitis in a SIRT1-dependent manner // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020. Vol. 181, no. 8. P. 585–593. doi: 10.1159/000506862.
37. Kim S. R., Lee K. S., Park H. S., Park S. J., Min K. H., Moon H., Puri K. D., Lee Y. C. HIF-1 α inhibition ameliorates an allergic airway disease via VEGF suppression in bronchial epithelium // *European Journal of Immunology*. 2010. Vol. 40, no. 10. P. 2858–2869. doi: 10.1002/eji.200939948.
38. Mo J. H., Kim J. H., Lim D. J., Kim E. H. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis // *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2014. Vol. 28, no. 2. P. e100–106. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4025.
39. Zhou J., Zhang N., Zhang W., Lu C., Xu F. The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 axis is implicated in asthma severity through the control of Th17 cell differentiation // *Cell and Bioscience*. 2021. Vol. 11, no. 1. P. 84. doi: 10.1186/s13578-021-00560-1.
40. Crotty A. L. E., Akong-Moore K., Feldstein S., Johansson P., Nguyen A., McEachern E. K., Nicatia S., Cowburn A. S., Olson J., Cho J. Y., Isaacs H. Jr., Johnson R. S., Broide D. H., Nizet V. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function // *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*. 2013. Vol. 91, no. 5. P. 637–644. doi: 10.1007/s00109-012-0986-9.

References

1. Cassavaugh J., Lounsbury K. M. Hypoxia-mediated biological control. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011; 112 (3): 735–744. doi: 10.1002/jcb.22956.

2. Ignatenko G. A., Dubovaya A. V., Naumenko Ju. V. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic in pediatric practice. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 6 (67): 46–53. (in Russ.).
3. Rhim T., Lee D. Y., Lee M. Hypoxia as a target for tissue specific gene therapy. *Journal of Controlled Release*. 2013; 172 (2): 484–494. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.021.
4. Doutreleau S. Physiological and pathological responses to altitude. *Revue-des-Maladies-Respiratoires*. 2021; 38 (10): 1013–1024. doi: 10.1016/j.rmr.2020.12.007.
5. Ignatenko G. A., Mukhin I. V., Gavrilyak V. G., Chebotareva E. N., Dzyuban A. S., Panieva N. Yu., Paniev D. S. Hypoxia Hyperoxithery in the treatment of patients with comorbid cardiac pathology. *Universitetskaya klinika = University Clinic*. 2019; 1 (30): 5–10. (in Russ.).
6. Ignatenko G. A., Denisova E. M., Sergienko N. V. Hypoxiterapy as prospective method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii = Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2021; 4 (6): 73–80. (in Russ.).
7. Ignatenko G. A., Maylyan E.A., Ignatenko T. S., Kapanadze G. D. The influence of hypoxithery on the content of autoantibodies to thyroid antigens in women with autoimmune thyroiditis. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'I = Medical and Social Problems of Family*. 2022; 3 (27): 46–51. (in Russ.).
8. Choudhry H., Harris A. L. Advances in Hypoxia Inducible Factor Biology. *Cell Metabolism*. 2018; 27 (2): 281–298. doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.005.
9. Hsu T.-S., Lin Y.-L., Wang Yu-An, Mo S.-T., Chi Po-Yu, Lai A. C.-Y., Pan H.-Y., Chang Ya-J., Lai M.-Z. HIF-2 α is indispensable for regulatory T cell function. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 5005. doi: 10.1038/s41467-020-18731-y.
10. Wu D., Xu J., Jiao W., Liu L., Yu J., Zhang M., Chen G. Suppression of Macrophage Activation by Sodium Danshensu via HIF-1 α /STAT3/NLRP3 Pathway Ameliorated Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Molecules*. 2023; 28 (4): 551. doi: 10.3390/molecules28041551.
11. Li Y., Zhang M.-Z., Zhang S.-J., Sun X., Zhou C., Li J., Liu J., Feng J., Lu S.-Y., Pei-Jun L., Wang Ji-C. HIF-1 α inhibitor YC-1 suppresses triple-negative breast cancer growth and angiogenesis by targeting PIGF/VEGFR1-induced macrophage polarization. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023; 161: 114423. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114423.
12. Mancino A., Schioppa T., Larghi P., Pasqualini F., Nebuloni M., Chen I.-H., Sozzani S., Austyn J. M., Mantovani A., Sica A. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions. *Blood*. 2008; 112: 3723–3734.
13. Qu J., Li D., Jin J., Sun N., Wu J., Yang C., Wu L., Zhuang S., Wu H., Chen R., Ren Y., Zhong C., Ying L., Zhang Y., Yuan X., Zhang M. Hypoxia-Inducible Factor 2 α Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing CD36-Mediated Lipid Accumulation in Dendritic Cells in a Mouse Model. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023; 34 (1): 73–87. doi: 10.1681/ASN.0000000000000027.114423.
14. Wang G. L., Jiang B. H., Rue E. A., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1995; 92 (12): 5510–5514. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510.114423.
15. Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? *Vascular Pharmacology*. 2012; 56 (5–6): 245–251. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.006.
16. Burrows N., Bashford-Rogers R. J. M., Bhute V. J., Peñalver A., Ferdinand J. R., Stewart B. J., Smith J. E. G., Deobagkar-Lele M., Giudice G., Connor T. M., Inaba A., Bergamaschi L., Smith S., Tran M. G. B., Petsalaki E., Lyons P. A., Espeli M., Huntly B. J. P., Smith K. G. C., Cornall R. J., Clatworthy M. R., Maxwell P. H. Dynamic regulation of hypoxia-inducible factor-1 α activity is essential for normal B cell development. *Nature Immunology*. 2020; 21 (11): 1408–1420. doi: 10.1038/s41590-020-0772-8.
17. Cho S. H., Raybuck A. L., Stengel K., Wei M., Beck T. C., Volanakis E., Thomas J. W., Hiebert S., Haase V. H., Boothby M. R. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system. *Nature*. 2016; 537 (7619): 234–238. doi: 10.1038/nature19334.
18. Li L., Feng C., Qin J., Li D., Liu M., Han S., Zheng B. Regulation of humoral immune response by HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming of the germinal center reaction. *Cell Immunology*. 2021; 367 (104409): 1–14. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104409.17.
19. Cho H. S., Raybuck A. L., Blagih J., Kemboi E., Haase V. H., Jones R. G., Boothby M. R. Hypoxia-inducible factors in CD4⁺ T-cells promote metabolism, switch cytokine secretion, and T cell help in humoral immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116: 8975–8984. doi: 10.1073/pnas.1811702116.
20. Suthen S., Lim C.-J., Nguyen P. H. D., Dutertre C.-A., Lai H. L. H., Wasser M., Chua C., Lim T. K. H., Leow W. O., Loh T. J., Wan W. K., Pang Y. H., Soon G., Cheow P. C., Kam J. H., Iyer S., Kow A., Tam W. L., Shuen T. W. H., Toh H. C., Dan Y. Y., Bonney G. K., Chan C. Y., Chung A., Goh B. K. P., Zhai W., Ginhoux F., Chow P. K. H., Albani S., Chew V. Hypoxia-driven immunosuppression by Treg and type-2 conventional dendritic cells in HCC. *Hepatology*. 2022; 76 (5): 1329–1344. doi: 10.1002/hep.32419.
21. Groneberg M., Hoenow S., Marggraff C., Fehling H., Metwally N. G., Hansen C., Bruchhaus I., Tiegs G., Sellau J., Lotter H. HIF-1 α modulates sex-specific Th17/Treg responses during hepatic amoebiasis. *Journal of Hepatology*. 2022; 76 (1): 160–173. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.020.

22. Flück K., Breves G., Fandrey J., Winning S. Hypoxia-inducible factor 1 in dendritic cells is crucial for the activation of protective regulatory T cells in murine colitis. *Mucosal Immunology*. 2016; 9 (2): 379–390. doi: 10.1038/mi.2015.67.
23. Feldhoff L. M., Rueda C. M., Moreno-Fernandez M. E., Sauer J., Jackson C. M., Chougnet C. A., Rupp J. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3⁺ T cells. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 465. doi: 10.1038/s41598-017-00508-x.
24. Wang H., Flach H., Onizawa M., Wei L., McManus M. T., Weiss A. Negative regulation of Hif1 α expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nature Immunology*. 2014; 15 (4): 393–401. doi: 10.1038/ni.2846.
25. Talreja J., Talwar H., Bauerfeld C., Grossman L. I., Zhang K., Tranchida P., Samavati L. HIF-1 α regulates IL-1 β and IL-17 in sarcoidosis. *Elife*. 2019; 8: e44519. doi: 10.7554/eLife.44519.
26. Jianjun Y., Zhang R., Lu G., Shen Y., Peng L., Zhu C., Cui M., Wang W., Arnaboldi P., Tang M., Gupta M., Qi C.-F., Jayaraman P., Zhu H., Jiang B., Chen S.-h., He J. C., Ting A. T., Zhou M.-M., Kuchroo V. K., Morse 3rd H. C., Ozato K., Sikora A. G., Xiong H. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation. *Journal of Experimental Medicine*. 2013; 210 (7): 1447–1462. doi: 10.1084/jem.20122494.
27. Shehade H., Acolty V., Moser M., Oldenhove G. Cutting Edge: Hypoxia-Inducible Factor 1 Negatively Regulates Th1 Function. *Journal of Immunology*. 2015; 195 (4): 1372–1376. doi: 10.4049/jimmunol.1402552.
28. Touhidul S. M. I., Won J., Khan M., Mannie M. D., Singh I. Hypoxia-inducible factor-1 drives divergent immunomodulatory functions in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Immunology*. 2021; 164 (1): 31–42. doi: 10.1111/imm.13335.
29. Yang X. O., Panopoulos A. D., Nurieva R., Chang S. H., Wang D., Watowich S. S., Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282 (13): 9358–9363. doi: 10.1074/jbc.C600321200.
30. Vuillefroy de Silly R., Ducimetiere L., Maroun C. Y., Dietrich P. Y., M. Derouazi M., Walker P. R. Phenotypic switch of CD8⁺ T cells reactivated under hypoxia toward IL-10 secreting, poorly proliferative effector cells. *European Journal of Immunology*. 2015; 45 (8): 2263–2275. doi: 10.1002/eji.201445284.
31. Caldwell C. C., Kojima H., Lukashev D., Armstrong J., Farber M., Apasov S. G., Sitkovsky M. V. Differential effects of physiologically relevant hypoxic conditions on T lymphocyte development and effector functions. *Journal of Immunology*. 2001; 167: 6140–6149.
32. Thiel M., Caldwell C. C., Kreth S., Kuboki S., Chen P., Smith P., Ohta A., Lentsch A. B., Lukashev D., Sitkovsky M. V. Targeted deletion of HIF1 α gene in T cells prevents their inhibition in hypoxic inflamed tissues and improves septic mice survival. *Public Library of Science One*. 2007; 2 (9): e853. doi: 10.1371/journal.pone.0000853.
33. Higashiyama M., Hokari R., Hozumi H., Kurihara C., Ueda T., Watanabe C., Tomita K., Nakamura M., Komoto S., Okada Y. et al. HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2012; 91: 901–909.
34. Sumbayev V. V., Nicholas S. A., Streatfield C. A., Gibbs B. F. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 HIF (1 α) in IgE-mediated primary human basophil responses. *European Journal of Immunology*. 2009; 39 (12): 3511–3519. doi: 10.1002/eji.200939370.
35. Yang M., Liu Y., Ren G., Shao Q., Gao W., Sun J., Wang H., Ji C., Li X., Zhang Y., Qu X. Increased expression of surface CD44 in hypoxia-DCs skews helper T cells toward a Th2 polarization. *Scientific Reports*. 2015; 1 (5): 13674. doi: 10.1038/srep13674.
36. Niu Y., Wang J., Li Z., Yao K., Wang L., Song J. HIF1 α deficiency in dendritic cells attenuates symptoms and inflammatory indicators of allergic rhinitis in a SIRT1-dependent manner. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020; 181 (8): 585–593. doi: 10.1159/000506862.
37. Kim S. R., Lee K. S., Park H. S., Park S. J., Min K. H., Moon H., Puri K. D., Lee Y. C. HIF-1 α inhibition ameliorates an allergic airway disease via VEGF suppression in bronchial epithelium. *European Journal of Immunology*. 2010; 40 (10): 2858–2869. doi: 10.1002/eji.200939948.
38. Mo J. H., Kim J. H., Lim D. J., Kim E. H. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2014; 28 (2): e100–106. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4025.
39. Zhou J., Zhang N., Zhang W., Lu C., Xu F. The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 axis is implicated in asthma severity through the control of Th17 cell differentiation. *Cell and Bioscience*. 2021; 11 (1): 84. doi: 10.1186/s13578-021-00560-1.
40. Crotty A. L. E., Akong-Moore K., Feldstein S., Johansson P., Nguyen A., McEachern E. K., Nicatia S., Cowburn A. S., Olson J., Cho J. Y., Isaacs H. Jr., Johnson R. S., Broide D. H., Nizet V. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*. 2013; 91 (5): 637–644. doi: 10.1007/s00109-012-0986-9.

Информация об авторах

Г. А. Игнатенко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ректор, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: gai-1959@mail.ru.

А. С. Прилуцкий, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: aspr@mail.ru.

Н. Н. Бондаренко, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии имени академика В. Н. Казакова, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: nanibo50@mail.ru.

О. А. Прилуцкая, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 4, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: set1999@mail.ru.

А. В. Дубовая, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 3, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: dubovaya_anna@mail.ru.

В. А. Толстой, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: tolstoy_vitaliy@mail.ru.

А. А. Калуга, ассистент кафедры терапии, факультет интернатуры и последиplomного образования имени профессора А. И. Дядька, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия, e-mail: fpodnmu@yandex.ru.

Information about the authors

G. A. Ignatenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Rector, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: gai-1959@mail.ru.

A. S. Prilutskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: aspr@mail.ru.

N. N. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: nanibo50@mail.ru.

O. A. Prilutskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: set1999@mail.ru.

A. V. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: dubovaya_anna@mail.ru.

V. A. Tolstoy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: tolstoy_vitaliy@mail.ru.

A. A. Kaluga, Assistant, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, e-mail: fpodnmu@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 05.05.2023; одобрена после рецензирования 08.05.2024; принята к публикации 13.05.2024.

The article was submitted 05.05.2023; approved after reviewing 08.05.2024; accepted for publication 13.05.2024.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 618.231

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-37-42

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

**Лариса Сергеевна Фаткуллина¹, Ильдар Фаридович Фаткуллин¹,
Сергей Александрович Князев^{2,3}, Милена Андреевна Мулендеева¹**

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³Городская клиническая больница имени Е. О. Мухина, Москва, Россия

Аннотация. Преждевременные роды и рождение детей раньше срока являются одной из главных причин младенческой смертности. Приведен обзор литературы, рассматривающий научные исследования, мета-анализы и систематические обзоры, которые связаны с преждевременными родами в период с 34 до 36⁺⁶ недель беременности. Источники последних лет еще раз подтверждают, что понимание факторов риска, прогноза и эффективных стратегий управления является важным ресурсом для предотвращения преждевременных родов и улучшения результатов беременности.

Ключевые слова: поздние преждевременные роды, факторы риска, прогнозирование, стратегии управления

Для цитирования: Фаткуллина Л. С., Фаткуллин И. Ф., Князев С. А., Мулендеева М. А. Прогнозирование поздних преждевременных родов // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 37–42. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-37-42.

SCIENTIFIC REVIEW

Review article

PREDICTION OF LATE PREMATURE BIRTH

**Larisa S. Fatkullina¹, Il'dar F. Fatkullin¹,
Sergey A. Knyazev^{2,3}, Milena A. Mulendeeva¹**

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital named after E. O. Mukhin, Moscow, Russia

Abstract. Premature birth and premature birth are among the main causes of infant mortality. This article provides an overview of the literature, including scientific studies, meta-analyses and systematic reviews related to preterm birth in the period from 34 to 36 weeks of pregnancy. According to the results of the study, sources in recent years have once again confirmed that understanding risk factors, prognosis and effective management strategies is an important resource for preventing premature birth and improving pregnancy outcomes.

Keywords: late premature birth, 34 to 36 weeks of pregnancy, risk factors, forecasting, management strategies

For citation: Fatkullina L. S., Fatkullin I. F., Knyazev S. A., Mulendeeva M. A. Prediction of late premature birth. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 37–42. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-37-42. (In Russ.).

Преждевременные роды (ПР) определяют как роды, происходящие до полных 37 недель беременности. Несмотря на то, что ПР на сроке с 34 до 36⁺⁶ недель беременности можно назвать почти «срочными», они представляют определенную угрозу здоровью и благополучию как матери, так и ребенка. Необходимо понимать факторы риска, прогноз и эффективные стратегии управления для своевременного предупреждения преждевременных родов и улучшения исходов беременности.

По данным Росстата за 2020 г., 59,9 тыс. из 1 335,4 тыс. беременностей закончились преждевременными родами, 84,1 тыс. из 433,5 тыс. детей, родившихся живыми, были недоношенными [1]. ПР – это проблема, которая может возникнуть спонтанно, в то же время она обусловлена индукцией родов в связи с рисками возникновения осложнений для матери и плода (преэклампсия, эклампсия или внутриутробная задержка развития плода).

Проблема ПР является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве, поскольку тесно связана с высокими рисками неонатальной заболеваемости и смертности у недоношенных детей, что в 40 раз превышает таковые у младенцев, рожденных в срок [2]. Данная проблема имеет отражение как в социуме, так и в экономике. Частота ПР в разных странах мира составляет около 11 %, в некоторых странах Европы от 4 % и в странах

Африки – до 16 % [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. из всех рожденных детей 13,4 млн детей (то есть более 1/10) родились недоношенными. Среди детей младше 5 лет одной из главных причин смертности стали осложнения ввиду их недоношенности, за 2019 г. они стали причиной примерно 900 тыс. случаев смерти [3, 4]. Отчет ООН и ЮНИСЕФ в 2023 г. включил в себя сведения за период с 2010 по 2020 г., в котором указывалось, что 152 млн детей родились раньше срока. В целом, согласно докладу, показатели ПР за последнее десятилетие не изменились ни в одном регионе планеты [4].

Нами представлен обзор литературы, включающий в себя научные исследования, мета-анализы и систематические обзоры, связанные с поздними преждевременными родами на сроке с 34 до 36⁺⁶ недель беременности. Проанализированы факторы риска, в том числе возраст матери, наличие заболеваний и осложнений беременности, истории предыдущих досрочных завершений беременности и преждевременных родов, а также стратегии управления ПР, включая применение прогестерона и антибиотиков.

Несмотря на большое количество исследований по стратификации риска ПР, его факторы до сих пор дискуссионны.

Список причин, которые могут способствовать преждевременному началу родов, обширен: неблагоприятный эмоциональный фон, инфекционный процесс, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, употребление беременной веществ, влияющих на психическое состояние, наличие в анамнезе ПР или прерываний беременности, неадекватное дородовое наблюдение за беременной, никотиновая интоксикация, возраст матери менее 18 лет или более 40 лет, плохое питание, дефицит массы тела, аномалия развития плода, задержка роста плода, вагинальное кровотечение, преждевременный разрыв плодных оболочек, факторы окружающей среды [5]. В свою очередь, факторы риска можно разделить на следующие группы: факторы риска, связанные с плодом (например, задержка роста плода) или матерью (например, тяжелая преэклампсия) [6].

Материнские причины можно дифференцировать как биологические и клинические. Эпигенетическая и генетическая предрасположенность к ПР коррелирует с данными повторных ПР в анамнезе или семейной предрасположенности к ПР [6]. Несмотря на это, в половине случаев биологическая причина спонтанных ПР остается недостаточно изученной. Клиническими факторами риска считают многоплодную беременность, инфекционно-воспалительные процессы, экстрагенитальная патология со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертензивные расстройства беременных, гестационный сахарный диабет, укорочение шейки матки и нарушения плацентации [6].

Способность точно прогнозировать ПР является весьма трудной задачей. Даже среди некоторых женщин, имеющих укорочение шейки матки и/или расширение цервикального канала при наличии характерных симптомов, возможно пролонгирование беременности до доношенного срока, но у ряда из них беременность протекает лишь до ПР.

Исследование, опубликованное в “American Journal of Perinatology” [7], включало в себя анализ 732 женщин, у которых наблюдалось укорочение шейки матки и / или расширение цервикального канала не менее 3 см, согласно которому 431 женщина (58,9 %) имела поздние ПР, остальные женщины родили в доношенном сроке. Это подчеркивает сложность прогнозирования ПР, однако использование клинических характеристик в сочетании с исследованием шейки матки улучшило прогнозирование поздних ПР.

В исследовании I. Tsakiridis и соавторов [8] проведена оценка длины шейки матки у пациенток в III триместре с неосложненным течением беременности. В результате выявлена значительная связь между гестационным возрастом при рождении и длиной шейки матки при значительном различии длины шейки матки в случаях срочных и поздних ПР. Из этого можно сделать вывод о том, что, оценивая длину шейки матки в III триместре, возможно спрогнозировать поздние ПР при условии сочетания с другими материнскими факторами. Однако в исследовании, проведенном на основании Кокрейновского реестра исследований беременности и родов, ClinicalTrials.gov и Платформы реестра международных клинических испытаний ВОЗ (ICTRP), нашло отражение, что для прогнозирования и предупреждения ПР ограничены данные влияния длины шейки матки, измеряемой в ходе цервикометрии [9].

К. Deng, J. Liang и соавторы [10] провели исследование в Китае в период с 1 января 2012 по 31 декабря 2018 г., в котором приняли участие 9 645 646 женщин, из которых 499 012 (75 %) родили на сроке от 34 до 36,6/7 недель. Исследователи убеждены, что данный факт обусловлен возрастом матери, семейным положением, частотой и адекватностью дородовых визитов и другими факторами. Женщины в возрасте 40–44 и 45–49 лет рожали преждевременно примерно в 2–8 раз чаще, чем роженицы в возрасте 25–29 лет. Тем не менее сокращение частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения и увеличение дородовых посещений могли снизить растущую тенденцию к ПР.

Y. Yoshida-Montezuma и соавторы сообщают, что те, кто родился при поздних ПР, с большей вероятностью имели возрастных матерей, принадлежащих к неевропейской этнической группе и менее благоприятным финансовым положением. Матери младенцев, родившихся на поздних преждевременных сроках, также имели осложнения беременности: диабет, гипертония, преэклампсия или эклампсия [11].

В других исследованиях выявлена взаимосвязь ПР с аутоиммунными заболеваниями, такими, как псориаз [12] и системная красная волчанка (в зависимости от активности заболевания) [13].

Воспалительный процесс с наличием бесклеточной ДНК плода (cffDNA) является одной из причин возникновения ПР. Влияние этого феномена учитывается в прогнозировании и предотвращении ПР. Как

показали результаты исследования R. Darghani и соавторов [14], для прогнозирования ПР со специфичностью 46 %, чувствительностью 58 %, положительным прогностическим значением 51 % и отрицательным прогностическим значением 52 % возможно использование биомаркера cfDNA, который имеет преимущество как простой и неинвазивный тест. Тем не менее ряд исследователей указывает на необходимость дальнейших исследований по этой проблеме. Эти результаты подтверждают данные, опубликованные N. Gomez-Lopez и соавторами [15]. Ученые обнаружили, что концентрации бесклеточной ДНК плода (Egfp) были повышены при ПР на фоне системного воспаления, но не в случае ПР в результате внутриамниотического воспаления. Полученные данные показывают, что не все ПР сопровождаются повышенной концентрацией бесклеточной ДНК плода, циркулирующей в кровотоке матери. Это объясняет отсутствие единого мнения относительно значения бесклеточной ДНК плода для прогнозирования ПР.

R. Wang и соавторы исследовали возможную связь использования вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия с поздними ПР [16]. Понимание этой связи имеет большое значение как фактора риска для специалистов, которые рассматривают возможность использования лечения бесплодия для зачатия.

Для врача-акушера-гинеколога наиболее важным приоритетом является рождение физиологически зрелых детей, способных к успешному переходу во внеутробную среду, а также профилактика негативных ятрогенных влияний при недоношенности и материнских осложнениях после родов.

Профилактика поздних ПР входит в задачи стратегий по предотвращению ПР, поскольку большинство ПР происходит на поздних сроках беременности. Любое вмешательство, направленное на их снижение, можно считать эффективным только в том случае, если оно будет способствовать уменьшению частоты поздних ПР, что, в конечном итоге, будет иметь большое медицинское и социально-экономическое значение.

S. W. White и соавторы считают, что ключевой задачей на будущее является разработка инструментов для более точного определения состояния плода, находящегося в группе риска, для которого ранние плановые роды могут спасти жизнь, а также для плода, рождение которого можно отложить в интересах улучшения перинатальных и долгосрочных исходов [17]. Так, использование токолитических средств оказало значительное влияние на продление беременности, что дает больше времени для использования кортикостероидов у женщин с ПР после 34 недель беременности [18].

Необходимо учитывать, что преждевременные роды на 34 или 35 неделе с пренатальными факторами риска имеют худший неонатальный исход по сравнению с рожденными на 36 неделе. Это необходимо понимать при консультировании пациенток и планировании вмешательств на поздних преждевременных сроках [19].

Применение пренатальных кортикостероидов на поздних преждевременных сроках беременности снижает риск неонатальной респираторной заболеваемости, как считают J. Liao и соавторы, поэтому они рекомендуют рассматривать введение пренатальных кортикостероидов с учетом обсуждения с пациентками абсолютного вреда и пользы, характерных для гестационного возраста [20]. Это также отмечают в своем исследовании C. Guamfi-Bannerman и соавторы, добавляя в том числе, что такой подход снижает расходы на здравоохранение [21]. С этим убеждением не согласны F. Rahimi и соавторы, так как по результатам исследования, проведенного в Иране, не было выявлено значимых различий в исходах для новорожденных, рожденных на поздних преждевременных сроках, между теми, чьи матери получали бетаметазон, и теми, у кого данный препарат не применяли [22].

Поздние недоношенные дети, рожденные на сроке 34–36⁶ недель, несмотря на кажущуюся зрелость, остаются группой высокого риска по нарушениям периода адаптации и требуют особого внимания при оказании медицинской помощи. Доля ПР непрерывно увеличивается во всем мире [23].

Заключение. Данные литературы последних лет еще раз подтверждают, что преждевременные роды как большие акушерские синдромы остаются нерешенной проблемой. Исследования факторов риска поздних ПР включают в себя возраст беременной, недостаток питания, курение, употребление матерью алкоголя и наркотических средств, а также наличие медицинских осложнений, таких как гестационный диабет и преэклампсия. Использование токолитических препаратов у женщин с угрожающими ПР в сроки 34–35 недель может пролонгировать беременность, что дает возможность закончить курс кортикостероидов для улучшения перинатальных исходов.

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. Здравоохранение в России. 2021. Москва: Росстат, 2021. 171 с.
2. Белоусова В. С., Стрижаков А. Н., Свитич О. А., Тимохина Е. В., Кукина П. И., Богомазова И. М., Пицхелаури Е. Г. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 2. С. 82–87.
3. Perin J., Mulick A., Yeung D. et al. Global, regional, and national causes of Under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with Implications for the Sustainable Development Goals // *Lancet Child & Adolescent Health*. 2022. Vol. 6 (2). P. 106–115.
4. Ohuma E., Moller A.-B., Bradley E. et al. National, regional, and worldwide Estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic Analysis // *Lancet*. 2023. Vol. 402 (10409). P. 1261–1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
5. Suman V., Luther E. E. Preterm Labor. StatPearls. Treasure Island (FL), 2021. PMID: 30725624.
6. Delnord M., Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. Vol. 24 (1). P. 3–10. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.001. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30309813.
7. Glover A. V., Battarbee A. N., Gyamfi-Bannerman C., Boggess K. A., Sandoval G., Blackwell S. C., Tita A. T. N., Reddy U. M., Jain L., Saade G. R., Rouse D. J., Iams J. D., Clark E. A. S., Chien E. K., Peaceman A. M., Gibbs R. S., Swamy G. K., Norton M. E., Casey B. M., Caritis S. N., Tolosa J. E., Sorokin Y., Manuck T. A. Association Between Features of Spontaneous Late Preterm Labor and Late Preterm Birth // *American Journal of Perinatology*. 2020. Vol. 37 (4). P. 357–364. doi: 10.1055/s-0039-1696641. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31529452; PMCID: PMC7058482.
8. Tsakiridis I., Dagklis T., Sotiriadis A., Mamopoulos A., Zepiridis L., Athanasiadis A. Third-trimester cervical length assessment for the prediction of spontaneous late preterm birth // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2023. Vol. 36 (1). P. 2201368. doi: 10.1080/14767058.2023.2201368. PMID: 37037654.
9. Berghella V., Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing Preterm delivery // *Cochrane Database Systematic Review*. 2019. Vol. 25, no. 9 (9): CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4. PMID: 31553800; PMCID: PMC6953418.
10. Deng K., Liang J., Mu Y., Liu Z., Wang Y., Li M., Li X., Dai L., Li Q., Chen P., Xie Y., Zhu J., Liu H. Preterm births in China between 2012 and 2018: an Observational study of more than 9 million women // *Lancet Global Health*. 2021. Vol. 9 (9). e1226-e1241. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00298-9. PMID: 34416213; PMCID: PMC8386289.
11. Yoshida-Montezuma Y., Sivapathasundaram B., Brown H. K. et al. Association of Late Preterm Birth and Size for Gestational Age With Cardiometabolic Risk in Childhood // *JAMA Network Open*. 2022. Vol. 5 (5). e2214379. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.14379.
12. Bandoli G., Chambers C. D. Autoimmune conditions and comorbid Depression in pregnancy: examining the risk of preterm birth and Preeclampsia // *Journal of Perinatology*. 2019. Vol. 37, no. 10. P. 1082–1087. doi: 10.1038/jp.2017.109.
13. Skorpen C. G., Lydersen S., Gilboe I. M., Skomsvoll J. F., Salvesen K. Å., Palm Ø., Koksvik H. S. S., Jakobsen B., Wallenius M. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre- Eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population – Based study // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. Vol. 77, no. 2. P. 264–269. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211641.
14. Darghani R., Mobaraki-Asl N., Ghavami Z., Pourfarzi F., Hosseini-Asl S., Jalilvand F. Effect of cell-free fetal DNA on spontaneous preterm labor // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2019. Vol. 10 (3). P. 117–120. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_371_18. PMID: 31334093; PMCID: PMC6621344.
15. Gomez-Lopez N., Romero R., Schwenkel G., Garcia-Flores V., Panaitescu B., Varrey A., Ayoub F., Hassan S. S., Phillippe M. Cell-Free Fetal DNA Increases Prior to Labor at Term and in a Subset of Preterm Births // *Reproductive Sciences*. 2020. Vol. 27 (1). P. 218–232. doi: 10.1007/s43032-019-00023-6. Epub 2020 Jan 1. PMID: 32046392; PMCID: PMC7539810.
16. Wang R., Shi Q., Jia B., Zhang W., Zhang H., Shan Y., Qiao L., Chen G., Chen C. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US // *JAMA Network Open*. 2022. Vol. 5 (2). e2147782. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47782. PMID: 35133434; PMCID: PMC8826170.
17. White S. W., Newnham J. P. Is it possible to safely prevent late preterm and Early term births? // *Semin Fetal Neonatal Medicine*. 2019. Vol. 24 (1). P. 33–36. doi: 10.1016/j.siny.2018.10.006. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30396760.
18. Park J. Y., Hong S., Jo J. H., Shin I. H., Kim G. Y., Ko H. S., Park I. Y. The effect of Tocolytics in women with preterm labor after 34 weeks of gestation: A Propensity score-matched study // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022. Vol. 277. P. 1–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.027. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35961147.
19. Monari F., Chiossi G., Gargano G., Ballarini M., Baronciani D., Coscia A., Facchinetti F. Delivery indication matters for perinatal outcomes in late Preterm newborns // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022. Vol. 35 (25). P. 8257–8266. doi: 10.1080/14767058.2021.1969358. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35078377.

Liauw J., Foggin H., Socha P., Crane J., Joseph K. S., Burrows J., Lacaze- Masmonteil T., Jain V., Boutin A., Hutcheon J. Technical Update No. 439: Antenatal Corticosteroids at Late Preterm Gestation // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2023. Vol. 45 (6). P. 445–457. e2. doi: 10.1016/j.jogc.2022.12.006. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36572248.

20. Gyamfi-Bannerman C., Zupancic J. A. F., Sandoval G., Grobman W. A., Blackwell S. C., Tita A. T. N., Reddy U. M., Jain L., Saade G. R., Rouse D. J., Iams J. D., Clark E. A. S., Thorp J. M. Jr, Chien E. K., Peaceman A. M., Gibbs R. S., Swamy G. K., Norton M. E., Casey B. M., Caritis S. N., Tolosa J. E., Sorokin Y., vandorsten J. P. Cost-effectiveness of Antenatal Corticosteroid Therapy vs No Therapy in Women at Risk of Late Preterm Delivery: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial // *JAMA Pediatrics*. 2019. Vol. 173 (5). P. 462–468. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0032. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173 (5):502. PMID: 30855640; PMCID: PMC6503503.

21. Rahimi F., Safavi Ardabili N., Asgharpoor H., Darsareh F. Effects of Single-Course Betamethasone on the Outcomes of Late Preterm Neonates // *Cureus*. 2023. Vol. 15 (10). e46672. doi: 10.7759/cureus.46672. PMID: 37942383; PMCID: PMC10628972.

22. Кубышкина А. В., Логвинова И. И. Поздний недоношенный новорожденный – кто он? Ретроспективный анализ ранней постнатальной адаптации детей, рожденных на 34–36 неделе гестации. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyy-nedonoshennyu-novorozhdennyu-Kto-on-retrospektivnyy-analiz-ranney-post-natalnoy-adaptatsii-detey-Rozhdennyh-na-34-36-nedele>.

References

1. Zdravooхранение в России = Healthcare in Russia. 2021. Moscow: Rosstat; 2021: 171 p. (In Russ.).
2. Belousova V. S., Strizhakov A. N., Svitich O. A., Timokhina E. V., Kukina P. I., Bogomazova I. M., Pithelauri E. G. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; 2: 82–87. (In Russ.).
3. Perin J., Mulick A., Yeung D. et al. Global, regional, and national causes of Under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with Implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child & Adolescent Health*. 2022; 6 (2): 106–115.
4. Ohuma E., Moller A.-B., Bradley E. et al. National, regional, and worldwide Estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic Analysis. *Lancet*. 2023; 402 (10409): 1261–1271. doi: 10.1016/S0140-6736 (23)00878-4.
5. Suman V., Luther E. E. Preterm Labor. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2021. PMID: 30725624.
6. Delnord M., Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. Vol. 24 (1). P. 3–10. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.001. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30309813.
7. Glover A. V., Battarbee A. N., Gyamfi-Bannerman C., Boggess K. A., Sandoval G., Blackwell S. C., Tita A. T. N., Reddy U. M., Jain L., Saade G. R., Rouse D. J., Iams J. D., Clark E. A. S., Chien E. K., Peaceman A. M., Gibbs R. S., Swamy G. K., Norton M. E., Casey B. M., Caritis S. N., Tolosa J. E., Sorokin Y., Manuck T. A. Association Between Features of Spontaneous Late Preterm Labor and Late Preterm Birth. *American Journal of Perinatology*. 2020; 37 (4): 357–364. doi: 10.1055/s-0039-1696641. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31529452; PMCID: PMC7058482.
8. Tsakiridis I., Dagklis T., Sotiriadis A., Mamopoulos A., Zepiridis L., Athanasiadis A. Third-trimester cervical length assessment for the prediction of spontaneous late preterm birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2023; 36 (1): 2201368. doi: 10.1080/14767058.2023.2201368. PMID: 37037654.
9. Berghella V., Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing Preterm delivery. *Cochrane Database Systematic Review*. 2019; 25 (9): CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4. PMID: 31553800; PMCID: PMC6953418.
10. Deng K., Liang J., Mu Y., Liu Z., Wang Y., Li M., Li X., Dai L., Li Q., Chen P., Xie Y., Zhu J., Liu H. Preterm births in China between 2012 and 2018: an Observational study of more than 9 million women. *Lancet Global Health*. 2021; 9 (9): e1226-e1241. doi: 10.1016/S2214-109X (21)00298-9. PMID: 34416213; PMCID: PMC8386289.
11. Yoshida-Montezuma Y., Sivapathasundaram B., Brown H. K. et al. Association of Late Preterm Birth and Size for Gestational Age With Cardiometabolic Risk in Childhood. *JAMA Network Open*. 2022; 5 (5): e2214379. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.14379.
12. Bandoli G., Chambers C. D. Autoimmune conditions and comorbid Depression in pregnancy: examining the risk of preterm birth and Preeclampsia. *Journal of Perinatology*. 2019; 37 (10): 1082–1087. doi: 10.1038/jp.2017.109.
13. Skorpen C. G., Lydersen S., Gilboe I. M., Skomsvoll J. F., Salvesen K. Å., Palm Ø., Koksvik H. S. S., Jakobsen B., Wallenius M. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre- Eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population – Based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 77 (2): 264–269. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211641.
14. Darghani R., Mobaraki-Asl N., Ghavami Z., Pourfarzi F., Hosseini-Asl S., Jalilvand F. Effect of cell-free fetal DNA on spontaneous preterm labor. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2019; 10 (3): 117–120. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_371_18. PMID: 31334093; PMCID: PMC6621344.

15. Gomez-Lopez N., Romero R., Schwenkel G., Garcia-Flores V., Panaitescu B., Varrey A., Ayoub F., Hassan S. S., Phillippe M. Cell-Free Fetal DNA Increases Prior to Labor at Term and in a Subset of Preterm Births. *Reproductive Sciences*. 2020; 27 (1): 218–232. doi: 10.1007/s43032-019-00023-6. Epub 2020 Jan 1. PMID: 32046392; PMCID: PMC7539810.
16. Wang R., Shi Q., Jia B., Zhang W., Zhang H., Shan Y., Qiao L., Chen G., Chen C. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US. *JAMA Network Open*. 2022; 5 (2): e2147782. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47782. PMID: 35133434; PMCID:PMC8826170.
17. White S. W., Newnham J. P. Is it possible to safely prevent late preterm and Early term births? *Semin Fetal Neonatal Medicine*. 2019; 24 (1): 33–36. doi: 10.1016/j.siny.2018.10.006. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30396760.
18. Park J. Y., Hong S., Jo J. H., Shin I. H., Kim G. Y., Ko H. S., Park I. Y. The effect of Tocolytics in women with preterm labor after 34 weeks of gestation: A Propensity score-matched study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022; 277: 1–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.027. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35961147.
19. Monari F., Chiossi G., Gargano G., Ballarini M., Baronciani D., Coscia A., Facchinetti F. Delivery indication matters for perinatal outcomes in late Preterm newborns. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022; 35 (25): 8257–8266. doi: 10.1080/14767058.2021.1969358. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35078377.
- Liaw J., Foggin H., Socha P., Crane J., Joseph K. S., Burrows J., Lacaze- Masmonteil T., Jain V., Boutin A., Hutcheon J. Technical Update No. 439: Antenatal Corticosteroids at Late Preterm Gestation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2023; 45 (6): 445–457. e2. doi: 10.1016/j.jogc.2022.12.006. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36572248.
20. Gyamfi-Bannerman C., Zupancic J. A. F., Sandoval G., Grobman W. A., Blackwell S. C., Tita A. T. N., Reddy U. M., Jain L., Saade G. R., Rouse D. J., Iams J. D., Clark E. A. S., Thorp J. M. Jr, Chien E. K., Peaceman A. M., Gibbs R. S., Swamy G. K., Norton M. E., Casey B. M., Caritis S. N., Tolosa J. E., Sorokin Y., vandorsten J. P. Cost-effectiveness of Antenatal Corticosteroid Therapy vs No Therapy in Women at Risk of Late Preterm Delivery: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173 (5): 462–468. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0032. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173 (5):502. PMID: 30855640; PMCID: PMC6503503.
21. Rahimi F., Safavi Ardabili N., Asgharpoor H., Darsareh F. Effects of Single-Course Betamethasone on the Outcomes of Late Preterm Neonates. *Cureus*. 2023; 15 (10): e46672. doi: 10.7759/cureus.46672. PMID: 37942383; PMCID: PMC10628972.
22. Kubyshkina A. V., Logvinova I. I. Pozdnyy nedonoshenny novorozhdenny – kto on? Retrospektivnyy analiz ranney postnatal'noy adaptatsii detey, rozhdennykh na 34–36 nedele gestatsii = A late premature newborn – who is he? A prospective analysis of early postnatal adaptation of children born at 34–36 weeks of gestation. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyy-nedonoshenny-novorozhdenny-Kto-on-retrospektivnyy-analiz-ranney-postnatalnoy-adaptatsii-detey-Rozhdennyh-na-34-36-nedele>. (In Russ.).

Информация об авторах

Л. С. Фаткуллина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В. С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, e-mail: fatkullinalara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-00030361-2785>.

И. Ф. Фаткуллин, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В. С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, e-mail: fatkullin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9673-9077>.

С. А. Князев, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, Городская клиническая больница имени Е. О. Мухина, Москва, Россия, e-mail: sergei.kniazev@praesens.ru.

М. А. Мулендеева, ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В. С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, e-mail: milenoc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0645-2791>.

Information about the authors

L. S. Fatkullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, e-mail: fatkullinalara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-00030361-2785>.

I. F. Fatkullin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, e-mail: fatkullin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9673-9077>.

S. A. Knyazev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; City Clinical Hospital named after E. O. Mukhin, Moscow, Russia, e-mail: sergei.kniazev@praesens.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0645-2791>.

M. A. Mulendeeva, resident, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, e-mail: milenoc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-5893-7863>.

Статья поступила в редакцию 18.01.2023; одобрена после рецензирования 07.05.2024; принята к

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-056.2-053.2:616.613.1.21

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-43-47

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

**Ольга Александровна Башкина, Дина Анваровна Безрукова,
Анвар Абдрашитович Джумагазиев, Наталья Юрьевна Отто,
Екатерина Валерьевна Сосиновская, Анатолий Владиславович Филипчук**
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель – сравнить уровень креатинина в крови у детей с конституционально-экзогенным ожирением и у детей без ожирения. Проведен анализ уровня креатинина в сыворотке крови (колориметрический метод Яффе) у 162 детей с конституционально-экзогенным ожирением, включающих детей с избыточной массой тела, ожирением 1–4 степени и 178 детей группы контроля, проходивших лечение в отделении эндокринологии Областной детской клинической больницы г. Астрахани в возрастном диапазоне от полутора до 17 лет. Период исследования насчитывал более 10 лет. Критерием исключения из исследования являлось наличие сопутствующей патологии мочевой системы. При сравнении уровня креатинина сыворотки крови в двух группах детей (с ожирением и без ожирения) установлено достоверное его повышение в группе детей с конституционально-экзогенным ожирением. Так, креатинин в крови $\geq 120,0$ мкмоль/л регистрировали у 25 детей из 162 обследуемых с конституционально-экзогенным ожирением и у 3 детей из 178 без ожирения ($\chi^2 = 19,43$; $p < 0,00001$). Наиболее высокие показатели сывороточного креатинина зафиксированы у детей с ожирением 1–2 степеней. Конституционально-экзогенное ожирение ассоциируется с хроническим нарушением азотовыделительной функции почек.

Ключевые слова: дети, ожирение, снижение клубочковой фильтрации, креатинин.

Для цитирования: Башкина О. А., Безрукова Д. А., Джумагазиев А. А., Отто Н. Ю., Сосиновская Е. В., Филипчук А. В. Нарушение функции почек у детей с конституционально-экзогенным ожирением // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 43–47. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-43-47.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**RENAL FUNCTION DISORDERS IN CHILDREN
WITH CONSTITUTIONAL-EXOGENOUS OBESITY**

**Ol'ga A. Bashkina, Dina A. Bezrukova,
Anvar A. Dzhumagaziev, Natal'ya Y. Otto,
Ekaterina V. Sosinovskaya, Anatoliy V. Filipchuk**
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. To compare blood creatinine levels in children with constitutionally exogenous obesity and in children without obesity. Materials and methods of research. The analysis of serum creatinine levels (Jaffe colorimetric method) was carried out in 162 children with constitutionally exogenous obesity, including overweight children, grade 1–4 obesity and 178 children of the control group who were treated in the Department of endocrinology of the Regional Children's Clinical Hospital of Astrakhan in the age range from one and a half to 17 years. The study period was more than 10 years. The criterion for exclusion from the study was the absence of concomitant pathology of the urinary system. The results and their discussion. When comparing serum creatinine levels in two groups of children (obese and non-obese), a significant increase was found in the group of children with constitutionally exogenous obesity. Thus, creatinine in the blood ≥ 120.0 mmol/l was recorded in 25 children out of 162 examined with constitutionally exogenous obesity and in 3 children out of 178 without obesity ($\chi^2 = 19.43$; $p < 0.00001$). The highest serum creatinine levels were recorded in

публикации 13.05.2024.

The article was submitted 18.01.2023; approved after reviewing 07.05.2024; accepted for publication 13.05.2024.

© Башкина О. А., Безрукова Д. А., Джумагазиев А. А., Отто Н. Ю., Сосиновская Е. В., Филипчук А. В.,
2024

children with obesity of 1–2 degrees. Conclusion. Constitutionally exogenous obesity is associated with chronic impairment of nitrogen excretion function of the kidneys.

Keywords: children, obesity, decreased glomerular filtration, creatinine

For citation: Bashkina O. A., Bezrukova D. A., Dzhumagaziev A. A., Otto N. Yu., Sosinovskaya E. V., Filipchuk A. V. Renal function disorders in children with constitutional-exogenous obesity. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 43–47. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-43-47. (In Russ.).

Введение. В настоящее время ожирение рассматривается с позиций хронического неинфекционного воспаления, сопровождающегося изменением во многих системах организма [1]. Считается, что гормоны, вырабатываемые жировой тканью (адипонектин, висфатин, лептин, резистин), являются связующими звеньями между ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, воспалительными реакциями и поражением почек [2, 3].

Для оценки функции почек наиболее часто используется величина расчетной скорости клубочковой фильтрации, определяемая при помощи различных формул на основе концентрации сывороточного креатинина [4]. С другой стороны, избыток висцеральной жировой ткани может механически сдавливать почки, повышая внутрипочечное давление и канальцевую реабсорбцию. Таким образом, различные механизмы приводят в итоге к морфологическим изменениям, вызывая гипертрофию клубочков и гломерулосклероз [5].

В исследовании ученых из Китая, изучавших показатели мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови у 4699 взрослых пациентов, проходивших диспансеризацию, было установлено, что уровни креатинина и мочевой кислоты были достоверно связаны ($p < 0,001$) с метаболическим синдромом и его компонентами у взрослых китайцев с избыточной массой тела и ожирением [6].

С похожим заключением была опубликована работа авторов долгосрочного (9-летнего) исследования у взрослых пациентов в Китае [7]. Снижение скорости клубочковой фильтрации вместе с микроальбуминурией отмечали авторы у детей с ожирением [8]. Исследователи отмечали, что значения сывороточного креатинина у детей с избыточным весом и ожирением находятся в основном в пределах референсного диапазона для детей. Вместе с тем эти показатели не сравнивали с показателями у детей с нормальной массой тела [9].

Авторы утверждают, что повышение креатинина у молодых людей с ожирением настолько типично, что заменяет рутинное определение суточного белка в моче [10].

Таким образом, в доступной литературе сведения разрозненны. В этой связи особый интерес представляло изучение нарушений клубочковой фильтрации у детей с разной степенью ожирения по сравнению со здоровыми сверстниками.

Цель: сравнить уровень креатинина в крови у детей с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) и у детей без ожирения.

Материалы и методы исследования. Изначально было запланировано исследование уровня креатинина в сыворотке крови (колориметрический метод Яффе) по методу копия-пара у 186 пациентов с КЭО и у 186 детей группы контроля, проходивших лечение в отделении эндокринологии Областной детской клинической больницы г. Астрахани. Поскольку период исследования составил более 10 лет, то по разным причинам несколько детей выбыло из наблюдения, поэтому в итоге содержание креатинина в крови было определено у 162 детей с КЭО и 178 детей без ожирения.

Критерием исключения являлось наличие сопутствующей патологии мочевой системы.

В группе с КЭО наблюдались дети с избыточной массой тела (ИзмТ) и ожирением 1–4 степеней. Количество детей в каждой группе было следующим: с ИзмТ – 29 человек, с ожирением 1 степени (Ож1) – 47 пациентов, с ожирением 2 степени (Ож2) – 48 обследованных, с ожирением 3 степени (Ож3) – 27 человек и с морбидным ожирением 4 степени (Ож4) – 11 пациентов.

Медиана возраста детей с КЭО соответствует 13 годам [$Q_1:10$; $Q_3:16$], без ожирения – 14 годам [$Q_1:11$; $Q_3:15$]. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) детей с КЭО составлял $28,97 \pm 4,787$ кг/м², группы контроля – $17,69 \pm 3,002$ кг/м². Медиана SDS индекса массы тела (Me SDS ИМТ) всех детей из основной группы составила плюс 3,0 [min +1,1; max +4,5], контроль – минус 0,5 [min –3,0; max +1,0].

Me SDS ИМТ по подгруппам внутри группы КЭО (табл.).

Таблица. Средние, максимальные и минимальные значения индекса массы тела у детей с избыточной массой тела и ожирением

Table. Average, maximum and minimum values of body mass index in children with overweight and obesity

Степень ожирения	Средний показатель индекса массы тела (Me SDS ИМТ)	Минимальные и максимальные значения индекса массы тела (min; max)
Избыточная масса тела	+1,5	+1,1...+1,9
Ожирение 1 степени	+2,3	+2,0...+2,5
Ожирение 2 степени	+2,75	+2,6...+3,0
Ожирение 3 степени	+3,4	+3,1...+3,9
Ожирение 4 степени	+4,0	+4,0...+4,5

Средний показатель SDS ИМТ детей с КЭО $+ 2,55 \pm 0,757$, контрольной группы $- 0,69 \pm 1,075$.

Методы статистической обработки, используемые в работе для оценки достоверности результатов, были проведены в “Microsoft Excel” в “Statistika 10.0” (США) для персонального компьютера. При описании количественных данных рассчитывали: выборочное стандартное отклонение (σ), ошибку среднего арифметического (m), медиану (Me), а для вычисления интервальной оценки – нижний и верхний квартили [Q1; Q3], так как исследуемые выборки не были подчинены закону нормального распределения. Качественные признаки анализировали с использованием таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для определения достоверности различий применялся U критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < \alpha$, где α – ошибка первого рода ($\alpha = 0,05$).

Результаты исследования. При сравнении уровней креатинина сыворотки крови в двух группах детей, с ожирением и без ожирения, установлено достоверное повышение показателя креатинина в группе детей с КЭО. Креатинин в крови $\geq 120,0$ мкмоль/л регистрировали у 25 детей из 162 обследуемых с КЭО и у 3 детей из 178 без ожирения ($\chi^2 = 19,43$; $p = 0,00001044$).

Сравнительный анализ медианы уровня креатинина крови (124,9 [min 58,1; max 149,1] мкмоль/л) и среднего значения ($119,36 \pm 21,66$ мкмоль/л) у детей с КЭО показал его превышение в сопоставлении с контрольной группой ($Me = 100,0$ [min 60,38; max 164,0] мкмоль/л; среднее значение – $101,23 \pm 25,72$ мкмоль/л) и верхней границей нормы для детей в возрасте 1–15 лет (рис.1).

При ожирении 1 степени медиана креатинина составила 131,4 [min 91,8; max 139,0] мкмоль/л, среднее значение – $128,4 \pm 11,9$ мкмоль/л. При ожирении 2 степени медиана креатинина – 129,7 [min 112,0; max 149,1] мкмоль/л, среднее значение – $131,03 \pm 12,62$ мкмоль/л. Достоверных различий между двумя группами детей с ожирением 1 степени и ожирением 2 степени не выявлено ($p = 0,97606$).

При ожирении 3 степени медиана креатинина крови составила 103,8 [min 69,5; max 124,9], среднее значение – $100,2 \pm 23,65$ мкмоль/л.

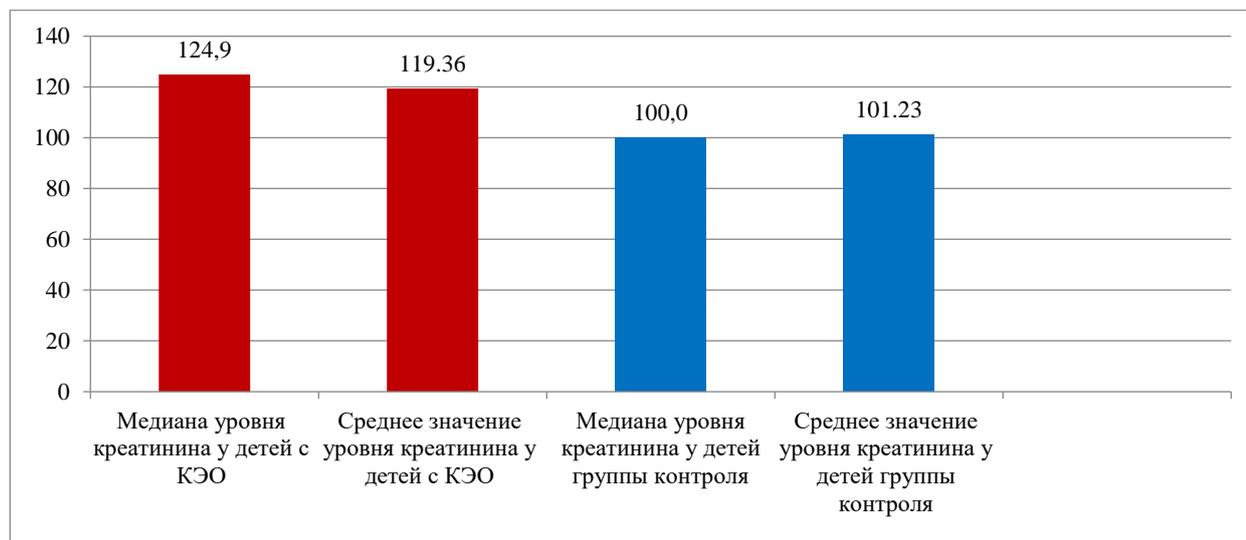


Рисунок. Показатели креатинина в сыворотке крови у детей с ожирением в сравнении с контрольной группой (мкМ/л)

Figure. The indicators of serum creatinine in obese children in comparison with the control group and the norm (mcM/l)

При ожирении 4 степени медиана креатинина крови – 99,85 [min 95,9; max 103,8], среднее значение – $99,85 \pm 5,5$ мкмоль/л. Необычным является то, что при Ож1 и Ож2 медиана креатинина сыворотки была выше, чем при Ож3 и Ож4 ($p_1 = 0,00932$; $p_2 = 0,03662$) (рис.). Дело в том, что при ожирении общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне, формируется относительный дефицит нефронов по отношению к общей массе тела. Даже при условии закладки нормального числа нефронов при ожирении постепенно развивается состояние относительной олигонефронии. Под действием гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью, формируется гипертрофия клубочков и гиперплазия клеточного состава нефронов, что ведет к увеличению общей почечной фильтрации на поверхность тела и компенсации относительного дефицита нефронов. В результате развивается внутрисклубочковая гипертензия, которая считается одним из основных факторов прогрессирования поражения почек [11].

Закключение. На основании представленного анализа установлено, что конституционально-экзогенное ожирение ассоциируется с хроническим нарушением азотовыделительной функции почек. Это подтверждает описанную в литературе роль ожирения в развитии хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности и позволяет рекомендовать детям с конституционально-экзогенным ожирением проведение

углубленного обследования функции почек. Вероятно, креатинемия, которая регистрируется при начальных степенях ожирения у обследуемых детей, скорее всего, обусловлена относительным дефицитом нефронов, когда гиперфильтрационная функция почек ещё не столь выражена. Компенсация фильтрационной функции почек развивается со временем, возможно, совпадает с развитием 3–4 степени ожирения, тогда же и происходит нормализация уровня креатинина. Необходимо дальнейшее изучение механизмов изменений клубочковой фильтрации при ожирении у детей в зависимости от степени его выраженности и детализация клинического обследования и ведения детей с разной степенью ожирения.

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. Джумагазиев А. А., Конь И. Я., Безрукова Д. А., Богданьянц М. В., Акмаева Л. М., Усаева О. В. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16, № 3. С. 49–56. doi: 10.20953/1727-5784-2018-3-49-56.
2. Чубаров Т. В. Эпидемиология, клинко-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей Воронежской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2023. 26 с.
3. Панасенко Л. М., Нефедова Ж. В., Карцева Т. В., Черепанова М. И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 2. С. 125–132.
4. Lemoine S., Guebre-Egziabher F., Sens F., Nguyen-Tu M.S., Juillard L., Dubourg L., Hadj-Aïssa A. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014. Vol. 9, no. 4. P. 720–727. doi: 10.2215/CJN.03610413.
5. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Нефропатия ожирения в педиатрии // Нефрология. 2013. Т. 17, № 6. С. 37–45. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-37-45.
6. She D., Xu W., Liu J., Zhang Z., Fang P., Li R., Kong D., Xuan M., Liu Q., Pan M. Y., Wang Y., Xue Y. She D. et al. Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Overweight // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2023 Vol. 28, no 16. P. 3007–3017. doi: 10.2147/DMSO.S427070.
7. Jie Zeng, Wayne R. Lawrence, Jun Yang, Junzhang Tian, Cheng Li, Wanmin Lian, Jingjun He, Hongying Qu, Xiaojie Wang, Hongmei Liu, Guanming Li, Guowei Li. Association between serum uric acid and obesity in Chinese adults: a 9-year longitudinal data analysis // BMJ Open. 2021. Vol. 11. P. 1–9. doi:10.1136/bmjopen-2020-041919.
8. Петросян Э. К., Костерева Е. А., Новиков С. Ю., Морено И. Г., Шумилов П. В. Функциональное состояние почек у подростков с ожирением // Нефрология. 2017. Т. 21, № 2. С. 48–55. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-48-55.
9. van Dam M. J. C. M., Pottel H., Vreugdenhil A. C. E. Creatinine-based GFR-estimating equations in children with overweight and obesity // Pediatric Nephrology. 2022. Vol. 37, iss. 10. P. 2393–2403. doi: 10.1007/s00467-021-05396-y.
10. Meena B. S., Solanki R., Kumar M., Gupta R. C. Estimation of urinary protein creatinine index in obese and non-obese individuals // International journal of scientific research. 2017. Vol. 6, no. 11. P. 2277–8179. doi: 10.361.06/ijrsr.
11. Федорова Е. Ю., Краснова Е. А., Шестакова М. В. Ожирение и почки: механизмы повреждения почек при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3, № 1. С. 22–28. doi: 10.14341/2071-8713-4939.

References

1. Dzhumagaziev A. A., Kon' I. Ya., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V. Ozhirenie u detey: rasprostranennost', vozmozhnye prichiny i sledstviya. Voprosy detskoy dietologii = Issues of children's dietetics. 2018; 16 (3): 49–56. doi: 10.20953/1727-5784-2018-3-49-56. (In Russ.).
2. Chubarov T. V. Epidemiologiya, kliniko-metabolicheskie osobennosti techeniya i profilaktika ozhireniya u detey Voronezhskoy oblasti = Epidemiology, Clinical and Metabolic Features of the Course and Prevention of Obesity in Children of the Voronezh region. Abstract of thesis of Dr. Sci. (Med.). Voronezh; 2023: 26 p. (In Russ.).

3. Panasenko L. M., Nefedova Zh. V., Kartseva T. V., Cherepanova M. I. Rol' ozhireniya v razviti metabolicheskogo sindroma u detey. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020; 65 (2): 125–132. (In Russ.).
4. Lemoine S., Guebre-Egziabher F., Sens F., Nguyen-Tu M.S., Juillard L., Dubourg L., Hadj-Aïssa A. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 9 (4): 720–727. doi: 10.2215/CJN.03610413.
5. Smirnova N. N., Kuprienko N. B. Obesity nephropathy in pediatrics. Nefrologiya = Nephrology. 2013; 17 (6): 37–45. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-37-45. (In Russ.).
6. She D., Xu W., Liu J., Zhang Z., Fang P., Li R., Kong D., Xuan M., Liu Q., Pan M. Y., Wang Y., Xue Y., She D. et al. Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Overweight. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2023; 28 (16): 3007–3017. doi: 10.2147/DMSO.S427070.
7. Jie Zeng, Wayne R Lawrence, Jun Yang, Junzhang Tian, Cheng Li, Wanmin Lian, Jingjun He, Hongying Qu, Xiaojie Wang, Hongmei Liu, Guanming Li, Guowei Li. Association between serum uric acid and obesity in Chinese adults: a 9-year longitudinal data analysis. BMJ Open. 2021; 11: 1–9. doi:10.1136/bmjopen-2020-041919.
8. Petrosyan E. K., Kostereva E. A., Novikov S. Yu., Moreno I. G., Shumilov P. V. Functional state of the kidneys in obese adolescents. Nefrologiya = Nephrology. 2017; 21 (2): 48–55. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-48-55. (In Russ.).
9. van Dam M. J. C. M., Pottel H., Vreugdenhil A. C. E. Creatinine-based GFR-estimating equations in children with overweight and obesity. Pediatric Nephrology. 2022; 37 (10): 2393–2403. doi: 10.1007/s00467-021-05396-y.
10. Meena B. S., Solanki R., Kumar M., Gupta R. C. Estimation of urinary protein creatinine index in obese and non-obese individuals. International Journal of Scientific Research. 2017; 6 (11): 2277–8179. doi: 10.361.06/ijsr.
11. Fedorova E. Yu., Krasnova E. A., Shestakova M. V. Obesity and kidneys: mechanisms of kidney damage in obesity. Obesity and metabolism. 2006; 3 (1): 22–28. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4939>. (In Russ.).

Информация об авторах

О. А. Баикина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

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

А. А. Дзюмагазиев, доктор медицинских наук, 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.

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@mail.ru.

Information about the authors

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

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

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

N. Yu. Otto, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: natalia.otto@yandex.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@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 10.12.2023; одобрена после рецензирования 07.05.2024; принята к публикации 30.05.2024.

The article was submitted 10.12.2023; approved after reviewing 07.05.2024; accepted for publication 30.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.348-089.86-06-084

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-48-53

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОМ РАКЕ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

Марат Алилович Газиев¹, Владимир Владимирович Кутуков²,
Ярослава Александровна Якименко¹

¹Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Пациенты с онкопатологией пищевода и желудка нередко сталкиваются с белково-энергетической недостаточностью, которая в большей или меньшей мере развивается у этих больных. Снижение массы тела у онкологических пациентов является независимым предиктором неблагоприятного течения заболевания. Периоперационная питательная поддержка имеет большое значение в комплексном хирургическом лечении рассматриваемых видов опухолевых новообразований. Таким образом, важно учитывать отдельные особенности пациента при назначении заместительного питания в периоперационном периоде. Следует проводить балансировку всех питательных компонентов, чтобы свести к минимуму неблагоприятные исходы катаболических реакций и предоставить необходимое энергетическое обеспечение организма. Пристальное внимание стоит акцентировать исследованиям, направленным на определение наиболее подходящего состава питания для пациентов с данным заболеванием. Кроме того, необходимо учитывать современные тенденции в области нутрициологии и медицины, чтобы постепенно совершенствовать методы по питанию в периоперационном периоде. Все это поможет улучшить результаты лечения, минимизировать риск осложнений после операции, даст возможность сделать процесс лечения более результативным, успешным и безопасным для пациентов. С целью улучшения результатов исследований в данной области необходимо проводить многоцентровые клинические исследования с учетом значительного количества пациентов. Только такой подход позволит получить достоверные данные и разработать рекомендации, основанные на научных фактах и опыте специалистов.

Ключевые слова: энтеральное питание, послеоперационный период, Нутризон-энергия, гастрэктомия, проксимальная резекция желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода, операция типа Льюиса, с лимфодиссекцией F2, дисфагия

Для цитирования: Газиев М. А., Кутуков В. В., Якименко Я. А. Динамика изменений клинических показателей крови у пациентов в раннем послеоперационном периоде при гастроэзофагеальном раке при проведении нутритивной поддержки // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 48–53. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-48-53.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**DYNAMICS OF CHANGES IN CLINICAL BLOOD INDICATORS IN PATIENTS
IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD WITH GASTROESOPHAGEAL CANCER
DURING NUTRITIONAL SUPPORT**

Marat A. Gaziev¹, Vladimir V. Kutukov², Yaroslava A. Yakimenko¹

¹Regional Clinical Oncology Dispensary, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Perioperative nutritional support is one of the important components of complex surgical treatment of the esophagus and stomach. According to various authors, protein-energy deficiency in cancer patients in 20–80 % of cases with cancer reduces body weight – an independent predictor of permanent continuation of the disease. Surgery, as one of the treatment methods, which is the strongest stressor, causes catabolic reactions, significantly increasing the loss of protein and energy in patients. However, at present, the need to prescribe artificial nutrition in the perioperative period is questioned and there is no consensus on artificial nutrition in the perioperative period. Numerous comparative studies and recommendations for its implementation are very diverse. Given the widespread use of nutritional mixtures, a

thorough study of the effect of nutritional support on the dynamics of hematological and biochemical parameters in this pathology is required.

Keywords: enteral nutrition, postoperative period, Nutrizon-energy, gastrectomy, proximal gastrectomy with resection of the lower thoracic esophagus, Lewis type operation, with F2 lymph node dissection, dysphagia

For citation: Gaziev M. A., Kutukov V. V., Yakimenko Ya. A. Dynamics of changes in clinical blood parameters in patients in the early postoperative period with gastroesophageal cancer during nutritional support. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 48–53. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-48-53. (In Russ.).

Введение. Коррекция метаболических нарушений, восстановление гомеостаза и обеспечение достаточного количества энергии и пластических веществ играют важную роль в реабилитации пациентов после хирургических вмешательств. Хорошие результаты были получены при энтеральном зондовом питании в раннем послеоперационном периоде [1]. Кроме того, было отмечено более раннее восстановление моторики кишечника на фоне проведения энтерального питания (около 5 ч), при этом отмечено, что задержка введения питательных смесей на несколько часов удлиняла восстановление перистальтики [2].

В настоящее время существует широкий спектр продуктов энтерального питания, в частности большой ассортимент быстро и легкоусвояемых питательных смесей, обогащенных витаминами и микроэлементами. Авторы вышеупомянутых исследований [1, 2] утверждают, что энтеральное введение смешанных питательных веществ – это решение проблемы энтеральной нутритивной поддержки пациентов в раннем послеоперационном периоде после проведения массивных хирургических вмешательств на дистальном отделе пищевода и желудка. Изучение и разработка необходимой питательной поддержки позволяет устранить дефицит и улучшить усвоение основных питательных веществ при их поступлении в тонкий кишечник. При этом важно учитывать индивидуальные особенности пациента при составлении диеты как после операции, так и в период реабилитации, чтобы не только обеспечивать адекватное питание, но и ускорить регенерацию тканей, что способствовало быстрейшему выздоровлению. Корректирование диеты при необходимости должно проходить под контролем и наблюдением специалиста. Таким образом, составление интегрированного питания с учетом всех потребностей пациента и его организма представляет собой важный аспект успешного восстановления после подобных хирургических вмешательств.

Исследования в области энтерального питания после радикальных хирургических операций на пищеводе и дистальном отделе желудка в настоящее время являются актуальной проблемой. В связи с широким применением питательных смесей возникла необходимость тщательного изучения влияния нутритивной поддержки на изменения гематологических и биохимических показателей крови у пациентов данной категории что и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования – изучение динамики гематологических показателей крови у больных со злокачественным новообразованием (ЗНО) гастроэзофагеального перехода, перенесших радикальную хирургическую операцию, посредством использования специального питания до, вовремя и после операции.

Материалы и методы исследования. Обследовано 82 пациента, находящихся на лечении с 2015 по 2022 г. в торакальном отделении Астраханского областного клинического онкологического диспансера. Из них 27 (32,9 %) женщин и 55 (67,1 %) мужчин от 41 до 65 лет. Пациенты с гастроэзофагеальным раком составили 97,6 % (80 человек), у двух из них ЗНО пищевода и желудка морфологически не было подтверждено (хроническая язва кардиального отдела желудка). Локализация опухоли: нижний отдел пищевода с распространением на желудок с различной степенью распространенности процесса и степенью стенозирования пищевода. Предоперационная подготовка больных к операции проводилась в соответствии с имеющейся сопутствующей патологией и не отличалась от общепринятой. Пациенты были разделены на две группы. I группу составили 43 пациента (52,4 %), которым была назначена терапия периоперационным питанием, а II – группа сравнения, в которой было 39 пациентов (47,6 %) которые не получали коррекцию питания.

У всех больных было проведено радикальное хирургическое лечение в виде гастрэктомии с резекцией нижнегрудного отдела пищевода, трансторакальной резекции эзофагоэнтероанастомоза, проксимальной резекции желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода и операции по Льюису, с лимфодиссекцией в брюшной полости и средостении и двое из них (2,4 %) были оперированы из-за хронической язвы кардиального отдела желудка. Первостепенными критериями для включения пациентов в исследование были наличие эндоскопически и морфологически подтвержденного злокачественного заболевания, которое могло привести к хирургическому вмешательству в нижнегрудном отделе пищевода и желудке с возможностью проведения радикального хирургического лечения. В исследование не включались пациенты со значительной потерей веса по сравнению с исходным уровнем на фоне выраженной дисфагии, пациенты с выраженной патологией сердечно-легочной системы и пациенты с обострением сахарного диабета.

В качестве питательной смеси нами была выбрана смесь «Нутризон-энергия» (Нидерланды), содержащая в своем составе глютамин, являющийся важным компонентом для синтеза белков и нуклеотидов, который служит ключевым источником энергии для клеток и способствует ускорению процесса регенерации в желудочно-кишечном тракте [1].

Суточный объем был разделен нами на десять равных частей в соответствии с нашим расчетом. На этапе преоперационной подготовки (1 этап – предоперационный период) параллельно с применением инфузионной терапии использовалась смесь «Нутризон-энергия» в течение 4–5 суток до операции [3]. На 2 этапе

(интраоперационный период) приготовление питательного раствора «Нутризон-энергия» осуществлялось за 20 мин. до ввода смеси через зонд. В качестве метода зондовой поддержки была выбрана методика ручного введения питательных смесей. Этот метод имитирует обычные приёмы пищи и стимулирует активность ферментов в ЖКТ, когда вводится питательная смесь. Гастрэктомия выполнялась с наложением анастомоза в левой плевральной полости. Субтотальная проксимальная резекция желудка выполнялась также с наложением эзофагогастроанастомоза в левой плевральной полости. При операции Льюиса эзофагогастроанастомоз формировали в правой плевральной полости. При проведении радикальных операций производилась резекция пищевода и желудка с лимфодиссекцией узлов общей печеночной и левой желудочной артерий и медиастинальной лимфодиссекцией. В тонкий кишечник на расстоянии 40 см от связки Трейца болюсно вводилась 1 часть из рассчитанного количества питательного раствора «Нутризон-энергия».

После операции с использованием назогастрального зонда, введенного в операционной, было подано 6 доз питательной смеси через каждые 3 ч. На 1–2 сутки послеоперационного периода для энтерального питания использовались стандартные смеси «Нутризон-энергия» и «Нутризон с пищевыми волокнами» (Нидерланды) с учётом энергетических потребностей каждого пациента. В плане профилактики пареза кишечника лечение дополняли введением п/к 1 мл 0,05%-го раствора прозерина. На 3–7 сутки также назначалась смесь «Нутризон-энергия» с учётом индивидуальных энергетических потребностей пациента. На 8 сутки послеоперационного периода, после предварительного рентгенологического контроля, для оценки состоятельности анастомоза, больные переводились на общепринятую щадящую высокобелковую диету (ЩД/ВБД) [1].

Для оценки эффективности периоперационного питания проводился анализ различных показателей с использованием клинических и лабораторных методов через определенные временные интервалы после операции: 24, 48, 72, 120 и 192 ч.

Результаты исследования и их обсуждение. При реконструктивной хирургии пищеводно-желудочного перехода основной задачей предоперационного этапа является минимизация риска, предстоящего высокотравматичного хирургического вмешательства. Нами отмечено, что на 8-е сутки после операции изменялись и повышались показатели красной крови.

В I группе пациентов количественный показатель эритроцитов до хирургического вмешательства оставалось на уровне примерно $3,8 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ (рис. 1). Менее чем через сутки после операции это значение снизилось до примерно $3,1 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/л$, а к концу второго дня после операции также уменьшилось до $2,9 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/л$. На пятый день наблюдался рост уровня эритроцитов до $4,0 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$, что значительно превышает исходное значение ($p < 0,05$), а через восемь дней фиксируется увеличение до $4,2 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$. У больных до проведения хирургической операции в группе сравнения показатель эритроцитов составил $4,0 \pm 0,15 \cdot 10^{12}/л$. В конце вторых суток после операции уровень эритроцитов понизился до $2,9 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$, затем на вторые сутки продолжил снижаться до $2,6 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$. На пятые сутки наблюдался некоторый подъем до $3,7 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$, однако остался ниже исходного уровня. На 8-е сутки отмечено уменьшение количества эритроцитов до $3,9 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$) [2].

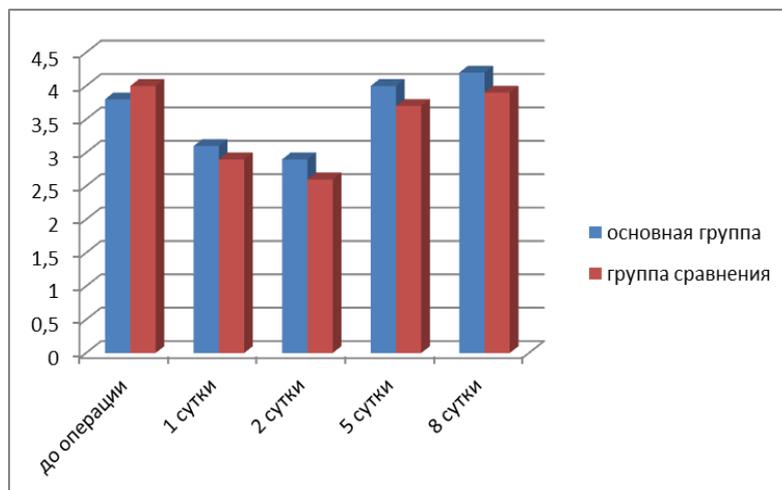


Рисунок 1. Динамика вариальности количества эритроцитов в обеих группах пациентов
Figure 1. Dynamics of erythrocyte variability in both groups of patients

Уровень гемоглобина в основной (I) группе до операции в среднем $116,0 \pm 2,5$ г/л, в 1-е сутки снизился до $89,1 \pm 1,5$ г/л, на 2-е сутки – некоторое увеличение показателей до $94,0 \pm 2,2$ г/л, на 5 сутки – увеличение до $119,5 \pm 2,2$ г/л, что выше исходного ($p < 0,05$), на 8-е сутки некоторое повышение до 120 г/л. В группе (II) сравнения до операции $119,2 \pm 2,2$ г/л, в 1-е сутки уровень уменьшился до $90,2 \pm 2,3$ г/л, на 2-е сутки – без особой динамики $91,5 \pm 2,2$ г/л., на 5-е сутки повышение до $111,5 \pm 1,5$ г/л ($p < 0,05$), на 8-е сутки гемоглобин 114 г/л (рис. 2).

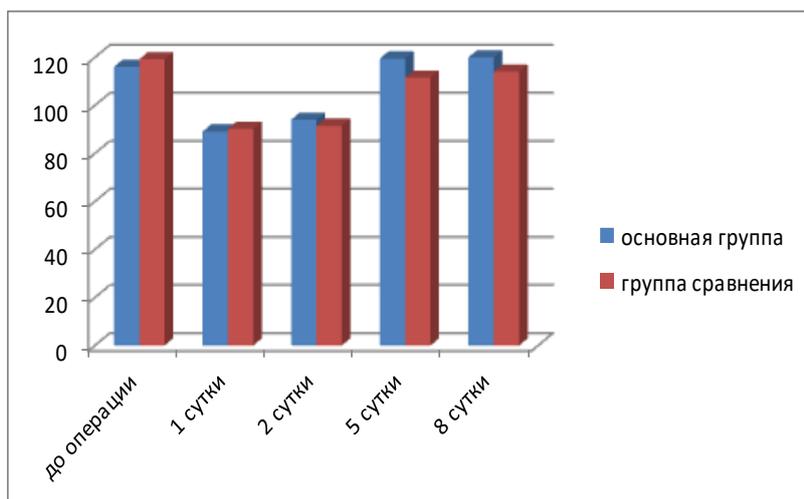


Рисунок 2. Динамика вариабельности показателей гемоглобина в обеих группах пациентов
Figure 2. Dynamics of hemoglobin variability in both groups of patients

Показатели гематокрита в I группе до операции $37,2 \pm 0,7 \%$, в 1-е сутки снижаются до $31,4 \pm 0,5 \%$, на 2-е сутки продолжают снижаться до $30,3 \pm 0,5 \%$, на 5-е сутки увеличиваются до $38,2 \pm 0,5 \%$, на 8-е сутки гематокрит составил $38,9 \pm 0,5 \%$. Во II группе до операции $39,6 \pm 0,5 \%$, в 1-е сутки уровень снизился до $33,0 \pm 0,5 \%$ на 2-е сутки – до $31,4 \pm 0,5 \%$, на 5-е сутки поднялся до $36,3 \pm 0,7 \%$, но по-прежнему ниже исходного ($p < 0,05$), на 8-е сутки гематокрит $37,1 \pm 0,5 \%$ (рис. 3).

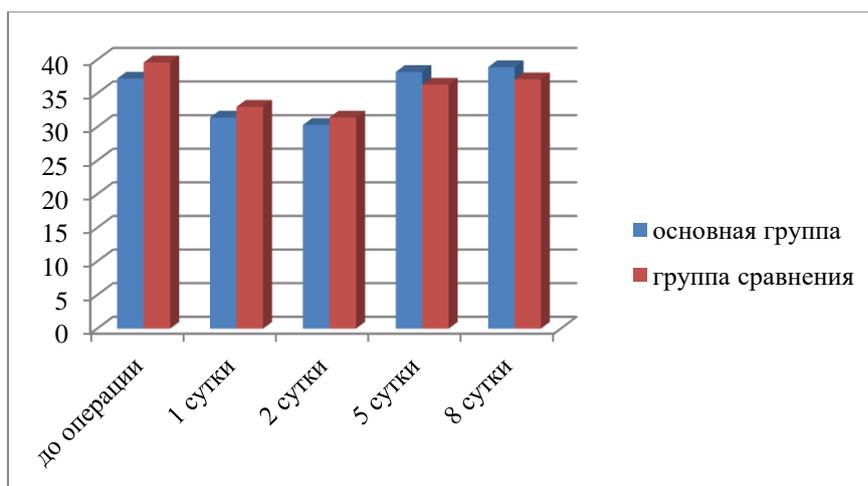


Рисунок 3. Динамика вариабельности гематокрита в обеих группах пациентов
Figure 3. Dynamics of hematocrit variability in both groups of patients

В течение первых двух дней отмечалось снижение всех показателей красной крови из-за её потери во время хирургического вмешательства. Однако на пятые сутки произошли значительные изменения в динамике: в основной группе наблюдалось увеличение и достижение более высоких значений по сравнению с исходными данными. Уровень эритроцитов увеличился на 5,3 %, содержание гемоглобина – на 3,0 %, а гематокрит – на 2,7 %. Изменения показателей крови у пациентов основной группы представлена в таблице 1.

Отклонение от базового уровня в сравнительной группе составляет 7,5 % для количества эритроцитов, 6,4 % – для уровня гемоглобина и 8,3 % – для показателя гематокрита.

Таким образом, изучение динамических изменений показателей эритроцитов показало, что влияние периоперационного питания на процесс образования эритроцитов оказывает стимулирующее действие.

Число лейкоцитов в основной группе до операции составляло $9,0 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$, в 1-е сутки – $18,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$, на 2-е сутки – $24,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$, на 5-е сутки снизилась до $12,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), а на 8-е сутки составила $9,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Вероятно, что после операции произошло значительное увеличение количества лейкоцитов, достигшее пика на 2-й день, за которым последовало снижение до исходного уровня к 5-му дню и последующая стабилизация к 8-му дню.

В группе сравнения уровень лейкоцитов у больных ($n = 39$) до операции составил $8,2 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$, в 1-е сутки уровень лейкоцитов – $20,0 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, на 2-е сутки уровень лейкоцитов составил $22,0 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, на 5-е сутки – $12,8 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), на 8-е сутки $11,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (рис. 4).

Важно отметить, что значительное увеличение числа белых кровяных клеток до и после операции свидетельствует о наличии локального воспаления, активации иммунной системы и разрушении тканей в организме в результате проведения хирургического вмешательства (табл.).

Таблица. Динамика вариабельности лейкоцитов в обеих группах пациентов ($p < 0,05$)
Table. Dynamics of leukocyte variability in both groups of patients ($p < 0,05$)

Период	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	
	Основная группа	Группа сравнения
Физиологическая норма	3,6–10,0	
До операции	$9,0 \pm 0,6$	$8,2 \pm 0,3$
1 сутки	$18,2 \pm 0,4$	$20,0 \pm 0,7$
2 сутки	$24,2 \pm 0,4$	$22,0 \pm 0,7$
5 сутки	$12,1 \pm 0,4$	$12,8 \pm 0,7$
8 сутки	$9,1 \pm 0,6$	$11,1 \pm 0,5$

На 1-й и 2-й день после операции уровень лейкоцитов остается высоким в обеих группах, что связано с основным заболеванием и операционной травмой. На 5-е и 8-е сутки наблюдается достоверное снижение количества лейкоцитов у больных обеих групп, но в основной группе имеется более выраженная динамика – незначительное повышение (на 1,1 %), а в группе сравнения остается значительно выше (на 35,0 %) по сравнению с исходными показателями лейкоцитов до операции.

Снижение уровня лейкоцитов в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп, по нашему мнению, происходит за счет удаления источника перифокального воспаления (злокачественное новообразование). Но в результате нашего исследования в I группе отмечена более выраженная динамика изменений нормализации показателей лейкоцитов по причине нормализующего действия нутриционной поддержки на лейкопоэз [1, 4–6].

Таким образом, количество лейкоцитов крови в послеоперационном периоде отчетливо различается в обеих группах на 8-е сутки. У пациентов, получивших нутриционную поддержку, не было отмечено после операции повышения количества лейкоцитов к 8-м суткам по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте нутритивной поддержки [1, 7].

Заключение. Проведённое наблюдение и изучение изменений в клинических показателях крови у больных со злокачественным новообразованием гастроэзофагеального перехода, перенесших радикальную хирургическую операцию, свидетельствует о том, что поддержка питания в периоперационном периоде способствует стимуляции процесса образования эритроцитов и нормализации показателей лейкоцитов по причине нормализующего действия нутриционной поддержки на лейкопоэз. Данная методика является технически простой, малотравматичной и дает хорошие клинико-лабораторные результаты в раннем послеоперационном периоде у данной категории пациентов.

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. Щитка В. А. Периоперационное энтеральное питание больных при раке грудного отдела пищевода: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Астрахань, 2013. 24 с.
2. Иванов Р. Б. Периоперационное энтеральное питание больных при операциях на желудке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2011. 24 с.
3. Кутуков В. В., Идиева У. К., Иванов Р. Б., Щитка В. А. Периоперационная нутритивная поддержка при операциях на желудке // Медицинская наука и образование Урала. 2012. Т. 13, № 2 (70). С. 41–45.
4. Пат. Ru 2342959 с1 Рос. Федерация, МПК А61М 31/00. Способ периоперационной нутриционной поддержки больных при деструктивных формах острого калькулезного холецистита / Дорофеев О. В.; заявитель и патентообладатель Дорофеев О. В. Заявл.; 18.03.2007; Опубл. 10.01.2009.

5. Александрович Ю. С., Александрович И. В., Пшениснов К. В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей // Вестник интенсивной терапии. 2015. № 3. С. 24–31.
6. Боброва О. П., Зуков Ю. А., Дыхно А. А. Гастроэзофагеальный рак: клинико-патогенетические подходы к проведению нутритивной поддержки в периоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 91–95.
7. Бояринцев В. В., Евсеев М. А. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента. Санкт-Петербург: Онли-Пресс, 2017.

References

1. Shchitka V. A. Perioperatsionnoye enteral'noye pitaniye bol'nykh pri rake grudnogo otdela pishchevoda = Perioperative enteral nutrition of patients with cancer of the thoracic esophagus. Abstract of thesis of Cand. Sci. (Med.). Astrakhan; 2013: 24 p. (In Russ).
2. Ivanov R.B. Perioperatsionnoye enteral'noye pitaniye bol'nykh pri operatsiyakh na zheludke = Perioperative enteral nutrition of patients undergoing gastric surgery. Abstract of thesis of Cand. Sci. (Med.). Astrakhan; 2011: 24 p. (In Russ).
3. Kutukov V. V., Idieva U. K., Ivanov R.B., Shchitka V.A. Perioperative nutritional support during gastric surgery. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical science and education of the Urals. 2012; 13 (2 (70)): 41–45. (In Russ).
4. Dorofeev O. V. Patent Ru 2342959 c1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61M 31/00. Sposob perioperatsionnoy nutritsionnoy podderzhki bol'nykh pri destruktivnykh formakh ostrogo kal'kuleznogo kholetsistita = Patent Ru 2342959 c1 Russian Federation, IPC A61M 31/00 Method of perioperative nutritional support for patients with destructive forms of acute calculous cholecystitis. Applicant and patent holder O. V. Dorofeev; Application; 03/18/2007; Publ. 01/10/2009. (In Russ).
5. Aleksandrovich Yu. S., Aleksandrovich I. V., Pshenisnov K. V. Screening methods for assessing nutritional risk in hospitalized children. Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care. 2015; 3: 24–31. (In Russ).
6. Bobrova O. P., Zukov Yu. A., Dykhno A. A., Gastroesophageal cancer: clinical and pathogenetic approaches to nutritional support in the perioperative period. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology. 2015; 6: 91–95. (In Russ).
7. Boyarintsev V. V., Evseev M. A. Metabolism i nutritivnaya podderzhka khirurgicheskogo patsienta = Metabolism and nutritional support of the surgical patient. St. Petersburg: Online-Press, 2017. (In Russ).

Информация об авторах

- Газиев М. А.*, заведующий хирургическим отделением № 2 (торакальной онкологии и опухолей кожи), Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: marat10_1@mail.ru.
- Кутуков В. В.*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kutukov2006@mail.ru.
- Якименко Я. А.*, врач-онколог врач-химиотерапевт отделения № 6 (отделение противоопухолевой терапии), Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

Information about the authors

- Gaziev M. A.*, Head of the Department, Regional Clinical Oncology Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: marat10_1@mail.ru.
- Kutukov V. V.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kutukov2006@mail.ru.
- Yakimenko Ya. A.*, oncologist-chemotherapist, Regional Clinical Oncology Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 03.04.2024; одобрена после рецензирования 29.05.2024; принята к публикации 30.05.2024.

The article was submitted 03.04.2024; approved after reviewing 29.05.2024; accepted for publication 30.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 57.083.3:577.11:579.6

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-54-61

**ВЫДЕЛЕНИЕ ОЧИЩЕННЫХ ГЕТЕРОГЕННЫХ АНТИГЕНОВ,
ОБЩИХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА, ЖИВОТНЫХ И МИКРООРГАНИЗМОВ,
С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАГНОИММУНОСОРБЦИИ**

Анна Александровна Ефременко¹, Игорь Александрович Базиков¹,
Владимир Александрович Зеленский¹, Виталий Иванович Ефременко²,
Ирина Викторовна Жарникова², Вероника Анатольевна Шульженко²,
Дмитрий Витальевич Ефременко²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Ставрополь, Россия

Аннотация. Цель – разработать методические подходы для получения гетерогенных антигенов, общих для человека, животного (морская свинка) и микроорганизмов (возбудители чумы и бруцеллеза), и антител к ним с использованием магнитных аффинных сорбентов. В нашем исследовании были использованы следующие материалы и методы: выделение тканевых (паренхиматозные органы) и бактериальных водорастворимых антигенов; приготовление иммунных кроличьих сывороток; создание антигенных и антительных аффинных сорбентов; создание иммунофлуоресцентного и иммуноферментного диагностикумов для контрольных реакций; очистка антигенов и антител с помощью методов магноиммуносорбции, разработанных авторами. Результаты и заключение. В итоге были определены и изолированы антигены мимикрии, общие у человека и морской свинки с возбудителями чумы и бруцеллеза, и антитела к ним. При постановке контрольных иммунохимических реакций на этапе выделения очищенных тканевых гетерогенных антигенов показатели опытных проб превышали контрольные в 2–3 раза при использовании иммуносорбентов, приготовленных из коммерческих бруцеллезной и чумной сывороток, и в 3–5 раз – из экспериментальных бруцеллезных сывороток.

Ключевые слова: гетерогенные антигены, антитела, аффинные магносорбенты, препаративное выделение и очистка, иммунофлуоресцентный и иммуноферментный диагностикумы

Для цитирования: Ефременко А. А., Базиков И. А., Зеленский В. А., Ефременко В. И., Жарникова И. В., Шульженко В. А., Ефременко Д. В. Выделение очищенных гетерогенных антигенов, общих для человека, животных и микроорганизмов, с применением методов магноиммуносорбции // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 54–61. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-54-61.

ORIGINAL ARTICLE

Original article

**ISOLATION OF PURIFIED HETEROGENEOUS ANTIGENS COMMON TO HUMANS,
ANIMALS AND MICROORGANISMS USING MAGNOIMMUNOSORPTION METHODS**

Anna A. Efremenko¹, Igor' A. Bazikov¹,
Vladimir A. Zelenskiy¹, Vitaliy I. Efremenko²,
Irina V. Zharnikova², Veronika A. Shul'zhenko²,
Dmitriy V. Efremenko²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia

Abstract. The aim of the study was to develop methodological approaches for the production of heterogeneous antigens common to humans, animals (guinea pig) and microorganisms (pathogens of plague and brucellosis), and antibodies to them using magnetic affinity sorbents. Materials and methods: isolation of tissue (parenchymal organs) and bacterial water-soluble antigens, preparation of immune rabbit sera, creation of antigenic and antibody affinity sorbents, creation of immunofluorescence and immunoenzyme antigens for control reactions, purification of antigens and antibodies using magnoimmunosorption methods, developed by us. Results and conclusion. Mimicry antigens common in humans and guinea pig with pathogens of plague and brucellosis and antibodies to them were determined and isolated.

Ефременко А. А., Базиков И. А., Зеленский В. А., Ефременко В. И., Жарникова И. В., Шульженко В. А., Ефременко Д. В., 2024

The control immunochemical reactions at the stage of isolation of purified tissue heterogeneous antigens, the test samples exceeded the control by 2–3 times using immunosorbents prepared from commercial brucellosis and plague antisera, and by 3–5 times – from experimental brucellosis antisera.

Keywords: heterogeneous antigens, antibodies, affinity magnosorbents, preparative isolation and purification, immunofluorescence and enzyme immunosorbent antigens

For citation: Efremenko A. A., Bazikov I. A., Zelenskiy V. A., Efremenko V. I., Zharnikova I. V., Shul'zhenko V. A., Efremenko D. V. Isolation of purified heterogeneous antigens common to humans, animals and microorganisms using magnosorption methods. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 54–61. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-54-61. (In Russ.).

Введение. Обнаружение шведским ученым Дж. Форсманом в 1911 г. общего антигена в тканях морской свинки и эритроцитах барана привело к поиску и изучению роли подобных структур и у других живых систем. В дальнейшем было установлено наличие идентичных гетерогенных антигенов (или как еще их называют антигенов мимикрии) у различных организмов, в том числе находящихся на значительном отдалении друг от друга в эволюционном и таксономическом отношении. Были найдены общие антигены и у человека, при этом не только с разными видами млекопитающих, но и с простейшими, бактериями и вирусами [1–3]. По химической природе антигены мимикрии весьма разнообразны и представлены белками, полисахаридами, липидами и их комплексами, отдельными отрицательно заряженными фосфолипидами. В настоящее время известна роль некоторых из них в формировании патологических состояний у человека [4–6]. Например, в патогенезе острой ревматической лихорадки (ревматизма) одно из ведущих значений имеет наличие общих антигенных структур у некоторых штаммов стрептококка с тканями сердца, что определяет их тропность к сердечной мышце. Они же способствуют преодолению иммунологической толерантности, в результате чего даже после элиминации возбудителя могут вырабатываться аутоантитела уже к собственным компонентам клеточных структур, оказывая повреждающее действие [7].

Однако роль гетерогенных антигенов в механизме развития многих инфекционных болезней, а также аутоиммунных процессов, являющихся следствием прямого и опосредованного воздействия патогена на макроорганизм, еще только предстоит определить.

Изучение природы антигенов мимикрии *in vitro* становится возможным при получении их в чистом виде. Вместе с тем общее их количество среди других биополимеров живых клеточных систем и вирусных частиц ничтожно мало. Таким образом, важной задачей становится разработка щадящих методов выделения и очистки комплекса гетерогенных антигенов и антител к ним, а также средств для их обнаружения в различных объектах.

Цель: разработать методические подходы к получению гетерогенных антигенов, общих для человека, животного (морская свинка) и микроорганизмов (возбудители чумы и бруцеллеза), и антител к ним с использованием магнитных аффинных сорбентов.

В рамках исследования необходимо было решить следующие задачи:

- выделить антигены из паренхиматозных органов человека и животного;
- изолировать иммуноглобулины из чумной и бруцеллезной иммунных сывороток;
- получить антигенные и антительные магнитные сорбенты;
- приготовить иммунофлуоресцентный и иммуноферментный диагностикумы;
- провести аффинную очистку гетерогенных антигенов и антител к ним.

Материалы и методы. Антигенный материал выделяли из паренхиматозных органов (печень, селезенка, легкое) морской свинки и трупа человека с группой крови O (1) Rh, погибшего от случайной травмы (трупный материал получен из Ставропольского государственного медицинского университета), где могут локализоваться возбудители чумы и бруцеллеза при инфекционном процессе, а также из стерильных ацетонвысушенных бактерий – *Brucella melitensis* Rev 1, *B. abortus* 19, *B. suis* 64 (штаммы получены из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» Ставропольского научно-исследовательского противочумного института). Предварительно кусочки органов промывали 0,1 М фосфатным буфером pH 7,2, измельчали и гомогенизировали путем растирания в ступке. Тканевый материал и густые бактериальные суспензии, взвешенные в 0,1 М фосфатном буфере pH 7,2, замораживали и пропускали через лабораторный клеточный дезинтегратор FRENCH PRESS (“Thermo Fisher Scientific Inc.”, Финляндия), обеспечивая механическое разрушение клеток.

Водорастворимый бруцеллезный антиген изолировали комплексным методом: водно-солевой экстракцией и дезинтеграцией микроорганизмов [8]. Экстракцию проводили 2,5 % раствором хлорида натрия. Дезинтегрирование осуществляли разрушением под высоким давлением в X-прессе (“Thermo Fisher Scientific Inc.”, Финляндия) и ультразвуковым методом на аппарате УЗДН-2Т (НПП «УкрРосПрибор», Россия) при частоте колебаний 22 кГц. Фракцию I чумного микроба изолировали по методу E. F. Baker с соавторами [9].

Экстракты отделяли от осадка центрифугированием при 10 000 оборотах в течение 40 мин с последующим пропусканием надосадка через мембранные фильтры и лиофильно высушивали. Бактериальные антигены в дальнейшем применяли для иммунизации кроликов с целью получения иммунных сывороток. Тканевые антигены использовали для выделения из них гетерогенных очищенных антигенов и приготовления антигенных магнитных сорбентов. В работе применяли коммерческие препараты «Имуноглобулины диагностические чумные адсорбированные лошадиные для реакции агглютинации на стекле, лиофилизат для диагностических

целей» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, Россия) и «Сыворотку диагностическую поливалентную бруцеллезную сухую для реакции агглютинации (РА)» (ФКУЗ Иркутский противочумный институт Роспотребнадзора, Россия). Экспериментальные бруцеллезные сыворотки, имеющие более высокую иммунохимическую активность, получали, используя общепринятую схему иммунизации кроликов, путем последовательных инъекций смеси экстрагированных антигенных комплексов возбудителя бруцелллёза с иммуномодулятором феракрилом (НПО «Пуск», Россия). Применение феракрила приводит к увеличению иммуногенных свойств антигенов и выработке антител. В результате были приготовлены поливалентные сыворотки, позволяющие определить род возбудителя бруцеллеза без установления его видовой принадлежности. С применением каприловой кислоты из коммерческих и экспериментальных иммунных сывороток выделяли иммуноглобулины, которые формировали зоны преципитации в реакциях встречной иммунодиффузии в геле с гомологичными бактериальными и тканевыми антигенами. В дальнейшем их использовали для приготовления магнимоносорбентов (МИС), иммунохимических диагностикумов и в качестве сырья при выделении очищенных антител к гетерогенным антигенам.

Для обнаружения антигенов мимикрии и антител к ним были приготовлены иммунофлуоресцентный и иммуноферментный диагностикумы. Для этого часть чумных и бруцеллезных иммуноглобулинов, выделенных каприловым методом из сывороток по G. Steibuch, R. Andran [10] метили общепринятыми методами флуорохромным (флуоресцеинизотиоцианат – “Merck”, США) и ферментным (пероксидаза хрена с активностью 250 ед./мг – «Диаэм», Россия) маркерами.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы “Microsoft Excel 2010”. С учетом малой выборки ($n < 30$) для выявления статистической значимости различий результатов использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Оценивая методологические подходы к препаративной очистке комплекса гетерогенных антигенов, общих для теплокровных и микроорганизмов, следовало учитывать их малое количество среди множества других биополимеров исследуемых клеточных систем и ограниченность сведений по физико-химическим свойствам их отдельных компонентов. В связи с этим очистка гетерогенных антигенов с использованием методов фракционирования биополимеров по молекулярному весу, электростатическому заряду, способности взаимодействовать с различными ионообменниками представлялась недостаточно эффективной. С учетом этого был выбран одноэтапный аффинный метод очистки гетерогенных антигенов и антител к ним, основанный на их специфическом взаимодействии в реакции антиген-антитело, один из компонентов которой иммобилизован на твердофазном носителе. Последующая щадящая десорбция позволяла получать высокоочищенные комплексы гетерогенных антигенов без примеси сопутствующих биополимеров. Иммуноглобулиновые МИС получали в двух формах. В одном варианте в качестве твердой фазы использован полиакриламидный гель [11, 12], в другом – алюмосиликат [13–15]. Антигенные МИС готовили только на основе алюмосиликата.

В первом варианте чумные и бруцеллезные иммуноглобулины, полученные как описано ранее, в количестве 3 мл, содержащих 3 мг белка, включали физическим способом в решетку 20 % полиакриламидного геля прямым внесением, без активирующих реагентов. Для придания ему магнитоуправляемых свойств добавляли 1,5 г магнитного материала (Fe_3O_4), а затем вносили катализаторы полимеризации геля (200 мг персульфата аммония или натрия и 0,2 мл N, N, N1, N1-тетраметилэтилендиамина). Общий объем реакционной смеси доводили буфером, содержащим 0,95 % хлорида натрия в 0,1 М фосфатном буфере pH 7,2 (ЗФР), до объема 10 мл и тщательно перемешивали, помещая пробирку с реакционной смесью в емкость с кусочками льда. После формирования полимера его измельчали стеклянной палочкой, затем пропускали через шприц с иглой № 0840 и многократно отмывали ЗФР до тех пор, пока в промывной жидкости спектрофотометрически на приборе UV-1800 (“Shimadzu”, Япония) при длине волны 280 нм переставали определяться следы белка, высвобождающегося при измельчении геля [16].

Другой тип сорбента представлял собой неорганические гранулы пористого алюмосиликата, активированного декстраном (ООО «ПК Химпром», Россия), содержащего внутри гранул магнитный материал (Fe_3O_4) (рис. 1).

На его поверхности после предварительной обработки сорбента периодатом натрия ковалентно фиксировали чумные и бруцеллезные иммуноглобулины из расчета 100 мкг белка на 50 мг твердой фазы, а также тканевые антигены, полученные, как описано ранее, из паренхиматозных органов морской свинки и человека из расчета 20 мг белка в объеме 10 мл на 1 г активированного пористого алюмосиликата (рис. 2).

После инкубации и промывания ЗФР от несвязавшихся компонентов, для нейтрализации свободных химически активных функциональных групп сорбент обрабатывали 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина в течение 1 ч и вновь отмывали ЗФР. Все манипуляции, включая фиксацию биомолекул на гранулах магнимоносорбента, их промывание и извлечение из водной фазы, осуществляли с использованием магнитного поля [17].

Сравнивая свойства двух типов иммуносорбентов, имеющих примерно одинаковую количественную активность специфически связывать тканевые антигены, предпочтение следует отдать твердой фазе на основе алюмосиликата, активированного полиглобулином. При его приготовлении требовалось меньшее количество иммуноглобулинов, благодаря ковалентной фиксации, он одинаково подходит для удерживания на своей поверхности как антител, так и антигенов, в отличие от полиакриламидного сорбента, связывающего только

крупные биомолекулы (например, иммуноглобулины) механически в ячеистой решетке геля, в результате чего основной объем неоднородного по размеру антигенного материала может быть потерян. Кроме того, только алюмосиликатные иммунные сорбенты характеризуются возможностью длительного хранения после лиофилизации без потери свойств.

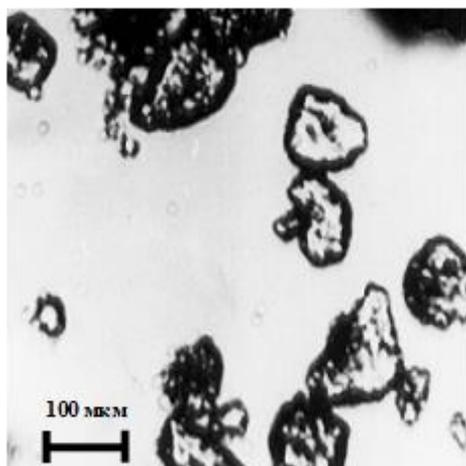


Рисунок 1. Микрофотография МИС на основе алюмосиликата при увеличении $\times 100$ под световым микроскопом (темные включения – магнитный материал Fe_3O_4)
 Figure 1. Aluminosilicate MIS micrograph, magnification $\times 100$, light microscope (dark inclusions – magnetic material Fe_3O_4)

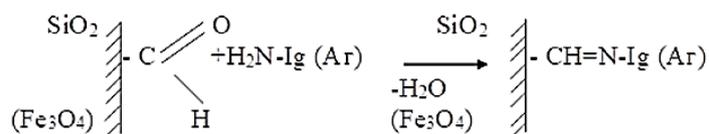


Рисунок 2. Схема получения антительного (Ig) и антигенного (Ag) МИС на алюмосиликатном носителе
 Figure 2. Scheme of production of antibody (Ig) and antigenic (Ag) MIS on aluminosilicate base

Постановку иммунных реакций проводили с 10 % взвесью МИС, приготовленных по методикам, описанным выше. К исследуемому образцу вносили 100 мкл МИС, инкубировали 60 мин, отмывали от несвязавшихся лигандов. Образовывался комплекс антитело-антиген в количестве 500 мкл, который помещали во флаконы, куда затем вносили 500 мкл флуоресцирующих иммуноглобулинов или пероксидазного конъюгата в рабочем разведении, указанном на этикетке ампулы. После инкубирования опытных (МИС с исследуемым материалом) и контрольных проб (МИС без исследуемого материала) при 37°C в течение 1 ч МИС тщательно промывали ЗФР, удерживая его постоянным магнитом на дне флаконов.

Количественный иммунофлуоресцентный анализ (КИФА) для обнаружения гетерогенных антигенов осуществляли путем помещения гранул иммуносорбента на предметное стекло с последующим учетом уровня их свечения с помощью люминесцентного микроскопа МЛ 3 с фотометрической насадкой ФМЭЛ 1, источника питания УБПВ 1 и цифрового вольтметра Ф4833 («Микромед», Россия). Разницу свечения опытных, контрольных гранул и фона определяли с помощью зонда диаметром 0,5 мм, последовательно наводимого на исследуемые объекты. Положительным считали уровень свечения опытных гранул в 1,5 и более раз превышающий интенсивность свечения контрольных сорбентов [11, 12]. При иммуноферментном анализе (ИФА) интенсивность окрашивания субстрата (о-фенилендиамина) после его внесения во флаконы с иммуносорбентом оценивали с помощью фотометрии жидкой фазы, помещаемой в лунки пластикового планшета, останавливая реакцию 0,4 N раствором серной кислоты. Для учета результатов производили измерение оптической плотности на приборе «Multiscan FC» («Thermo Fisher Scientific Inc.», Финляндия) при длине волны 492 нм. Отрицательным контролем служили МИС, не контактировавшие с антигеном. Положительными считали пробы, превышающие уровень окрашивания контрольных образцов более чем в 1,5 раза [11].

Для обнаружения очищенных антител использовали конкурентные КИФА и ИФА. Антигенные магносорбенты предварительно обрабатывали выделенными очищенными антителами, после чего применяли иммунофлуоресцентный и иммуноферментный диагностикумы, как было описано ранее. Результат считали положительным, если свечение (окрашивание) у опытных образцов отсутствовало полностью, или их уровень был ниже, чем у контрольных.

С использованием антительных сорбентов были осуществлены аффинные методы препаративного получения очищенных тканевых гетерогенных антигенов. С этой целью к МИС добавляли экстрагированные из паренхиматозных органов человека или животных антигенные комплексы из расчета на 1 г сорбента вносили 10

мл антигенного экстракта, содержащего 2 мг белка в 1 мл. После инкубации смеси при 37 °С в течение 1 ч в условиях перемешивания МИС отмывали ЗФР от несвязавшихся компонентов до тех пор, пока в промывной жидкости переставали спектрофотометрически обнаруживаться следы белка. При этом во всех случаях при постановке КИФА и ИФА показатели опытных проб превышали контрольные более чем в 2 раза. Однако при использовании иммуноглобулинов, выделенных из коммерческих бруцеллезной и чумной сывороток, результаты опытных образцов были выше контрольных не более чем в 3 раза, тогда как у различных серий экспериментальных бруцеллезных сывороток – в пределах 3–5 раз (табл.).

После получения положительных результатов в иммунохимических реакциях к 1 г МИС на 5–10 мин добавляли 5 мл 3 М роданистого калия (натрия), подкисленного концентрированной соляной кислотой до pH 5,0. Данный раствор вызывал диссоциацию комплекса антиген-антитело, не денатурируя биополимеры, с отделением от МИС аффинно очищенных тканевых антигенов. Все типы МИС после отмывания ЗФР могли вновь многократно использоваться без заметного снижения их иммуносорбционной емкости.

Удаление из элюирующего раствора роданистого калия (натрия) и соляной кислоты проводили путем его диализа против ЗФР. Отсутствие в препаратах роданистого калия (натрия) подтверждали с помощью качественной реакции с 1 % раствором хлорида железа (III). Очищенные таким образом антигены, содержащие до 0,1 мг белка в 1 мл, сохраняли способность вновь фиксироваться на МИС и выявляться иммунохимическими методами с чувствительностью $3\text{--}5 \cdot 10^3$ мг ($t = 0,68$) белка в объеме проб от 1 до 10 мл.

Таблица. Результаты контроля активности чумного МИС и бруцеллезного МИС

Table. Results of control of activity of plague MIS and brucellosis MIS

Образец	МИС чумной (коммерческая сыворотка), $n = 25$		МИС бруцеллезный (коммерческая сыворотка), $n = 25$		МИС бруцеллезный (экспериментальная сыворотка), $n = 27$	
	ИФА	КИФА	ИФА	КИФА	ИФА	КИФА
	Диапазон показателей оптической плотности для разных серий препарата: опыт / отрицательный контроль					
<i>Yersinia pestis 461</i>	$2,6 \pm 0,2$ ($t = 0,74$)	$2,75 \pm 0,05$ ($t = 0,79$)	–	–	–	–
<i>Brucella melitensis Rev-1</i>	–	–	$2,7 \pm 0,1$ ($t = 0,78$)	$2,75 \pm 0,05$ ($t = 0,81$)	$4,8 \pm 0,2$ ($t = 0,73$)	$4,65 \pm 0,25$ ($t = 0,73$)
Смесь тканевых антигенов морской свинки	$2,25 \pm 0,05$ ($t = 0,8$)	$2,25 \pm 0,15$ ($t = 0,76$)	$2,25 \pm 0,15$ ($t = 0,76$)	$2,35 \pm 0,15$ ($t = 0,75$)	$3,8 \pm 0,4$ ($t = 0,71$)	$3,75 \pm 0,35$ ($t = 0,72$)
Смесь тканевых антигенов человека	$2,2 \pm 0,1$ ($t = 0,79$)	$2,3 \pm 0,1$ ($t = 0,77$)	$2,45 \pm 0,25$ ($t = 0,72$)	$2,7 \pm 0,2$ ($t = 0,74$)	$3,45 \pm 0,35$ ($t = 0,7$)	$3,45 \pm 0,45$ ($t = 0,7$)
ЗФР	$0,5 \pm 0,1$ ($t = 0,77$)	$0,5 \pm 0,1$ ($t = 0,77$)	$0,5 \pm 0,1$ ($t = 0,76$)	$0,55 \pm 0,05$ ($t = 0,81$)	$0,6 \pm 0,1$ ($t = 0,77$)	$0,55 \pm 0,05$ ($t = 0,8$)

Примечание: t -критерий Стьюдента.

Note: Student's t -test.

Используя аффинные магнитные сорбенты на основе алюмосиликата, активированного полиглобулином, было осуществлено выделение очищенных антител из антибактериальных иммуноглобулинов. С этой целью твердую фазу с ковалентно фиксированными тканевыми антигенами в количестве 1 г перемешивали при 37 °С с 10 мл чумных или бруцеллезных иммуноглобулинов, содержащих 1 мг белка в 1 мл, после чего сорбенты тщательно отмывали ЗФР. Далее иммуноглобулины диссоциировали от твердой фазы с помощью ЗФР, содержащего 3 М роданистый калий (натрий), в который для сохранения биологической активности антител добавляли белковый стабилизатор (1 % бычий сывороточный альбумин). После проведенного диализа получали очищенные антитела с сохраненными свойствами (способностью связываться со специфическими гетерогенными антигенами), что было подтверждено при постановке конкурентных иммунохимических реакций (КИФА и ИФА).

Таким образом, разработанная методика выделения гетерогенных антигенов, общих для человека, животных и микроорганизмов, и антител к ним, основанная на магноиммуносорбентной очистке препаратов, включает в себя ряд последовательных процессов:

- получение водорастворимых тканевых антигенов;
- получение водорастворимых бактериальных антигенов и приготовление на их основе иммунных кроличьих сывороток (как альтернатива – использование коммерческих сывороток);
- создание антигенных и антительных аффинных сорбентов;
- создание иммунофлуоресцентного и иммуноферментного диагностикумов для контрольных реакций;
- очистка антигенов и антител с помощью сконструированных магносорбентов.

В результате проведенных исследований удалось обнаружить присутствие общих гетерогенных антигенов у возбудителей чумы, бруцеллеза и в паренхиматозных органах человека и морской свинки.

Заключение. Вышеописанные методические подходы могут использоваться при последующем изучении качественного состава и химической природы антигенов мимикрии, мест их локализации в клетках микро- и макроорганизмов, определении роли в патогенезе различных инфекционных болезней, в формировании иммунитета, его напряженности и развитии аутоиммунных процессов. Разработанные антигенные и иммуноглобулиновые твердофазные магнитные сорбенты, иммунофлуоресцентный и иммуноферментный препараты продемонстрировали свою эффективность при применении в диагностических целях.

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. Roze N. R. Autoimmunity, infection and adjuvants // *Lupus*. 2010. No. 19. P. 354–358.
2. Shoenfeld Y. 'ASIA' – autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants // *Journal of Autoimmunity*. 2011. No. 36. P. 4–8.
3. Москалец О. В. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний // *Казанский медицинский журнал*. 2017. № 4. С. 586–591.
4. Симонова А. В., Кузьменко Л. Г., Лебедева И. С., Баранова И. Д., Арязмова В. В. Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации // *Лечащий врач*. 2012. № 4. С. 16–20.
5. Pendegraft W. F., Badhwar A. K., Preston G. A. Autoantigen complementarity and its contributions to hallmarks of autoimmune disease // *Journal of Theoretical Biology*. 2015. Vol. 375. P. 88–94.
6. Nielsen P. R., Kragstrup T. W., Deleuran B. W., Benrose M. E. Infections as risk factor for autoimmune disease – A nationwide study // *Journal of Autoimmunity*. 2016. Vol. 74. P. 176–181.
7. Sakkas L. I., Bogdanos D. P. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmunity Highlights*. 2016. Vol. 7 (1). P. 13.
8. А. с. № 1425910 от 22.05.1988. Способ получения туляремийного антигена / Василенко Н. Ф., Кронгауз И. В., Лопаткин О. Н. и др.
9. Baker E. E., Sommer H., Foster L. E., Meyer E., Meyer K. F. Studies on immunization against plague. I. The isolation and characterization of the soluble antigen of the *Pasteurella pestis* // *Journal of Immunology*. 1952. Vol. 68, no. 2. P. 131–145.
10. Steibuch G., Andran R. The isolation of IgG from imanalion serra with the acid of caprylic // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1969. Vol. 139. P. 279–284.
11. Ефременко В. И. Магносорбенты в микробиологических исследованиях. Ставрополь: Ставрополье, 1996. 131 с.
12. Пат. 2196335 Рос. Федерация, МПК G01N 33/53. Способ определения гетерогенных антигенов, сходных для микроорганизмов и органов человека и животного / Ефременко В. И., Кантеева Е. А., Борздова И. Ю.; заявитель и патентообладатель – Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Заявл. 30.07.2001; опубл. 10.01.2003, № 2001121413/14;
13. Пат. 2215295 Рос. Федерация, МПК G01N 33/569 Способ выделения фракций гетерогенных антигенов, сходных между антигенами микроорганизмов рода *Brucella* и паренхиматозными тканями человека // Ефременко В. И., Кантеева Е. А., Борздова И. Ю., Зарубин В. В., Шевченко О. А.; заявитель и патентообладатель – Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Заявл. 30.07.2001; опубл. 27.10.2003, №2001121436/14.
14. Тюменцева И. С., Жарникова И. В., Афанасьев Е. Н., Ефременко В. И., Коготкова О. И., Кальной С. М., Куличенко А. Н. Научно-методические разработки биотехнологий производства иммунобиологических препаратов для экспресс-диагностики инфекционных заболеваний и детекции их возбудителей // *Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение*. 2015. № 7. С. 21–25.
15. Тюменцева И. С., Курчева С. А., Афанасьев Е. Н., Жарникова И. В., Жданова Е. В., Старцева О. Л., Гаркуша Ю. Ю., Семирчева А. А. Особенности пробоподготовки с использованием иммуномагнитного сорбента при исследовании полевого материала на наличие возбудителя чумы // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 5. С. 42–46.

16. Гаркуша Ю. Ю., Тюменцева И. С., Курчева С. А., Старцева О. Л., Жарникова И. В., Кошкидько А. Г., Геогджаян А. С. Определение стабильности основных показателей качества стандартного образца магносорбента // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 7. С. 48–51.

17. Пат. на изобретение № 2102134 от 20.01.1998. Способ получения иммуносорбента / Брыкалов А. В., Жарникова И. В. Заявка № 95121203.

References

1. Roze N. R. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus*. 2010; 19: 354–358. doi: 10.1177/0961203309360670.

2. Shoenfeld Y. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of Autoimmunity*. 2011; 36: 4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.

3. Moskalets O. V. Role of infections in the development of autoimmune diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2017; 4: 586–591. (In Russ.).

4. Simonova A. V., Kuzmenko L. G., Lebedeva I. S., Baranova I. D., Arzyamova V. V. Chronic infections: innovative ideas in the field of pathogenesis, treatment, vaccination. *Lechaschiy Vrach Journal = The Attending Physician*. 2012; 4: 16–20. (In Russ.).

5. Pendegraft W. F., Badhwar A. K., Preston G. A. Autoantigen complementarity and its contributions to hallmarks of autoimmune disease. *Journal of Theoretical Biology*. 2015; 375: 88–94. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.12.006.

6. Nielsen P. R., Kragstrup T. W., Deleuran B. W., Benrose M. E. Infections as risk factor for autoimmune disease – A nationwide study. *Journal of Autoimmunity*. 2016; 74: 176–181. doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.013.

7. Sakkas L. I., Bogdanos D. P. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Highlights*. 2016; 7 (1): 13. doi: 10.1007/s13317-016-0086-x.

8. Vasilenko N. F., Krongauz I. V., Lopatkin O. N. et al. Author's certificate No. 1425910 dated 22.05.1988. Method for preparing tularemium antigen.

9. Baker E. E., Sommer H., Foster L. E., Meyer E., Meyer K. F. Studies on immunization against plague. I. The isolation and characterization of the soluble antigen of the *Pasteurella pestis*. *Journal of Immunology*. 1952; 68 (2): 131–145.

10. Steibuch G., Andran R. The isolation of IgG from imanalion serra with the acid of caprilic. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1969; 139: 279–284.

11. Efremenko V. I. *Magnosorbenty v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh = Magnosorbents in microbiological studies*. Stavropol: Stavropolye; 1996: 131 p. (In Russ.).

12. Efremenko V. I., Kanteeva E. A., Borzdova I. Yu. Patent 2196335 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G01N 33/53. Sposob opredeleniya geterogennykh antigenov, skhodnykh dlya mikroorganizmov i organov cheloveka i zhivotnogo = Patent RF, no. 2196335. 2003. A method for determining heterogeneous antigens similar to microorganisms and organs of humans and animals. (In Russ.).

13. Efremenko V. I., Kanteeva E. A., Borzdova I. Yu., Zarubin V. V., Shevchenko O. A. Patent 2215295 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G01N 33/569 Sposob vydeleniya fraktsiy geterogennykh antigenov, skhodnykh mezhdru antigenami mikroorganizmov roda *Brucella* i parenkhimatoznymi tkanyami cheloveka = Patent RF, no. 2215295. 2003. A method for isolating fractions of heterogeneous antigens similar to antigens of microorganisms of the genus *brucella* and human parenchymal tissues. (In Russ.).

14. Tyumentseva I. S., Zharnikova I. V., Afanas'ev E. N., Efremenko V. I., Kogotkova O. I., Kal'noy S. M., Kulichenko A. N. Scientific and methodological development of biotechnologies for the production of immunobiological preparations for the express diagnosis of infectious diseases and the detection of their pathogens. *Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie = Biopreparations. Prevention. Diagnosis. Treatment*. 2015; 7: 21–25. (In Russ.).

15. Tyumentseva I. S., Kurcheva S. A., Afanas'ev E. N., Zharnikova I. V., Zhdanova E. V., Startseva O. L., Garkusha Yu. Yu., Semircheva A. A. Peculiarities of sample preparation using an immunomagnetic sorbent when examining field material for the plague agent. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*. 2018; 339 (5): 42–46. (In Russ.).

16. Garkusha Yu. Yu., Tyumentseva I. S., Kurcheva S. A., Startseva O. L., Zharnikova I. V., Koshkid'ko A. G., Geogdzhayan A. S. Determination of the stability of the main quality indicators of the magnosorbent reference standard. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2018; 7: 48–51. (In Russ.).

17. Brykalov A. V., Zharnikova I. V. Patent na izobreteniyе No. 2102134 ot 20.01.1998. Sposob polucheniya immunosorbenta = Patent No. 2102134 dated 20.01.1998. Method for preparing immunosorbent. (In Russ.).

Информация об авторах

А. А. Ефременко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, e-mail: anna_efremenko_26@mail.ru.

И. А. Базиков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, e-mail: bazikov@list.ru.

В. А. Зеленский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, e-mail: moon175@yandex.ru.

В. И. Ефременко, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Ставрополь, Россия, e-mail: efremenko26@mail.ru.

И. В. Жарникова, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Ставрополь, Россия, e-mail: efremenko26@mail.ru.

В. А. Шульженко, врач-эпидемиолог, Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Ставрополь, Россия, e-mail: veronika_kb@mail.ru.

Д. В. Ефременко, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Ставрополь, Россия, e-mail: efremenko26@mail.ru.

Information about the authors

A. A. Efremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: anna_efremenko_26@mail.ru.

I. A. Bazikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: bazikov@list.ru.

V. A. Zelensky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: moon175@yandex.ru.

V. I. Efremenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia, e-mail: efremenko26@mail.ru.

I. V. Zharnikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia, e-mail: efremenko26@mail.ru.

V. A. Shul'zhenko, epidemiologist, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia, e-mail: veronika_kb@mail.ru.

D. V. Efremenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia, e-mail: efremenko26@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 31.05.2023; одобрена после рецензирования 13.05.2024; принята к публикации 28.05.2024.

The article was submitted 31.05.2023; approved after reviewing 13.05.2024; accepted for publication 28.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.53:618.5-06:618-019:614.254
doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-62-68

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСТРЕССА ПЛОДА В РОДАХ

**Анна Владимировна Казакова¹, Ольга Игоревна Линева¹,
Ирина Сергеевна Кияшко¹, Ирина Евгеньевна Дуфинец¹,
Анастасия Константиновна Леонтьева², Елена Павловна Гладунова¹**

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

²Клинический госпиталь Лапино-1 «Мать и дитя», Лапино, Россия

Аннотация. Клиническими рекомендациями дистресс плода определяется как комплекс признаков (клинических и / или лабораторно-инструментальных), свидетельствующих о нарушении состояния плода, обусловленного временной или постоянной кислородной недостаточностью, ведущей к гипоксии. Гипоксия плода встречается в 5–10 % всех беременностей, что подтверждает актуальность исследования. Цель – определить факторы риска развития дистресса плода у женщин в зависимости от способа оперативного родоразрешения. Материалы исследования – медицинские документы родильного отделения № 21 ГБУЗ СО «Самарская ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова». Проспективным анализом было охвачено 90 историй родов пациенток, критерием отбора которых стало наличие в разделе «Осложнение родов» отметки «Роды и родоразрешение, осложнившееся стрессом плода (дистресс)». Во всех случаях показаниями к экстренному родоразрешению явились признаки дистресса плода, выставленные по данным кардиотокографии. Пациентки основной группы были разделены в зависимости от способа родоразрешения. В I группу ($n = 30$) вошли женщины, родоразрешенные операцией ретроvesикальное кесарево сечение, II группа ($n = 30$) включала в себя пациенток после операции вакуум-экстракции плода, III группу ($n = 30$) составили пациентки, второй период родов которых был ускорен эпизиотомией. К опорным факторам риска оперативного родоразрешения при дистрессе плода можно отнести поздний гестационный возраст с тенденцией к перенашиванию, низкий рост с высоким индексом массы тела, отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, продолжительность родов более 8 ч, преждевременное излитие околоплодных вод с примесью мекония, увеличение безводного периода.

Ключевые слова: дистресс плода, кардиотокография, кесарево сечение, вакуум-экстракция плода, эпизиотомия

Для цитирования: Казакова А. В., Линева О. И., Кияшко И. С., Дуфинец И. Е., Леонтьева А. К., Гладунова Е. П. Оценка факторов риска развития дистресса плода в родах // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 62–68. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-62-68.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR FETAL DISTRESS IN CHILDBIRTH

**Anna V. Kazakova¹, Ol'ga I. Lineva¹,
Irina S. Kiyashko¹, Irina E. Dufinets¹,
Anastasiya K. Leont'yeva², Elena P. Gladunova¹**

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Lapino-1 Clinical Hospital "Mat' i Ditya", Lapino, Russia

Abstract. Fetal distress is a combination of clinical and/or laboratory-instrumental indicators suggestive of an abnormal fetal state, often attributed to either temporary or permanent oxygen deficiency, potentially resulting in hypoxia [1]. Fetal hypoxia occurs in 5–10 % of all pregnancies, which confirms the significance of the research. The objective: Of this study is to identify risk factors associated with the occurrence of fetal distress in women depending on the method of surgical delivery. Throughout the research, we carried out a prospective analysis of 90 birth records featuring the clinical diagnosis of "Labor and delivery complicated by fetal stress [distress]," all obtained from the maternity ward No. 21 of the Samara City Clinical Hospital №1 named after. N.I. Pirogov. In all cases, indications for emergency delivery were signs of fetal distress based on cardiotocography data. Patients in the primary group were categorized based on their delivery method. Group I consisted of 30 women who underwent retrovesical C-section, while group II comprised

30 women who had vacuum extraction of the fetus, and group III encompassed 30 women whose second stage of labor was expedited through episiotomy. **Conclusion.** The main risk factors for intrapartum fetal distress are: late gestational age with a tendency toward post-term pregnancy, short stature with a high body mass index (BMI), complicated somatic and obstetric-gynecological history, duration of labor more than 8 hours, premature rupture of amniotic fluid mixed with meconium, increased anhydrous period, changes in motor activity and fetal heart rate.

Keywords: fetal distress, cardiotocography, caesarean section, fetal vacuum extraction, episiotomy

For citation: Kazakova A. V., Lineva O. I., Kiyashko I. S., Dufinets I. E., Medvedskaya A. K., Gladunova E. P. Assessment of risk factors for fetal distress in childbirth. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 62–68. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-62-68. (In Russ.).

Введение. По данным Федеральной службы государственной статистики, одной из главных причин заболеваемости новорожденных являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Большинство этих заболеваний ассоциировано с дистрессом плода, что актуализирует исследование. Внутритрунная гипоксия опасна для плода в связи с уменьшением поступления кислорода во все органы и ткани, в первую очередь, в центральную нервную систему. Кроме того, снижаются адаптационные возможности плода, может возникнуть задержка роста и повыситься риск развития соматических и инфекционных заболеваний [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, дистресс плода встречается у 10 % беременных и в 7–10 % всех родов [2]. Это обуславливает интерес к данной теме, а также к исследованиям, на основании которых будут созданы алгоритмы ведения беременности и родов с указанным состоянием.

В настоящее время частота кесарева сечения (КС) неуклонно растет, достигая $\geq 45\%$, а эпизиотомия остается самым частым вмешательством в родах во всем мире [3]. На влагалищные оперативные родоразрешения приходится до 6 % (4,5 % – в том числе вакуум-экстракция плода) [4, 5]. К послеоперационным осложнениям, по данным литературных обзоров, относятся боль в ране и дискомфорт в животе в первые несколько месяцев после операции (9 случаев на каждые 100 операций), послеродовая инфекция (5–6 случаев на 100 операций), а также травмы плода, например рассечение кожи скальпелем (2 случая на 100 операций) [6].

Проблема прогнозирования состояния плода в зависимости от выбора родоразрешения является исследовательской темой. При отсутствии оценки факторов риска развития дистресса плода в родах и строгих алгоритмов действий для различных акушерских ситуаций почти 70 % родов будут заканчиваться операцией КС.

В последние десятилетия именно КС стало инструментом, позволяющим сохранить здоровье и матери, и ребенка. Однако КС является наиболее важным фактором риска послеродовых инфекционных осложнений, увеличивая их в 5–20 раз. Достижения в области анестезиологии-реаниматологии, антибактериальной терапии, технике операции создали условия для безопасного оперативного родоразрешения. Но остаются спорными вопросы по показаниям к оперативному родоразрешению, технике операции КС, послеоперационному ведению.

Цель: определить факторы риска развития дистресса плода в зависимости от способа оперативного родоразрешения.

Материалы и методы исследования. Материалы исследования – медицинские документы родильного отделения № 21 ГБУЗ СО «Самарская ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова». Проспективным анализом было охвачено 90 историй родов пациенток, критерием отбора которых стало наличие в разделе «Осложнение родов» отметки «Роды и родоразрешение, осложнившееся стрессом плода (дистресс)». Для выполнения сравнительного анализа были сформированы основная и контрольная группы.

Критерии включения в основную группу: возраст 19–49 лет; срок беременности 38–42 недели; признаки дистресса плода. В контрольную группу вошли пациентки с отсутствием дистресса.

Пациентки основной группы были разделены в зависимости от способа родоразрешения на три подгруппы. В 1 подгруппу ($n = 30$) вошли женщины, родоразрешенные операцией ретровезикальное КС, 2 подгруппа ($n = 30$) включала в себя пациенток после операции вакуум-экстракции плода, 3 подгруппу ($n = 30$) составили пациентки, второй период родов которых был ускорен эпизиотомией.

Критерии исключения для 2–3 подгрупп: наличие рубца на матке, положение головки плода выше узкой части малого таза, задний вид затылочного предлежания, разгибательные варианты вставления головки.

В качестве контрольной группы были отобраны 30 историй одноплодных, самопроизвольных родов в затылочном предлежании (нормальные роды). При оценке медицинских карт учитывались следующие параметры: возраст, соматический и акушерско-гинекологический анамнезы, акушерские и перинатальные исходы родов.

Экстренное родоразрешение назначали при наличии признаков дистресса плода по данным кардиотокографии (КТГ) с использованием прибора “Sonicaid Team Care” (Великобритания). Методики проведения КТГ были стандартными. Диагноз «Интранатальный дистресс» ставили с учетом критериев в соответствии с классификацией FIGO [7]: появление повторяющихся поздних глубоких децелераций амплитудой более 45 уд./мин., либо переменных децелераций – более 60 уд./мин., снижения базального ритма до и ниже 100 уд./мин.. Все эти показатели можно отнести к патологическому типу КТГ.

Для обработки данных на персональном компьютере в среде “Windows 7” применяли приложение “Excel” (пакета “Microsoft Office 2016”) (США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для обобщения и описания данных использовали величины в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). При выявлении отклонения распределения от нормального данные приводили в виде медианы

(Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q_{25} ; Q_{75}). Количественные показатели в группах, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные признаки приведены в виде процентного соотношения. Значимость различий в группах оценивали для качественных переменных по критерию χ^2 , двусторонний критерий Фишера, для количественных переменных, распределенных в соответствии с нормальным законом, – по t -критерию Стьюдента, для количественных переменных, имеющих распределение отличное от нормального закона распределения, – по критерию Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Рост человека является одним из важнейших показателей его физического развития. В родовом процессе физическое развитие роженицы, в том числе и ее рост, имеет определенное значение. Так, рост пациентки в группе КС составил $163,43 \pm 4,79$ см, а в контрольной группе – $170,06 \pm 3,50$ см ($p = 0,004$). Это подтверждает, что низкий рост является фактором риска оперативного родоразрешения (рис. 2). Другим фактором, по результатам представленного исследования, явился высокий индекс массы тела (ИМТ): у основной группы он составил $27,85 \pm 3,06$, у группы контроля – $25,55 \pm 2,36$ ($p = 0,22536$). Значение ИМТ в 1 подгруппе соответствовало $29,0$ ($p = 0,00095$), а в 3 подгруппе – $26,35 \pm 2,18$ ($p = 0,7385$) (рис. 1).



Рисунок 1. График среднего ИМТ основной и контрольной групп
Figure 1. Main average BMI graph and control groups

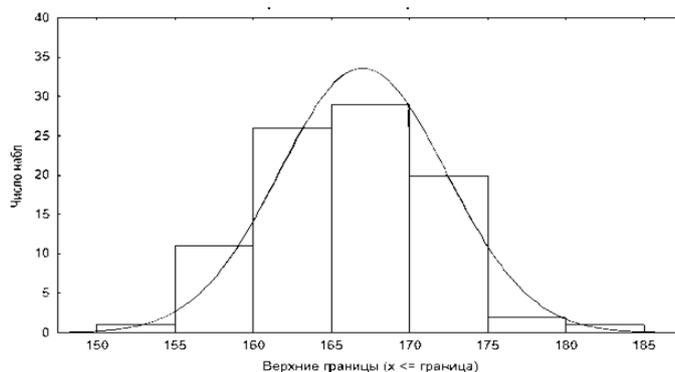


Рисунок 2. График среднего роста основной и контрольной групп
Figure 2. Main average growth chart and control groups

Частота гинекологических заболеваний у пациенток в анамнезе соответствовала общепопуляционной и не различалась по группам. При оценке особенностей гестации в группах отмечено, что у женщин с дистрессом плода гестационный сахарный диабет встречался в $14,4 \pm 3,71$ % случаев ($p = 0,7565$), тогда как в группе контроля в $10,0$ %. Не отмечалось различия в частоте встречаемости артериальной гипертензии ($11,1 \pm 3,31$ % в основной группе, $10,0 \pm 2,92$ % – в группе контроля, $p = 0,8653$) и варикозной болезни нижних конечностей ($13,3 \pm 3,58$ % в основной группе, в группе контроля не встречался), цистит отмечен только у женщин основной группы ($12,2 \pm 3,45$ %, $p = 0,5114$).

Акушерским фактором риска неблагоприятного перинатального исхода оказалась угроза прерывания беременности в основной и контрольной группах $33,3 \pm 4,97$ и $20,0$ % ($p = 0,2501$) соответственно. Значимые различия выявлены при оценке наличия рубца на матке между основной и контрольной группами ($\chi^2 = 6,39$, $p = 0,0115$), при этом из основной группы наибольшие показатели выявлены в 1 подгруппе, где было зафиксировано 70 %.

Потребление табака во время беременности отмечалось у $4,4 \pm 2,17$ % женщин из основной группы, что могло быть одним из факторов риска развития осложнений.

При оценке возраста в группах значимых различий не установлено ($p = 0,16$). Средний возраст в 1 подгруппе составил $28,367 \pm 5,2093$ года, во 2 подгруппе – $26,933 \pm 5,2715$ года, в 3 подгруппе – $25,0$ лет, а в контрольной группе – $25,7 \pm 4,0356$ лет (табл.).

Беременность у всех пациенток была доношенной, средний срок гестации у женщин в 1 подгруппе – $41,0$ недели, во 2 подгруппе – $40,0 \pm 0,84$ недели, в 3 подгруппе – $38,75$ недели, а у контрольной группы – $40,0$ недели.

При сравнении паритета родов наиболее значимые различия были установлены между 1 (60 % вторых родов) и 3 (90 % первых родов) подгруппами ($p = 0,005$). У пациенток с нормальными родами паритет существенно не различался ($56,67$ % первородящие и $43,33$ % повторнородящие).

По результатам исследования, было отмечено, что преждевременное излитие околоплодных вод диагностировано в 1 подгруппе у $73,33$ % женщин, во 2 и 3 подгруппе – у 50 % и 60 % пациенток соответственно. В контрольной группе по сравнению с основной преждевременного излития околоплодных вод не наблюдалось ($\chi^2 = 31,43$, $p = 0,0000$). Маловодие встречалось в $11,1 \pm 3,31$ % наблюдений в основной группе и в $10,0$ % случаев в контрольной группе.

При анализе значений длительности безводного периода установлены достоверные различия ($p = 0,000002$) между сравниваемыми группами. Так, безводный период в основной группе составил – $9,611 \pm$

5,3412 ч, а в группе контроля – $4,083 \pm 2,9968$ ч, при этом максимальное время безводного периода отмечено в 1 подгруппе – $19,842 \pm 6,7072$ ч (рис. 3). Длительность родов в 1 подгруппе составила $8,35 \pm 2,3427$ ч, во 2 подгруппе – $9,763 \pm 2,4685$ ч, и в III группе – $8,233 \pm 2,5418$ ч, тогда как в контрольной группе $7,197 \pm 1,5782$ ч.

Таблица. Клиническая характеристика исследуемых групп
Table. Clinical characteristics of the study groups

Показатель	Основная группа, <i>n</i> = 90	Контрольная группа, <i>n</i> = 30	<i>p</i> -уровень значимости
Возраст, годы	$27,133 \pm 5,09$ [26,067–28,200]	$25,7 \pm 4,03$ [24,193–27,207]	0,16
Срок беременности, недели	40,0 (39,0; 41,0)	40,0 (39,4; 40,1)	0,34
ИМТ	$27,85 \pm 3,06$ [27,213–28,496]	$25,55 \pm 2,36$ [24,671–26,429]	0,0002
Рост, см	$163,43 \pm 4,79$ [165,892–168,130]	$170,06 \pm 3,50$ [168,759–171,375]	0,004
Длительность безводного периода, ч	$9,61 \pm 5,74$ [8,409–10,813]	$4,08 \pm 2,99$ [2,964–5,202]	0,000002
Длительность родов, ч	9,0 (6,3; 10,6)	$7,19 \pm 1,58$ [6,607–7,786]	0,005
Масса новорожденного, кг	$3480,32 \pm 202,7$ [3437,868–3522,776]	$3529,6 \pm 214,19$ [3449,685–3609,648]	0,26
Рост новорожденного, см	53,0 (51,0; 54,0)	51,0 (50,0; 52,0)	0,004
Оценка по Апгар на 1 мин.	7,0 (7,0; 8,0)	7,0 (7,0; 8,0)	0,20
Оценка по Апгар на 5 мин.	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	0,18

Примечание: оценка показателей, имеющих распределение, соответствующее нормальному закону распределения, оценивались по статистическим критериям – среднее (*M*); стандартное отклонение (*SD*) и границы 96% доверительного интервала [95 % CI]. Оценка показателей, имеющих распределение отличное от нормального закона распределения оценивались по статистическим критериям – медиана (*Me*), первый и третий квартили (*Q*₂₅ и *Q*₇₅).

Note: the assessment of indicators with a distribution corresponding to the normal distribution law was assessed by statistical criteria – mean (*M*); standard deviation (*SD*) and the boundaries of the 96% confidence interval [95% CI]. The assessment of indicators with a distribution different from the normal distribution law was assessed by statistical criteria – median (*Me*), the first and third quartiles (*Q*₂₅ and *Q*₇₅).



Рисунок 3. График длительности безводного периода в основной и контрольной группах
Figure 3. Graph of the duration of the anhydrous period in the main and control groups

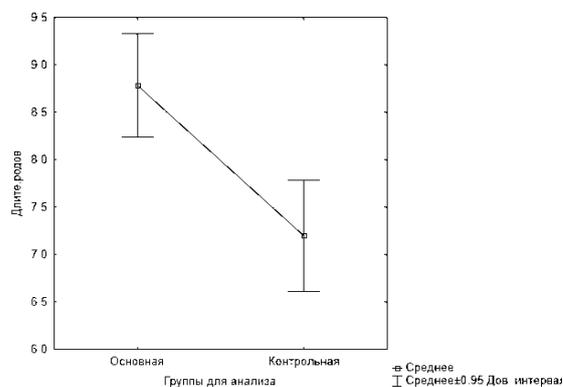


Рисунок 4. График длительности родов в основной и контрольной группах
Figure 4. Labor duration chart in the main and control groups

В основной группе отмечалась мекониальная окраска околоплодных вод 1А степени у $12,2 \pm 3,45$ % пациенток и 2А степени у $8,9 \pm 3,0$ %, тогда как в контрольной группе все околоплодные воды были светлыми. Необходимо отметить тот факт, что $16,7 \pm 3,93$ % пациенток основной группы имели в анамнезе перенесенный COVID-19, а также тугое многократное обвитие пуповины $24,4 \pm 4,53$ %, тогда как в контрольной группе данная патология не встречалась. Это может свидетельствовать о дополнительном риске внутриутробной гипоксии плода ($\chi^2 = 7,42$, $p = 0,0064$, $\chi^2 = 5,02$, $p = 0,0251$). Амниотомия производилась у женщин основной группы в $37,8 \pm 5,11$ % случаев.

Состояние новорожденных было удовлетворительным во всех группах. Средняя оценка по шкале Апгар в основной и контрольной группах на первой минуте была 7,0 баллов, и на пятой – 8,0 баллов, что является индикатором своевременной диагностики дистресса плода и родоразрешения (рис. 5, 6). Средние показатели

массы новорожденных в основной группе составили: $3480,322 \pm 202,6973$ г; роста – $52,56 \pm 1,566$ см, в контрольной – $3529,667 \pm 214,194$ г, и роста – $51,23 \pm 1,223$ см, ($p = 0,004$), что говорит об отсутствии значимых плацентарных нарушений, которые бы могли привести к задержке роста плода.

Выписка женщин домой в 1 подгруппе осуществлялась в среднем на 6 день, во 2 и 3 подгруппах – на 5 день. Женщины из контрольной группы были выписаны в среднем на 4 день. Осложнения со стороны матери отмечались только в 1 т2 подгруппе – 2 пациентки были переведены из родильного отделения в гинекологический стационар в связи с развившимися осложнениями: инфильтрацией и частичным расхождением швов на промежности после эпизиотомии и подапоневротической гематомы после КС.

По наблюдению, применение эпизиотомии имеет преимущества перед другими способами родоразрешения и в большинстве случаев проводится первородящим. Для данного вида вмешательства характерны наилучшие показатели состояния матери и плода. Исследователями А.А. Борщевой, Г. М. Перцевой и Н. А. Алексеевой в родильном отделении городской БСМП № 1 г. Ростова-на-Дону был проведен анализ наблюдений в двух группах пациенток, по результатам которого оценили целесообразность проведения эпизиотомии [7]. Наряду с угрозой спонтанного разрыва промежности, остается серьезной проблема острой гипоксии плода. Своевременная эпизиотомия при появлении признаков острой гипоксии плода способствовала появлению детей с более высокой оценкой по шкале Апгар. Таким образом, для ускорения процесса завершения родов и профилактики осложнений у матери и плода эпизиотомию стоит рассматривать как способ решения этих важных проблем [8].

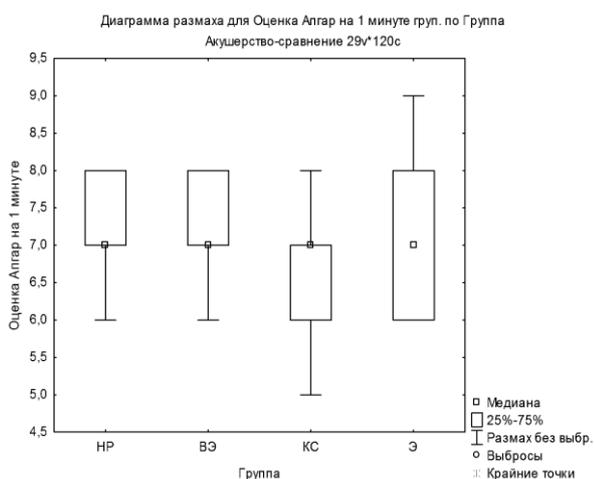


Рисунок 5. Диаграмма размаха оценки Апгар на 1 мин.

Figure 5. Diagram of Apgar score range at 1 minute

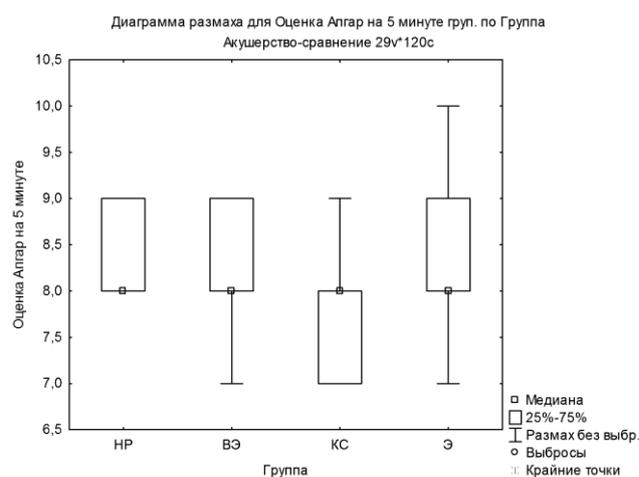


Рисунок 6. Диаграмма размаха оценки Апгар на 5 мин.

Figure 6. Diagram of Apgar score range at 5 minutes

Вакуум-экстракция плода активнее может использоваться для ускорения второго периода родов, что увеличит возможности оперативного родоразрешения через естественные родовые пути при соблюдении условий, показаний, техники наложения и не окажет неблагоприятного влияния на течение раннего неонатального периода у новорожденных. Это нашло свое подтверждение в исследовании, проведенном А. В. Мурашовой

и Н. В. Щукиной на кафедре акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И. П. Павлова [9]. Авторами были изучены особенности использования вакуум-экстракции плода в родах с целью оценки безопасности данного вмешательства для матери и плода. В исследовании они обосновали возможность уменьшения количества абдоминального родоразрешения при острой гипоксии плода в родах при правильном техническом выполнении вакуум-экстракции плода и использовании модернизированных вакуум-экстракторов. Данные об эффективности использования вакуум-экстракции плода при наличии показаний подтверждались как состоянием новорожденных при оценке по шкале Апгар, так и отсутствием неврологической симптоматики у 97 % новорожденных [10].

Кроме того, абдоминальное родоразрешение рекомендуется при наличии рубца на матке, позднем репродуктивном возрасте и отягощенном соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе во избежание осложнений со стороны матери и плода. Выявлено, что при жизнеугрожающих состояниях плода стоит отдавать предпочтение КС для снижения неблагоприятных перинатальных исходов в связи со снижением продолжительности вмешательства по сравнению с влагалищными оперативными родами, что особенно важно для более быстрого родоразрешения в условиях дистресса [11, 12]. По нашим данным, отсутствие признаков развития острого метаболического ацидоза в раннем неонатальном периоде и состояние новорожденных подтверждает правильный выбор тактики ведения родов.

Заклучение. Представленный анализ позволяет заключить, что к опорным факторам риска оперативного родоразрешения при дистрессе плода можно отнести поздний гестационный возраст с тенденцией к перенашиванию, низкий рост с высоким индексом массы тела, отягощенный соматический и акушерский анамнез, продолжительность родов более 8 ч, преждевременное излитие околоплодных вод с примесью мекония, увеличение безводного периода.

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. Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери. URL: https://rd2rzn.ru/storage/web/source/1/7G0sE1Jl71k5AyvxFOkumBZ_L8JwVo97.pdf.
2. Здравоохранение в России. 2022. Москва: Росстат, 2022. 232 с.
3. Радзинский В. Е., Логутова Л. С., Краснополяский В. И. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства. Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2018. 224 с.
4. Каганова М. А., Спиридонова Н. В., Каганова Т. И., Сыресина О. Н., Девятова О. О., Галкина Д. А., Головина О. Н. Анализ перинатальных исходов и материнской заболеваемости при оперативном влагалищном родоразрешении с применением вакуум-экстракторов // Акушерство и гинекология. 2019. Т. 10. С. 92–99.
5. Оказание специализированной медицинской помощи при оперативных влагалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия). URL: <https://www.medkirov.ru/docs/id/444B82>.
6. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. URL: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/06-07-2021-10-32-55-rody-odnoplodnye-rodorazreshenie-putem-kesareva-se>.
7. Ye J., Betrán A. P., Guerrero Vela M., Souza J. P., Zhang J. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery // Birth. 2014. Vol. 3. P. 237–244. doi: 10.1111/birt.12104.
8. Ayres-de-Campos D., Spong C. Y., Chandraran E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2015. Vol. 131, no. 1. P. 13–24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
9. ACOG Practice Bulletin No. 205 / Vaginal Birth After Cesarean Delivery // Obstetrics. Gynecology. 2019. Vol. 133, no. 2. P. 110–127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003078.
10. Suwanrath C., Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2010. Vol. 281. P. 449–454. doi: 10.1007/s00404-009-1111-3.
11. Murashova A. V., Nykina N. V., Hamilton E., Warrick P., O’Keeffe D. J. Variable decelerations: do size and shape matter? // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012. Vol. 25. P. 648–653. doi: 10.3109/14767058.2011.594118.
12. Borshcheva A. A., Pertseva G. M., Alekseeva N. A. Episiotomy as one of the problems of modern perinology // Medical Herald of the South of Russia. 2019. Vol. 10 (4). P. 43–50. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50.

References

1. Priznaki vnutriutrobnoy gipoksii ploda, trebuyushchiye predstavleniya meditsinskoj pomoshchi materi = Signs of intrauterine fetal hypoxia that require medical care for the mother. URL: https://rd2rzn.ru/storage/web/source/1/7G0sE1Jl71k5AyvxFOkumBZ_L8JwVo97.pdf. (In Russ.).
2. Zdravookhranenie v Rossii = Healthcare in Russia. Moscow: Rosstat; 2022: 232 p. (In Russ.).
3. Radzinsky V. E., Logutova L. S., Krasnopolsky V. I. Kesarevo secheniye. Problemy abdominal'nogo akusherstva = Caesarean section. Problems of abdominal obstetrics. Moscow: Special Publishing House of Medical Books; 2018: 224 p. (In Russ.).
4. Kaganova M. A., Spiridonova N. V., Kaganova T. I., Syresina O. N., Devyatova O. O., Galkina D. A., Golovina O. N. Analysis of perinatal outcomes and maternal morbidity during operative vaginal delivery using vacuum extractors. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2019; 10: 92–99. (In Russ.).
5. Okazaniye spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi pri operativnykh vlagalishchnykh rodakh pri nalichii zhivogo ploda (s pomoshch'yu akusherskikh shchiptsov ili s primeneniye vakuum-ekstraktora ili rodorazresheniye s

ispol'zovaniyem drugogo akusherskogo posobiya) = Providing specialized medical care during operative vaginal birth in the presence of a living fetus (using obstetric forceps or using a vacuum extractor or delivery using another obstetric aid)". URL: <https://www.medkirov.ru/docs/id/444B82>. (In Russ.).

6. Rody odnoplodnyye, rodorazresheniye putem kesareva secheniya = Singleton birth, delivery by cesarean section. URL: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/06-07-2021-10-32-55-rody-odnoplodnye-rodorazreshenie-putem-kesareva-se>. (In Russ.).

7. Ye J., Betrán A. P., Guerrero Vela M., Souza J. P., Zhang J. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. *Birth*. 2014; 3: 237–244. doi: 10.1111/birt.12104.

8. Ayres-de-Campos D., Spong C. Y., Chandraran E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015; 131 (1): 13–24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.

9. ACOG Practice Bulletin No. 205 / Vaginal Birth After Cesarean Delivery. *Obstetrics. Gynecology*. 2019; 133 (2): 110–127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003078.

10. Suwanrath C., Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010; 281:449–454. doi: 10.1007/s00404-009-1111-3.

11. Murashova A. V., Нукина N. V., Hamilton E., Warrick P., O'Keeffe D. J. Variable decelerations: do size and shape matter? *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25: 648–653. doi: 10.3109/14767058.2011.594118.

12. Borshcheva A. A., Pertseva G. M., Alekseeva N. A. Episiotomy as one of the problems of modern perinology. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019; 10 (4): 43–50. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50.

Информация об авторах

А. В. Казакова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru.

О. И. Линева, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: o.i.lineva@samsmu.ru.

И. С. Кияшко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: i.s.kyashko@samsmu.ru.

И. Е. Дуфинец, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: dr.dufinets@yandex.ru.

А. К. Леонтьева, клинический ординатор, Клинический госпиталь Лапино-1 «Мать и дитя», Лапино, Россия, e-mail: LEONTEVA_A_K@my.mgimo.ru.

Е. П. Гладунова, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: e.p.gladunova@samsmu.ru.

Information about the authors

A. V. Kazakova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru.

O. I. Lineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: o.i.lineva@samsmu.ru.

I. S. Kiyashko, Cand. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: i.s.kyashko@samsmu.ru.

I. E. Dufinets, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: dr.dufinets@yandex.ru.

A. K. Leont'yeva, Clinical Resident, Clinical Hospital Lapino-1 "Mat' i Ditya", Lapino, Russia, e-mail: LEONTEVA_A_K@my.mgimo.ru.

E. P. Gladunova, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: e.p.gladunova@samsmu.ru.

Статья поступила в редакцию 01.12.2023; одобрена после рецензирования 22.04.2024; принята к публикации 15.05.2024.

The article was submitted 01.12.2023; approved after reviewing 22.04.2024; accepted for publication 15.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.127-005.8

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-69-77

14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

14.01.05. Кардиология (медицинские науки)

14.01.17. Хирургия (медицинские науки)

**ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И COVID-19**

Ольга Владимировна Петрова¹, Диана Камильевна Твердохлебова¹,
Сергей Александрович Шашин², Александр Александрович Зеньков¹,
Игорь Ионович Чернов¹

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет Астрахань, Россия

Аннотация. Клинико-инструментальные данные пациентов с острым инфарктом миокарда для идентификации COVID-19 малоинформативны. Цель – изучить значение маркеров повреждения миокарда при поступлении у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне COVID-19. При поступлении в стационар у 20 пациентов с острым инфарктом миокарда и COVID-19 в крови изучили маркеры повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин Т, миоглобин и фракцию МВ креатинкиназы) с помощью иммунохемилюминесцентного метода на иммуноферментном анализаторе “Cobas e 411” (“Roche Diagnostics”, Германия). Значения высокочувствительного тропонина Т у пациентов с острым инфарктом миокарда и COVID-19 были достоверно ниже, чем у пациентов с острым инфарктом миокарда без COVID-19 (94,8 против 171,8 пг/мл). Отсутствовали статистически значимые различия в значениях миоглобина и фракции МВ креатинкиназы в исследуемых группах. Таким образом, маркеры повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда не имеют предиктивного значения в отношении COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, острый инфаркт миокарда, маркеры повреждения миокарда

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шашин С. А., Зеньков А. А., Чернов И. И. Значение биохимических маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда и COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 69–77. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-69-77.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY
IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND COVID-19**

Ol'ga V. Petrova¹, Diana K. Tverdokhlebova¹,
Sergey A. Shashin², Alexandr A. Zen'kov¹,
Igor' I. Chernov¹

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Clinical and instrumental data of patients with acute myocardial infarction are of little informative value for COVID-19 identification. The aim is to study the significance of myocardial injury markers on admission in patients with acute myocardial infarction on COVID-19 background. At admission to the hospital in 20 patients with acute myocardial infarction and COVID-19 in blood markers of myocardial damage (highly sensitive troponin T, myoglobin and creatine kinase MB fraction) were studied using immunochemiluminescent method on immunoenzyme analyzer “Cobas e 411” (“Roche Diagnostics”, Germany). The values of highly sensitive troponin T in patients with acute myocardial infarction and COVID-19 were significantly lower than in patients with acute myocardial infarction without COVID-19 (94.8 vs. 171.8 pg/ml). There were no statistically significant differences in the values of myoglobin and the MB creatine kinase fraction in the study groups. Thus, markers of myocardial damage in patients with acute myocardial infarction have no predictive value in relation to COVID-19.

Keywords: new coronavirus infection, acute myocardial infarction, markers of myocardial damage

For citation: Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Shashin S. A., Zen'kov A. A., Chernov I. I. Significance of biochemical markers of myocardial injury in patients with acute myocardial infarction and COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 69–77. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-69-77. (In Russ.).

Введение. Новая коронавирусная инфекция (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) может явиться фактором риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с ОИМ на фоне COVID-19 могут быть источником заражения для других пациентов и медицинского персонала в лечебных учреждениях, так как инфекция может протекать бессимптомно или в легкой форме [1–3]. Это обстоятельство послужило поводом для поиска маркеров, которые бы определенно смогли указать на наличие COVID-19 у пациентов с ОИМ.

В качестве маркеров были изучены клинико-инструментальные данные пациентов с ОИМ и COVID-19: пол, наличие коморбидной патологии, данные электрокардиографии и эхокардиографии. Однако поиск не увенчался успехом, так как сведения были неоднородными [4–6]. Так, у F. A. Choudry с соавторами [5] группу пациентов с ОИМ и COVID-19 составили мужчины. В то же время М.Г. Чашин с соавторами [4] и A. Hamadeh с соавторами [6] не выявили связи пола с частотой развития ОИМ у пациентов с COVID-19. Из коморбидной патологии, по данным М. Г. Чашина с соавторов и A. Hamadeh с соавторами, у пациентов с ОИМ и COVID-19 наиболее часто регистрировали сахарный диабет 2 типа, а у F. A. Choudry с соавторами – артериальную гипертензию и гиперлипидемию [4–6].

Результаты электрокардиографии, эхокардиографии и коронарографии у пациентов с ОИМ и COVID-19 также не позволили выделить группу пациентов с ОИМ и COVID-19, так как были неоднородными. Например, М. Г. Чашин с соавторами и F. A. Choudry с соавторами [4, 5] диагностировали ОИМ у пациентов с COVID-19 без подъема зубца ST, а A. Hamadeh с соавторами получили диаметрально противоположные данные [6].

Таким образом, в результате анализа литературы был сделан вывод о том, что клинико-инструментальные данные пациентов малоинформативны для выявления пациентов с ОИМ и COVID-19. В то же время имеются многочисленные данные, свидетельствующие о важной роли в диагностике и прогнозировании ОИМ биохимических маркеров повреждения миокарда [9–16].

Маркеры повреждения миокарда представляют следующие химические соединения:

- hsTnT – является изоформой тропонина. Его биологическая роль заключается в том, что он является частью тропонин-тропомиозинового комплекса, который участвует в сокращении мышц. С помощью высокочувствительных методов данный показатель определяется в крови в небольших количествах (референтный интервал составляет 0–14 пг/мл). При развитии ОИМ повышение его значений в крови наблюдается через 3 ч от начала сосудистого события, максимальные значения отмечаются через 24 ч, далее наблюдается его снижение с достижением референтных интервалов к 7 дню [18–21].

- Муо – гемопротейн, состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 153 аминокислотных остатка, уложенных в виде глобулы. Муо содержится в скелетных и сердечной мышцах. Биологическая роль – создание в мышцах кислородного резерва. В норме присутствует в крови в пределах референтных интервалов, при развитии ОИМ повышение его значений в крови наблюдается через 2 ч от начала сосудистого события, максимальные значения отмечаются через 12 ч, далее наблюдается его снижение с достижением референтных интервалов к 24 ч [18–21].

- КФК-МВ – является изоформой креатинкиназы, содержится в кардиомиоцитах. Биологическая роль креатинкиназы – это катализ макроэнергетического соединения – креатинфосфата из аденозинтрифосфата и креатина. В норме КФК-МВ присутствует в крови в пределах референтных интервалов, при развитии ОИМ повышение ее значений в крови наблюдается через 3–4 ч от начала сосудистого события, максимальные значения отмечаются через 24 ч, далее наблюдается ее снижение с достижением референтных интервалов к 72 ч [18–21].

В литературе имеются данные о прогностическом значении указанных показателей у пациентов терапевтического профиля с осложненным течением COVID-19 [13–15]. Однако практически нет данных об их значении у пациентов с одновременно протекающими ОИМ и COVID-19 и о возможности их использования для выявления (идентификации) пациентов с COVID-19.

Цель – изучить значение маркеров повреждения миокарда при поступлении в стационар у пациентов с ОИМ на фоне COVID-19.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный сплошной анализ электронной базы данных пациентов ОИМ, находившихся на лечении в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) с 1 мая 2020 по 31 декабря 2021 г. Критерии включения:

- 1) ОИМ не позднее 12 ч от момента развития ангиозного приступа;
- 2) возраст пациентов от 50 до 80 лет;
- 3) на момент поступления выявленный COVID-19.

Критерии исключения:

- 1) пороки сердца;
- 2) некоронарогенные заболевания сердца.

При поступлении в стационар всем пациентам проводилось клиническое и инструментальное обследование (электрокардиография, эхокардиография, коронарография). Кроме того, исследовали маркеры

повреждения миокарда. Биологическим материалом служила венозная кровь, взятие которой осуществляли из локтевой вены в вакуумные пробирки.

Значения биохимических маркеров повреждения миокарда определяли с помощью иммунохемилюминесцентного метода на иммуноферментном анализаторе “Cobas e 411” (“Roche Diagnostics”, Германия):

а) высокочувствительный тропонин Т (hsTnT, пг/мл): с помощью набора реактивов для определения hsTnT (“Roche Diagnostics”, Германия). Интерпретацию результатов определения hsTnT проводили следующим образом: значения выше 99-го перцентиля верхнего референтного предела (более 14 пг/мл) указывали на повреждение миокарда [18–21];

б) миоглобин (Myo, нг/мл): с помощью набора реактивов для определения Myo (“Roche Diagnostics”, Германия). Интерпретация результатов определения Myo: значения выше верхнего референтного предела (более 72 нг/мл) указывали на повреждение миокарда [18–21];

в) креатинкиназа МВ фракция, (КФК-МВ, нг/мл): с помощью набора реактивов для определения КФК-МВ (“Roche Diagnostics”, Германия). Интерпретация результатов определения КФК-МВ: значения выше верхнего референтного предела (более 4,94 нг/мл) указывали на повреждение миокарда [18–21].

Диагностику COVID-19 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР): при поступлении в стационар у пациентов с ОИМ производили взятие биологического материала из носоглотки на SARS-CoV-2.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft In, США). Данные представлены в виде медианы (Me), стандартного отклонения (σ), 25–75 % квартилем (25 % Q1; 75 %). Для оценки различий средних тенденций между группами использовали критерий Манна – Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена с расчетом коэффициентов корреляции (r) и критериев статистической значимости (p). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи:

$\geq 0,7$ – выраженная; $0,4–0,69$ – умеренная; $\leq 0,39$ – слабая. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты. В период с 1 мая 2020 по 31 декабря 2021 г. в стационар с диагнозом ОИМ поступило 689 пациентов. Из них у 20 пациентов при поступлении на основании результатов ПЦР (обнаружен РНК SARS-CoV-2) был диагностирован COVID-19, течение которого было бессимптомным.

Таким образом, 20 пациентов с ОИМ и COVID-19 составили исследуемую группу (1 группа), которая состояла из мужчин в возрасте от 50 до 80 лет (табл. 1). Для сравнительного анализа была сформирована 2 группа пациентов с ОИМ, которая состояла из мужчин ($n = 30$) в возрасте от 50 до 80 лет).

На первых этапах исследования были проанализированы клинико-инструментальные данные пациентов при поступлении. У пациентов 1 группы в 100 % случае эпизод ОИМ был первичным, в 100 % случаев пациенты имели сопутствующую патологию – сахарный диабет 2 типа, ОИМ в 100 % случаев был с подъемом сегмента ST, у всех пациентов этой группы регистрировалось снижение фракции выброса левого желудочка и диагностировано трехсосудистое поражение коронарного русла. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту и тяжести сердечной патологии.

Кроме того, течение ОИМ у пациентов 1 и 2 групп было типичным и сопровождалось типичной локализацией болей: за грудиной с иррадиацией в левую руку, шею и нижнюю челюсть. Болевому синдрому сопутствовало головокружение, слабость и одышка.

На втором этапе исследования проанализировали значения биохимических маркеров повреждения миокарда у пациентов с ОИМ при поступлении в стационар. 3 больных из 1 группы были госпитализированы в диапазоне от 1 до 2 ч с момента развития ангиозного приступа; остальные пациенты 1 группы ($n = 17$) и все пациенты 2 группы были госпитализированы в диапазоне от 2,5 до 4,0 ч. Данный факт имеет значение при интерпретации результатов исследования биохимических маркеров у пациентов с ОИМ.

Результаты определения биохимических маркеров повреждения миокарда у пациентов с ОИМ при поступлении в стационар представлены в таблице 1.

hsTnT:

1. У пациентов 1 группы hsTnT находился в диапазоне от 2,97 до 10001 пг/мл. У 3 больных (с благоприятным исходом) был ниже 99-го перцентиля верхнего референтного предела (менее 14 пг/мл), у 3 обследованных (с неблагоприятным исходом) его значения были более 8000 пг/мл, у 14 пациентов (с благоприятным исходом) его медиана составила 94,8.

2. У пациентов 2 группы hsTnT находился в диапазоне от 64,56 до 7573 пг/мл. У всех больных его значения были выше 99-го перцентиля верхнего референтного предела (более 14 пг/мл), у 5 пациентов (с неблагоприятным исходом) его значения были более 4000 пг/мл, у 25 обследованных (с благоприятным исходом) его медиана составила 171,8.

При сопоставлении значений hsTnT в группах обнаружено, что у пациентов 1 группы значения медианы hsTnT в 1,81 раза ($p < 0,05$) были достоверно ниже, чем во 2 группе.

Myo:

1. У пациентов 1 группы значения M_{yo} находились в диапазоне от 115,2 до 1002 нг/мл и были выше верхнего референтного предела. У 3 пациентов (с неблагоприятным исходом) были более 500 нг/мл, у 17 обследованных (с благоприятным исходом) его медиана составила 223,0.

2. У пациентов 2 группы значения M_{yo} находились в диапазоне от 100,5 до 3000 нг/мл и были выше верхнего референтного предела. У 5 обследованных (с неблагоприятным исходом) были более 500 нг/мл, у 25 пациентов (с благоприятным исходом) его медиана составила 210,0.

Таблица 1. Значения биохимических маркеров повреждения миокарда в группах пациентов с ОИМ при поступлении в стационар
Table 1. Values of biochemical markers of myocardial damage in groups of patients with AMI at hospital admission

Показатель	1 группа	2 группа
Высокочувствительный тропонин Т, пг/мл		
Количество пациентов (n)	14	25
Me	94,8*	171,8
σ	29,8	22,0
25–75 %	79,0–120,0	112,5–200,0
Миоглобин, нг/мл		
Количество пациентов (n)	17	25
Me	223,0	210,0
σ	54,0	50,0
25–75 %	172,5–303,5	163,0–369,0
МВ фракция креатинкиназы, нг/мл		
Количество пациентов (n)	14	25
Me	31,8	26,3
σ	13,0	7,8
25–75 %	23,0–40,0	15,0–33,0

Примечание: *значения $hsTnT$ у пациентов 1 группы достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов 2 группы.
Note: * $hsTnT$ values in patients of group 1 are significantly lower ($p < 0.05$) than in patients of group 2.

Статистически значимых различий в значениях M_{yo} в группах пациентов с ОИМ при поступлении не выявлено, значения были практически одинаковые.

КФК-МВ:

1. У пациентов 1 группы значения КФК-МВ находились в диапазоне от 3,18 до 219,6 нг/мл. У 3 обследованных (с благоприятным исходом) были ниже верхнего референтного предела (ниже 4,94 нг/мл), у 3 пациентов (с неблагоприятным исходом) его значения были более 100 нг/мл, у 14 пациентов (с благоприятным исходом) его медиана составила 31,8.

2. У пациентов 2 группы значения КФК-МВ находились в диапазоне от 5,0 до 228,5 нг/мл. У 5 пациентов (с неблагоприятным исходом) его значения были более 100 нг/мл, у 25 пациентов (с благоприятным исходом) его медиана составила 26,3.

Статистически значимых различий в значениях КФК-МВ в группах пациентов с ОИМ при поступлении не выявлено.

Была изучена взаимосвязь между биохимическими маркерами повреждения миокарда. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между биохимическими маркерами повреждения миокарда в группах пациентов с ОИМ при поступлении в стационар
Table 2. Correlation coefficients between biochemical markers of myocardial damage in groups of patients with AMI on admission to hospital in hospital

Показатель	Высокочувствительный тропонин Т	Миоглобин	МВ фракция креатинкиназы
1 группа			
Высокочувствительный тропонин Т	–	–0,16 ($p > 0,05$)	–0,17 ($p > 0,05$)
Миоглобин	–0,16 ($p > 0,05$)	–	–0,18 ($p > 0,05$)
МВ фракция креатинкиназы	–0,17 ($p > 0,05$)	–0,18 ($p > 0,05$)	–
2 группа			
Высокочувствительный тропонин Т	–	+0,69 ($p < 0,05$)	+0,48 ($p < 0,05$)
Миоглобин	+0,69 ($p < 0,05$)	–	–0,25 ($p < 0,05$)
МВ фракция креатинкиназы	+0,48 ($p < 0,05$)	–0,25 ($p < 0,05$)	–

Примечание: взаимосвязь между биохимическими маркерами повреждения миокарда изучали в группах пациентов.

Note: The relationship between biochemical markers of myocardial injury was studied in patient groups.

Корреляционный анализ биохимических маркеров повреждения миокарда у пациентов 1 группы выявил (табл. 2):

- между hsTnT и Myo отрицательная слабая связь, которая свидетельствовала о повышении hsTnT и снижении Myo в крови у пациентов с ОИМ;
- между Myo и КФК-МВ отрицательная слабая связь, которая указывала на снижение Myo и повышение КФК-МВ в крови у пациентов с ОИМ;
- между hsTnT и КФК-МВ отрицательная слабая связь, которая свидетельствовала о снижении hsTnT и повышении КФК-МВ в крови у пациентов с ОИМ.

В то же время у пациентов 2 группы были получены диаметрально противоположные данные (табл. 2):

- между hsTnT и Myo положительная умеренная связь, которая свидетельствовала об одновременном повышении hsTnT и Myo в крови у пациентов с ОИМ;
- между hsTnT и КФК-МВ положительная умеренная связь, которая указывала на одновременное повышение hsTnT и КФК-МВ в крови у пациентов с ОИМ;
- между Myo и КФК-МВ отрицательная слабая связь, которая свидетельствовала о снижении Myo и повышении КФК-МВ в крови у пациентов с ОИМ.

Кроме того, изучена взаимосвязь биохимических маркеров повреждения миокарда с течением ОИМ и его исходами. Выявлено, что в большинстве случаев (в 1 группе – 85 %, во 2 группе – 100 %) острый период ОИМ сопровождался повышением значений биохимических маркеров (выявлены умеренные положительные связи с клиническими данными пациентов с ОИМ и значениями биохимических маркеров повреждения миокарда), исключение составили 3 пациента из 1 группы, у которых болевой синдром и изменения на ЭКГ не сопровождалось повышением этих маркеров. Также обнаружена сильная положительная взаимосвязь между биохимическими маркерами и развитием осложнений ОИМ (кардиогенный шок, отек легкого), которые стали причинами летальных исходов у пациентов 1 и 2 групп. Выявлена и сильная положительная связь между биохимическими маркерами и неблагоприятным исходом ОИМ в обеих группах.

Обсуждение результатов исследования. Частота развития ОИМ у пациентов с COVID-19, по мнению разных авторов, варьирует в диапазоне от 6 до 28 % [16, 17]. Несмотря на завершение пандемии COVID-19, до сих пор регистрируются случаи этой инфекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. «Золотым стандартом» в диагностике COVID-19 является молекулярно-генетический метод исследования: полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая, несмотря на достоинства (высокая чувствительность и специфичность), имеет и недостатки: наличие ложноотрицательных результатов и длительность проведения исследования. Серологические методы исследования, основанные на взаимодействии антигена и антитела, также имеют достоинства и недостатки в отношении COVID-19. Достоинства иммунохроматографического анализа: с внедрением в практику экспресс-тестов сократилось время исследования, недостаток: могут регистрироваться ложноотрицательные результаты исследования.

Пациенты с ОИМ поступают в стационар в экстренном порядке, медицинская помощь должна быть оказана в кратчайшие часы («правило золотого часа»). Поэтому при поступлении в стационар пациента с ОИМ для предупреждения распространения инфекции необходимо знать его инфекционный статус. Молекулярно-генетические и серологические методы исследования не позволяли в кратчайшие сроки определить инфекционный статус пациента с ОИМ. В связи с чем в качестве факторов риска развития COVID-19 у пациентов с ОИМ изучали клинико-инструментальные данные пациентов и биохимические маркеры повреждения миокарда [4–8]. С помощью сравнительного анализа некоторые исследователи [4–6] выделили следующие клинικο-демографические факторы риска развития COVID-19 у пациентов с ОИМ – мужской пол, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. Однако исследования были не многочисленными и неоднородными, и результаты их не нашли применения в практической медицине. В то же время ряд авторов [13–15] изучали значение hsTnT в качестве предиктора COVID-19 у пациентов терапевтического профиля, и обнаружили, что у пациентов с ОИМ и COVID-19 значения hsTnT больше, чем у пациентов без COVID-19. На основании полученных данных авторы [13–15] предложили использовать hsTnT в качестве предиктора COVID-19 у пациентов с ОИМ 1 и 2 типов. Это послужило поводом для изучения значения маркеров повреждения миокарда при поступлении у пациентов с ОИМ на фоне COVID-19. Для этого были сформированы две группы: 1 группа – пациенты с ОИМ и COVID-19 ($n = 20$); 2 группа пациентов с ОИМ и без COVID-19 ($n = 30$).

Изучение значений маркеров повреждения миокарда при поступлении у пациентов с ОИМ на фоне COVID-19 позволило выявить, что значения hsTnT у пациентов с ОИМ и COVID-19 были достоверно ниже, чем у пациентов с ОИМ без COVID-19 (94,8 против 171,8 пг/мл). В то же время в литературе имеются диаметрально противоположные данные: значения hsTnT у пациентов с ОИМ и COVID-19 были достоверно выше, чем у пациентов с ОИМ без COVID-19 (1221 против 369 пг/мл) [5]. Возможно, это обусловлено тяжестью течения COVID-19: в нашем случае COVID-19 у пациентов с ОИМ протекал бессимптомно; у F. A. Choudry [5] COVID-19 имел от средней до тяжелой степени тяжести с поражением легких. При ковид-ассоциированной пневмонии, вероятно, происходит суммация действия повреждающих факторов (эндотелиальный дисбаланс, гипоксия, «цитокиновый

штурм») на кардиомиоциты, в результате чего у них отмечаются высокие значения hsTnT в крови по сравнению с пациентами с бессимптомным течением COVID-19.

Диапазон колебания hsTnT у пациентов с ОИМ и COVID-19 составил от 2,97 до 10001 пг/мл. В литературе представлены также неоднородные данные: так, у F.A. Choudry et al. диапазон колебаний hsTnT составил от 179,0 до 4143 пг/мл, у J. Сао – от 40,0 до 10000 пг/мл, у М. Сессони – от 19,0 до 5200 пг/мл [5, 22, 23]. Вариабельность диапазонов колебаний hsTnT у пациентов с ОИМ и COVID-19, вероятно, обусловлена неоднородностью исследуемых групп по клинико-демографическим данным (пол, возраст), тяжести сердечно-сосудистой патологии и течением COVID-19.

Отсутствие статистически значимых различий в значениях КФК-МВ и Муо в исследуемых группах, на наш взгляд, указывает на то, что данные показатели не имеют предиктивного значения у пациентов с ОИМ в отношении COVID-19. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы, изучавшие значение маркеров повреждения миокарда у пациентов с данной патологией [23, 24].

Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах были пациенты с неблагоприятным исходом и высокими значениями маркеров повреждения миокарда (hsTnT более 4 000 пг/мл, Муо более 500 нг/мл, КФК-МВ более 100 нг/мл), что указывает на прогностическое значения маркеров повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и COVID-19.

Заключение. Таким образом, маркеры повреждения миокарда у пациентов с ОИМ не имеют предиктивного значения в отношении COVID-19.

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. Бойцов С. А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиологический вестник. 2021. Т. 16, № 1. С. 5–10. doi: 10.17116/Cardiobulletin2021160115.
2. Chilazi M., Duffy E. Y., Thakkar A. Michos E. D. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021 // Current Atherosclerosis Reports. 2021. Vol. 23, no. 7. P. 37. doi: 10.1007/s11883-021-00935-2.
3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes and Metabolic Syndrome. 2020. Vol. 14, no. 3. P. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
4. Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Особенности течения инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19, в среднесрочном периоде // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, № 5–2. С. 16–17.
5. Choudry F. A., Hamshere S. M., Rathod K. S., Akhtar M. M., Archbold R. A., Guttman O. P., Woldman S., Jain A. K., Knight C. J., Baumbach A., Mathur A., Jones D. A. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol. 76, no. 10. С. 1168–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022.
6. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K., Tecson K. M., Sanz-Sánchez J., Al Dujeli M., Al-Obeidi A., Diez J. L., Žaliūnas R., Stoler R. C., McCullough P. A. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // American Journal of Cardiology. 2020. Vol. 131, no. 1–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.
7. Bachelet B. C., Hyun K., D'Souza M., Chow C. K., Redfern J., Brieger D. B. Sex differences in the management and outcomes of non-ST-elevation acute coronary syndromes // Medical Journal of Australia. 2022. Vol. 216, no. 3. P. 153–155. doi: 10.5694/mja2.51220.
8. Yerasi C., Case B. C., Forrestal B. J., Chezar-Azerrad C., Hashim H., Ben-Dor I., Satler L. F., Mintz G. S., Waksman R. Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic // Cardiovascular Revascularization Medicine. 2020. Vol. 21, no. 8. P. 1024–1029. doi: 10.1016/j.carrev.2020.05.027.
9. Garg P., Morris P., Fazlanie A. L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S, Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin // Internal and Emergency Medicine. 2017. Vol. 12, no. 2. P. 147–155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
10. Bergmark B. A., Mathenge N., Merlini P. A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes // Lancet. 2022. Vol. 399, no. 10332. P. 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6.

11. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // *Circulation*. 2018. Vol. 138, no. 20. P. e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
12. Itzhaki Ben Zadok O., Ben-Gal T., Abelow A., Shechter A., Zusman O., Iakobishvili Z., Cohen T., Shlomo N., Kornowski R., Eisen A. Temporal Trends in the Characteristics, Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome According to Their Killip Class // *American Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 124, no. 12. P. 1862–1868. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.012.
13. De Michieli L., Babuin L., Vigolo S., Berti De Marinis G., Lunardon A., Favretto F., Lobo R., Sandoval Y., Bryant S. C., Donato D., Plebani M., Vettor R., Ilceto S., Cianci V., Jaffe A. S. Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience // *Clinical Biochemistry*. 2021. Vol. 90. P. 8–14. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.006.
14. De Michieli L., Ola O., Knott J. D., Akula A., Mehta R. A., Hodge D. O., Dworak M., Yang E. H., Gharacholou M., Singh G., Singh R., Gulati R., Jaffe A. S., Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19 // *Clinical Chemistry*. 2021. Vol. 67, no. 8. P. 1080–1089. doi: 10.1093/clinchem/hvab062.
15. García de Guadiana-Romualdo L., Morell-García D., Rodríguez-Fraga O., Morales-Indiano C., María Lourdes Padilla Jiménez A., Gutiérrez Revilla J. I., Urrechaga E., Álamo J. M., Hernando Holgado A. M., Lorenzo-Lozano M. D. C., Sánchez Fdez-Pacheco S., de la Hera Cagigal P., Juncos Tobarra M. Á., Vílchez J. A., Vírseda Chamorro I. 1st, Gutiérrez García I., Pastor Murcia Y., Sahuquillo Frías L., Altimira Qeral L., Nuez-Zaragoza E., Adell Ruiz de León J., Ruiz Ripa A., Salas Gómez-Pablos P., Cebreiros López I., Fernández Uriarte A., Larruzea Á., López Yepes M. L., Sancho-Rodríguez N., Zamorano Andrés M. C., Pedregosa Díaz J., Acevedo Alcaraz C., Blázquez Manzanera A. L., Pérez Sanmartín S., Baamonde Calzada M. D. C., Vera M., Valera Nuñez E., Canalda Campás M., García Muñoz S., Bauça J. M., Vicente Gutiérrez L., Jiménez Añón L., Pérez Martínez A., Pons Castillo A., González Tamayo R., Ferríz Vivancos J., José Alcaide Martín M., Ferrer Díaz de Brito Fernández V., Aguadero V., García Arévalo M. G., Arnaldos Carrillo M., González Morales M., Núñez Gárate M., Ruiz Iruela C., Esteban Torrella P., Vila Pérez M., Egea-Caparrós J. M., Sáenz L., Galán Ortega A., Consuegra-Sánchez L. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCVID study // *European Journal of Clinical Investigation*. 2021. Vol. 51, no. 6. P. e13532. doi: 10.1111/eci.13532.
16. Sandoval Y., Januzzi J. L. Jr., Jaffe A. S. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, no. 10. P. 1244–1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
17. Петрова О. В., Егорова Т. Г., Шабанова Г. Р., Бренцис З. Ю. Динамика тропонина Т, фракции МВ креатинфосфокиназы и миоглобина у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце // *Астраханский медицинский журнал*. 2012. Т. 7, № 2. С. 83–86.
18. Пат. 2638808 Рос. Федерация, МПК G01N33/48. Способ лабораторной оценки эффективности экстракорпоральной мембранной оксигенации у взрослых пациентов с острой сердечной недостаточностью после операций на открытом сердце / Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Голубкина С. А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2016148594; заявл. 09.12.2016; опубл. 15.12.2017. Бюл. № 35.
19. Пат. 2639096 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 A61B5/00. Способ прогнозирования течения послеоперационного периода у взрослых пациентов с острой сердечной недостаточностью после операций на открытом сердце, получающих лечение методом экстракорпоральной мембранной оксигенации / Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Голубкина С. А. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2016151938; заявл. 27.12.2016; опубл. 19.12.2017. Бюл. № 35.
20. Петрова О. В. Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных: дис. ... д-ра. мед. наук. Астрахань, 2022. 274 с.
21. Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S. M., Taghizadeh H. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2021. Vol. 19, no. 3. P. 345–357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
22. Cecconi M., Piovani D., Brunetta E., Aghemo A., Greco M., Ciccarelli M., Angelini C., Voza A., Omodei P., Vespa E., Pugliese N., Parigi T. L., Folci M., Danese S., Bonovas S. Early predictors of clinical Deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy // *Italy JCM*. 2020. Vol. 9, no. 5. P. 1548. doi:10.3390/jcm9051548.
23. Cao J., Zheng Y., Luo Z., Mei Z., Yao Y., Liu Z., Liang C., Yang H., Song Y., Yu K., Gao Y., Zhu C., Huang Z., Qian J., Ge J. Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnI level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, no. 21. P. 9663–9673. doi: 10.7150/thno.47980.
24. Papageorgiou N., Sohrabi C., Prieto Merino D., Tyrllis A., Atieh A. E., Saberwal B., Lim W. Y., Creta A., Khanji M., Rusinova R., Choonea B., Khiani R., Wijesuriya N., Chow A., Butt H., Browne S., Joshi N., Kay J., Ahsan S., Providencia R. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes // *Acta Cardiologica*. 2022. Vol. 77, no. 1. P. 81–88. doi: 10.1080/00015385.2021.1887586.

References

1. Boytsov S. A. Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular disease. *Kardiologicheskii vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2021; 16 (1): 5–10. doi:10.17116/Cardiobulletin2021160115. (in Russ.).
2. Chilazi M., Duffy E. Y., Thakkar A., Michos E. D. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021; 23 (7): 37. doi: 10.1007/s11883-021-00935-2.
3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2020; 14 (3): 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
4. Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Features of the course of non ST elevation myocardial infarction in patients history COVID-19 in medium term. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25 (5–2): 16–17. (in Russ.).
5. Choudry F. A., Hamshere S. M., Rathod K. S., Akhtar M. M., Archbold R. A., Guttmann O. P., Woldman S., Jain A. K., Knight C. J., Baumbach A., Mathur A., Jones D. A. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76 (10): 1168–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022.
6. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K., Tecson K. M., Sanz-Sánchez J., Al Dujeili M., Al-Obeidi A., Diez J. L., Žaliūnas R., Stoler R. C., McCullough P. A. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2020; 131: 1–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.
7. Bachelet B. C., Hyun K., D'Souza M., Chow C. K., Redfern J., Brieger D. B. Sex differences in the management and outcomes of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Medical Journal of Australia*. 2022; 216 (3): 153–155. doi: 10.5694/mja2.51220.
8. Yerasi C., Case B. C., Forrestal B. J., Chezar-Azerrad C., Hashim H., Ben-Dor I., Satler L. F., Mintz G. S., Waksman R. Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020; 21 (8): 1024–1029. doi: 10.1016/j.carrev.2020.05.027.
9. Garg P., Morris P., Fazlanie A. L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S, Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and Emergency Medicine*. 2017; 12 (2): 147–155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
10. Bergmark B. A., Mathenge N., Merlini P. A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022; 399 (10332): 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736 (21)02391-6.
11. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138 (20): e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
12. Itzhaki Ben Zadok O., Ben-Gal T., Abelow A., Shechter A., Zusman O., Iakobishvili Z., Cohen T., Shlomo N., Kornowski R., Eisen A. Temporal Trends in the Characteristics, Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome According to Their Killip Class. *American Journal of Cardiology*. 2019; 124 (12): 1862–1868. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.012.
13. De Michieli L., Babuin L., Vigolo S., Berti De Marinis G., Lunardon A., Favretto F., Lobo R., Sandoval Y., Bryant S. C., Donato D., Plebani M., Vettor R., Iliceto S., Cianci V., Jaffe A. S. Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience. *Clinical Biochemistry*. 2021; 90: 8–14. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.006.
14. De Michieli L., Ola O., Knott J. D. Akula A., Mehta R. A., Hodge D. O., Dworak M., Yang E. H., Gharacholou M., Singh G., Singh R., Gulati R., Jaffe A. S., Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. *Clinical Chemistry*. 2021; 67 (8): 1080–1089. doi: 10.1093/clinchem/hvab062.
15. García de Guadiana-Romualdo L., Morell-García D., Rodríguez-Fraga O., Morales-Indiano C., María Lourdes Padilla Jiménez A., Gutiérrez Revilla J. I., Urrechaga E., Álamo J. M., Hernando Holgado A. M., Lorenzo-Lozano M. D. C., Sánchez Fdez-Pacheco S., de la Hera Cagigal P., Juncos Tobarra M. Á., Vílchez J. A., Vírveda Chamorro I. 1st, Gutiérrez García I., Pastor Murcia Y., Sahuquillo Frías L., Altimira Qeral L., Nuez-Zaragoza E., Adell Ruiz de León J., Ruiz Ripa A., Salas Gómez-Pablos P., Cebreiros López I., Fernández Uriarte A., Larruzea Á., López Yepes M. L., Sancho-Rodríguez N., Zamorano Andrés M. C., Pedregosa Díaz J., Acevedo Alcaraz C., Blázquez Manzanera A. L., Pérez Sanmartín S., Baamonde Calzada M. D. C., Vera M., Valera Nuñez E., Canalda Campás M., García Muñoz S., Bauça J. M., Vicente Gutiérrez L., Jiménez Añón L., Pérez Martínez A., Pons Castillo A., González Tamayo R., Ferríz Vivancos J., José Alcaide Martín M., Ferrer Díaz de Brito Fernández V., Aguadero V., García Arévalo M. G., Arnaldos Carrillo M., González Morales M., Núñez Gárate M., Ruiz Iruela C., Esteban Torrella P., Vila Pérez M., Egea-Caparrós J. M., Sáenz L., Galán Ortega A., Consuegra-Sánchez L. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCVID study // *European Journal of Clinical Investigation*. 2021; 51 (6): e13532. doi: 10.1111/eci.13532.
16. Sandoval Y., Januzzi J. L. Jr., Jaffe A. S. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76 (10): 1244–1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.

17. Petrova O. V., Egorova T. G., Shabanova G. R., Brentsis Z. Yu. The dynamics of troponin T, fractions MB creatine phosphate kinase and myoglobin in patients with ischemic heart disease after coronary bypass crafting on the working. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2012; 7 (2): 83–86. (in Russ).
18. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Golubkina S. A. Patent 2638808 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G01N33/48. Sposob laboratornoy otsenki effektivnosti eks-trakorporal'noy membrannoy oksigenatsii u vzroslykh patsiyentov s ostroy serdechnoy nedostatochnost'yu posle operatsiy na otkrytom serdtse = Patent 2638808 Russian Federation, IPC G01N33/48. Method for laboratory evaluation of the effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with acute heart failure after open heart surgery. (in Russ.).
19. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Golubkina S. A. Patent 2639096 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G01N33/48 A61V5/00. Sposob prognozirovaniya techeniya posleoperatsionnogo perioda u vzroslykh patsiyentov s ostroy serdechnoy nedostatochnost'yu posle operatsiy na otkrytom serdtse, poluchayushchikh lecheniye metodom ekstrakorporal'noy membrannoy oksigenatsii = Patent 2639096 Russian Federation, IPC G01N33/48 A61B5/00. Method for predicting the course of the postoperative period in adult patients with acute heart failure after open heart surgery receiving treatment with extracorporeal membrane oxygenation. (in Russ.).
20. Petrova O. V. Molekulyarnye prediktory oslozhneniy v rannem posleoperatsionnom periode u kardiohirurgicheskikh bolnykh = Molecular predictors of complications in the early postoperative period in cardiac surgery patients. Dissertation of Dr. Sci. (Med.). Astrakhan, 2022. 274 p. (In Russ.).
21. Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S. M., Taghizadeh H. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2021; 19 (3): 345–357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
22. Cecconi M., Piovani D., Brunetta E., Aghemo A. Greco M., Ciccarelli M., Angelini C., Voza A., Omodei P., Vespa E., Pugliese N., Parigi T. L., Folci M., Danese S., Bonovas S. Early predictors of clinical Deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy. Italy *JCM*. 2020; 9 (5): 1548. doi: 10.3390/jcm9051548.
23. Cao J., Zheng Y., Luo Z., Mei Z., Yao Y., Liu Z., Liang C., Yang H., Song Y., Yu K., Gao Y., Zhu C., Huang Z., Qian J., Ge J. Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnI level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease. *Theranostics*. 2020; 10 (21): 9663–9673. doi: 10.7150/thno.47980.
24. Papageorgiou N., Sohrabi C., Prieto Merino D., Tyrllis A., Atieh A. E., Saberwal B., Lim W. Y., Creta A., Khanji M., Rusinova R., Choonea B., Khiani R., Wijesuriya N., Chow A., Butt H., Browne S., Joshi N., Kay J., Ahsan S., Providencia R. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. *Acta Cardiologica*. 2022; 77 (1): 81–88. doi: 10.1080/00015385.2021.1887586.

Информация об авторах

О. В. Петрова, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лаборатории, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

Д. К. Твердохлебова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

С. А. Шашин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

А. А. Зеньков, доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

И. И. Чернов, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

Information about the authors

O. V. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

D. K. Tverdokhlebova, Physician Clinical Laboratory Diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

S. A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

A. A. Zen'kov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

I. I. Chernov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023; одобрена после рецензирования 15.04.2024; принята к публикации 13.05.2024.

The article was submitted 12.12.2023; approved after reviewing 15.04.2024; accepted for publication 13.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-78-84

**ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРОГЕСТАГЕНОВ
НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПАЦИЕНТОК
С ЭНДОМЕТРИОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Вероника Алексеевна Пронина¹, Алексей Борисович Гордеев¹,
Вера Васильевна Муравьева¹, Алексей Викторович Скоробогатый¹,
Ксения Николаевна Жигалова¹, Павел Александрович Денисов¹,
Галина Евгеньевна Чернуха¹, Татьяна Валерьевна Припутневич^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия

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

Аннотация. На сегодняшний день широко обсуждается вклад кишечной микробиоты в генез многих заболеваний, включая эндометриоз. Однако данные литературы, освещающие микробный состав при эндометриозе, разноречивы. Кроме того, данные, свидетельствующие о влиянии консервативной терапии на микробный состав ограничиваются лишь эстроген-содержащими препаратами, в то время как данные о влиянии гестагенов отсутствуют. Цель – оценить состав микробиоты кишечника пациенток с наружным генитальным эндометриозом на терапии пероральными прогестагенами. Проведено проспективное пилотное исследование, в которое были включены 17 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (средний возраст 30,9 (7,8) лет, средний индекс массы тела 20,2 (2,0) кг/м²). Женщины получали терапию пероральными прогестагенами (диеногест в дозе 2 мг в сутки в непрерывном режиме). Проведено микробиологическое исследование образцов фекалий методом культуромики с посевом на селективные и неселективные питательные среды с последующей видовой идентификацией микроорганизмов проводилось с помощью времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) в двух точках: исходно и после 6 месяцев приема диеногеста. На терапии диеногестом отмечалось улучшение ряда микробиологических показателей кишечной микробиоты в виде тенденции к увеличению видового и таксономического разнообразия, снижения индекса *Bacillota / Bacteroidota*, снижения титра условно патогенных микроорганизмов *Staphylococcus* spp. И увеличения колонизации симбионтных бактерий вида *Collinsella aerofaciens* и рода *Lactobacillus*. Таким образом, терапия диеногестом может оказывать как прямой, так и опосредованный эффект на состав кишечной микробиоты пациенток с наружным генитальным эндометриозом, что было продемонстрировано по результатам исследования.

Ключевые слова: эндометриоз, кишечная микробиота, диеногест

Для цитирования: Пронина В. А., Гордеев А. Б., Муравьева В. В., Скоробогатый А. В., Жигалова К. Н., Денисов П. А., Чернуха Г. Е., Припутневич Т. В. Влияние применения пероральных прогестагенов на состав кишечной микробиоты пациенток с эндометриозом: пилотное исследование // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 78–84. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-78-84.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE EFFECT OF ORAL PROGESTOGENS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION
IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS: PILOT STUDY**

Veronika A. Pronina¹, Aleksey B. Gordeev¹,
Vera V. Murav'eva¹, Aleksey V. Skorobogatyy¹,
Kseniya N. Zhigalova¹, Pavel A. Denisov¹,
Galina E. Chernukha¹, Tat'ana V. Priputnevich^{1,2}

¹National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract. Today, the contribution of the microbiota to the genesis of many diseases, including endometriosis, is widely discussed. However, the literature data on the microbiological composition of endometriosis are contradictory. In addition, data indicating the effect of conservative therapy on the microbiological composition are limited only to estrogen-containing drugs, while there is no data on the effect of progestogens. Objective: to evaluate the composition of the intestinal microbiota of patients with external genital endometriosis on oral progestogen therapy. A single-stage pilot study was conducted, which included 17 patients with external genital endometriosis (average age 30.9 (7.8) years, average body mass index 20.2 (2.0) kg/m²). The women received oral progestogen therapy (dienogest at a dose of 2 mg per day in a continuous mode). Microbiological examination of faecal samples by culturomics methods with inoculation on selective and non-selective nutrient media, followed by species identification of microorganisms, was carried out using time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) at two points: initially and after 6 months of taking dienogest. Dienogest therapy showed an improvement in a number of microbiological indicators of the intestinal microbiota in the form of a tendency to increase species and taxonomic diversity, a decrease in the *Bacillota* / *Bacteroidota* index, and a decrease in the titer of conditionally pathogenic microorganisms *Staphylococcus* spp. and increased colonization of symbiotic bacteria of the *Collinsella aerofaciens* and *Lactobacillus* spp. Thus, dienogest therapy can have both a direct and indirect effect on the composition of the intestinal microbiota of patients with external genital endometriosis, which was demonstrated by the results of the study.

Keywords: endometriosis, intestinal microbiota, dienogest

For citation: Pronina V. A., Gordeev A. B., Murav'eva V. V., Skorobogatyy A. V., Zhigalova K. N., Denisov P. A., Chernukha G. E., Pripitnevich T. V. The effect of oral progestogens on the intestinal microbiota composition in patients with endometriosis: pilot study. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 78–84. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-78-84. (In Russ.).

Введение. Эндометриоз относится к числу гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с хроническим воспалением, распространенность которого в мире может достигать 18 % [1]. При этом многие исследователи сходятся во мнении, что для эндометриоза характерна полиэтиологическая природа возникновения, одним из компонентов которого может являться влияние микробиоты кишечника, женского репродуктивного тракта, микроокружения эндометриозных очагов и перитонеальной жидкости на возникновение и прогрессирование заболевания [2–3]. Кроме того, существуют пробелы в консервативной терапии заболевания и профилактике его послеоперационных рецидивов, ввиду того, что ряд пациенток могут не отвечать на «классические» терапевтические схемы. Учитывая, что существует двунаправленное влияние эндометриоза и микробиоты друг на друга, встает вопрос о целесообразности изучения влияния пероральных прогестагенов, являющихся первой линией терапии заболевания, на состав кишечной микробиоты (КМ), что может позволить расширить представления о роли микроокружения в генезе заболевания, и установить целесообразность добавления дополнительных антимикробных и пробиотических компонентов терапии данной группе пациенток [4]. Однако данные литературы по этому вопросу отсутствуют, ввиду чего было проведено пилотное исследование, цель которого оценка изменения состава КМ у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на терапии пероральными прогестагенами.

Материалы и методы исследования. *Дизайн исследования.* Проведено пилотное одномоментное исследование на базе института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России в период с декабря 2021 по декабрь 2023 г., в которое были включены 17 пациенток с НГЭ (средний возраст 30,9 (7,8) лет, средний индекс массы тела 20,2 (2,0) кг/м²). Работа одобрена комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 12 от 25 ноября 2021 г.). Все включенные в исследование пациентки ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

Пациентки получали терапию пероральными прогестагенами (диеногест (ДНГ) в дозе 2 мг в сутки, начало приема препарата осуществлялось с 1-го дня менструального цикла в непрерывном режиме. Микробиологическое исследование образцов фекалий проводилось в двух точках: исходно до начала терапии и после 6 месяцев ее приема (средняя продолжительность терапии составила 6 (6;7) месяцев), сравнение осуществлялось попарно.

Критериями включения в основную группу являлись:

- наличие признаков НГЭ по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза;
- возраст от 18 до 45 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании, одобренного этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Критерии не включения пациенток:

- невозможность сбора образцов фекалий для микробиологического исследования утром в день проводимого исследования;
- наличие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могли бы помешать сбору материала;
- менструация;

- прием антибактериальных или пробиотических препаратов, гормонотерапия как минимум за 3 месяца до включения в исследование.

Критерии исключения для обеих групп:

- наличие тяжелой соматической патологии;
- наличие онкологических заболеваний на момент включения в исследование или в анамнезе;
- органические заболевания ЖКТ на момент включения в исследование или в анамнезе;
- наличие противопоказаний для гормонотерапии;
- наличие показаний для оперативного лечения;
- прием препарата менее 6 месяцев

Методы исследования. В ходе работы выполнено микробиологическое исследование 34 образцов фекалий: 17 пар, исходно и на терапии ДНГ. Исследование выполнялось методом культуромикрии с использованием расширенного спектра универсальных, селективных и дифференциально-диагностических питательных сред. Пробы фекалий собирали в стерильный контейнер без консерванта и доставляли в лабораторию в течение 3 ч. Для оценки видового и количественного состава (в пересчете на 1 г биоматериала) готовили десятикратные серийные разведения фекалий в физиологическом растворе с последующим посевом на питательные среды.

Для культивирования аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали: колумбийский кровяной агар, хромогенную среду Brilliance, сальмонелла-шигелла агар, декстрозный агар, среду для выявления и дифференциации *Streptococcus agalactiae* (CHROMagar, Франция), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), энтерококковый агар, агар Эндо (ФГУН «ГНЦ ПМБ»; Россия) и для грибов – агар Сабуро (Oxoid, Великобритания). Засеянные чашки Петри помещали в термостат (37 °C и для грибов дополнительно 30 °C). Микроаэрофилы выращивали в CO₂-инкубаторе (5 % CO₂) при 37 °C: лактобациллы на лактобакагаре (ФГУН «ГНЦ ПМБ», Россия) и кампилобактер – на среде для выделения кампилобактера. Обязательные анаэробы культивировали на предварительно редуцированных средах: агаре Шедлера с необходимыми добавками, основном агаре для анаэробов, железосульфитном агаре, перфрингенс агаре, селективном агаре для *Clostridium difficile* (Oxoid, Великобритания); агаре для бифидобактерий (Himedia, Индия) в условиях анаэробного бокса (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N₂ – 80 %; CO₂ – 10 %; H₂ – 10 %) в течение 3–4 суток.

Видовую идентификацию проводили с помощью времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на масс-спектрометре MicroFlex, с программным обеспечением “MALDI BioTyper” (Bruker Daltonics, Германия), версия 5.0. Микроорганизм считали идентифицированным до вида с высокой степенью вероятности при значениях SCORE ≥ 2,0.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовалась программа “IBM SPSS Statistics” (v.26) и “MedCalc statistical software” (версия 20.104 – 64-bit). Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный интервал (Q₁; Q₃). Для качественных и порядковых показателей – частоты (%). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M (SD). Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q₁; Q₃). Для нахождения различий между количественными показателями применяли попарное сравнение групп с помощью критерия Вилкоксона, для нахождения различий между парными качественными показателями – критерий χ² Пирсона.

Расчет видового богатства проводился с использованием индексов Маргалефа, Менхиника, альфа-разнообразия – индексы Симпсона, Шеннона (табл. 1). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1. Индексы видового и таксономического разнообразия

Table 1. Indices of species and taxonomic diversity

Индекс	Формула
Маргалефа	$d = (s - 1) / \ln N$
Менхиника	$d_M = (s - 1) / (N)^{1/2}$
Симпсона	$C = S (ni / N)^2$
Шеннона	$H = \frac{1}{N} \cdot 1.443 \cdot \ln \frac{N!}{n_1! + n_2! + \dots + n_N!}$

Примечание: S – число видов; N – число особей.

Note: S – number of species; N – number of individuals.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациенток с НГЭ исходно было выделено 204 штамма микроорганизмов, относящихся к пяти основным типам: *Bacillota* (ранее *Firmicutes*), *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*), *Actinomycetota* (ранее *Actinobacteria*), *Pseudomonadota* (ранее *Proteobacteria*) и *Ascomycota* (табл. 2).

Состав КМ пациенток с НГЭ был представлен 12 классами, 20 порядками, 38 семействами, 51 родом и 163 видами микроорганизмов с некоторой тенденцией к увеличению видового разнообразия при повторном анализе

на терапии (исходно – 204 вида, на фоне ДНГ – 225 видов, $p > 0,05$). Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению видового богатства и альфа-разнообразия микробиоты на фоне проводимой терапии, однако, результаты не достигли статистической значимости (рис. 1).

Однако, несмотря на наличие лишь тенденции к увеличению видового богатства у пациенток с НГЭ на терапии ДНГ, отмечалось значимое снижение соотношения *Bacillota* / *Bacteroidota* ($p = 0,0421$) (рис. 2).

Таблица 2. Распределение микроорганизмов по типам (абс., %)
 Table 2. Distribution of microorganisms by type (abs., %)

Типы микроорганизмов	Исходно, $n = 204$		На терапии, $n = 225$		p^*
	n	%	n	%	
<i>Bacteroidota</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	39	19,12	45	20,0	0,819
<i>Actinomycetota</i> (<i>Actinobacteria</i>)	41	20,01	51	22,67	0,501
<i>Pseudomonadota</i> (<i>Proteobacteria</i>)	33	16,18	40	17,78	0,660
<i>Bacillota</i> (<i>Firmicutes</i>)	83	40,69	81	36,0	0,319
<i>Ascomycota</i>	8	3,92	8	3,56	0,842

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона.

Note: *Pearson's χ^2 test.

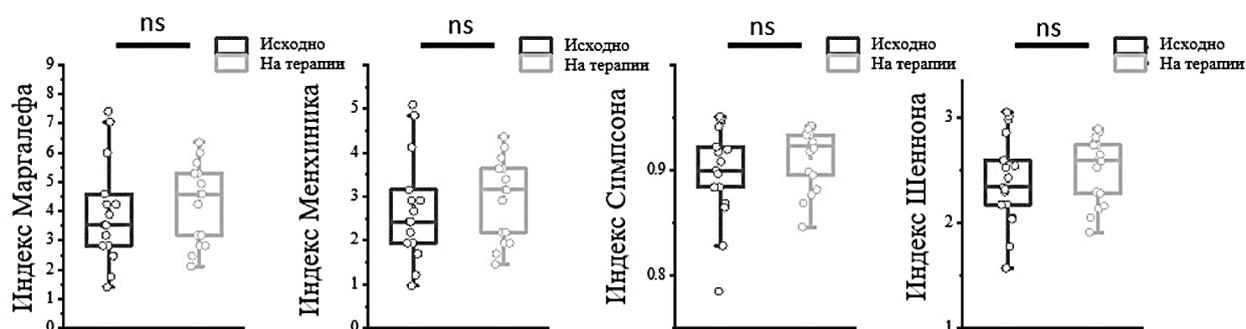


Рисунок 1. Индексы видового богатства (Маргалёфа, Менхиника) и α -разнообразия (Симпсона, Шеннона) кишечной микрофлоры пациенток исходно и на терапии диеногестом: ns – отсутствие статистической значимости, критерий Вилкоксона

Figure 1. Indices of species richness (Margalef, Menhinik) and alpha diversity (Simpson, Shannon) of the intestinal microflora of patients initially and on dienogest therapy: Wilcoxon test, ns – not significant

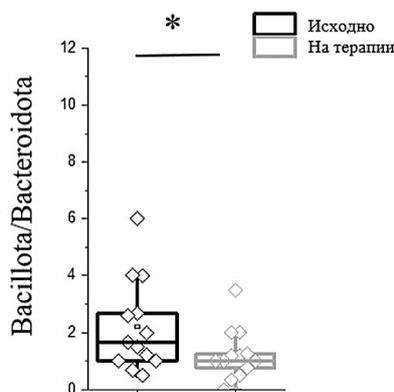


Рисунок 2. Индекс *Bacillota* / *Bacteroidota* у пациенток исходно и на терапии диеногестом: критерий Вилкоксона; * $p = 0,0421$

Figure 2. The *Bacillota* / *Bacteroidota* index in patients initially and on dienogest therapy: Wilcoxon test; * $p = 0,0421$

Соотношение *Bacillota* / *Bacteroidota* является значимым показателем для оценки микробного состава кишечника: согласно данным J. Shan и соавторов у пациенток с эндометриозом в сравнении с условно здоровыми женщинами отмечается как снижение α -разнообразия, так и увеличение соотношения *Bacillota* / *Bacteroidota* [5]. Таким образом, снижение этого индекса на терапии ДНГ может свидетельствовать о некотором условном улучшении микробиологических параметров при эндометриозе.

На уменьшение индекса *Bacillota* / *Bacteroidota*, с одной стороны, может влиять снижение абсолютного количества факультативно-анаэробных условно патогенных микроорганизмов (УПМ) *Staphylococcus* spp. (тип *Bacillota*), с другой стороны, имеющаяся некоторая тенденция к увеличению численности бактериоидов (тип *Bacteroidota*) (рис. 3, табл. 2).

Помимо значимого снижения количества грамотрицательных факультативно-анаэробных УПМ, отмечалось увеличение колонизации комменсальных бактерий *Lactobacillus* spp., однако результаты не достигли статистической значимости (рис. 3).

Также на фоне ДНГ отмечалось увеличение титра представителя симбионтных бактерий облигатно-анаэробного происхождения – вида *Collinsella aerofaciens* (исходно 8,0 КОЕ/г, на терапии 8,0 (8,0;10,0) КОЕ/г, $p = 0,049$). Частота выявления этого микроорганизма имела тенденцию к двукратному увеличению на фоне терапии (3/17 (17,65 %) исходно и 6/17 (35,29 %) – на терапии, $p = 0,224$). *Collinsella aerofaciens* является одним из доминирующих представителей нормофлоры толстого кишечника человека, известная своей способностью ферментировать ряд углеводов растительного и животного происхождения, производить H_2 , этанол, ряд короткоцепочечных жирных кислот и лактат [6]. В частности, *C. aerofaciens* обладает способностью продуцировать бутират – «полезную» короткоцепочечную жирную кислоту, поддерживающую целостность эпителиального барьера [7]. Также было показано снижение количества *C. aerofaciens* у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и значимую роль этого микроорганизма, как предиктора положительного ответа данной группы пациентов на терапию пробиотиками [8]. Общеизвестным является факт того, что наличие СРК у пациенток с эндометриозом может увеличивать шансы на диагностику заболевания в среднем в 3 раза [9].

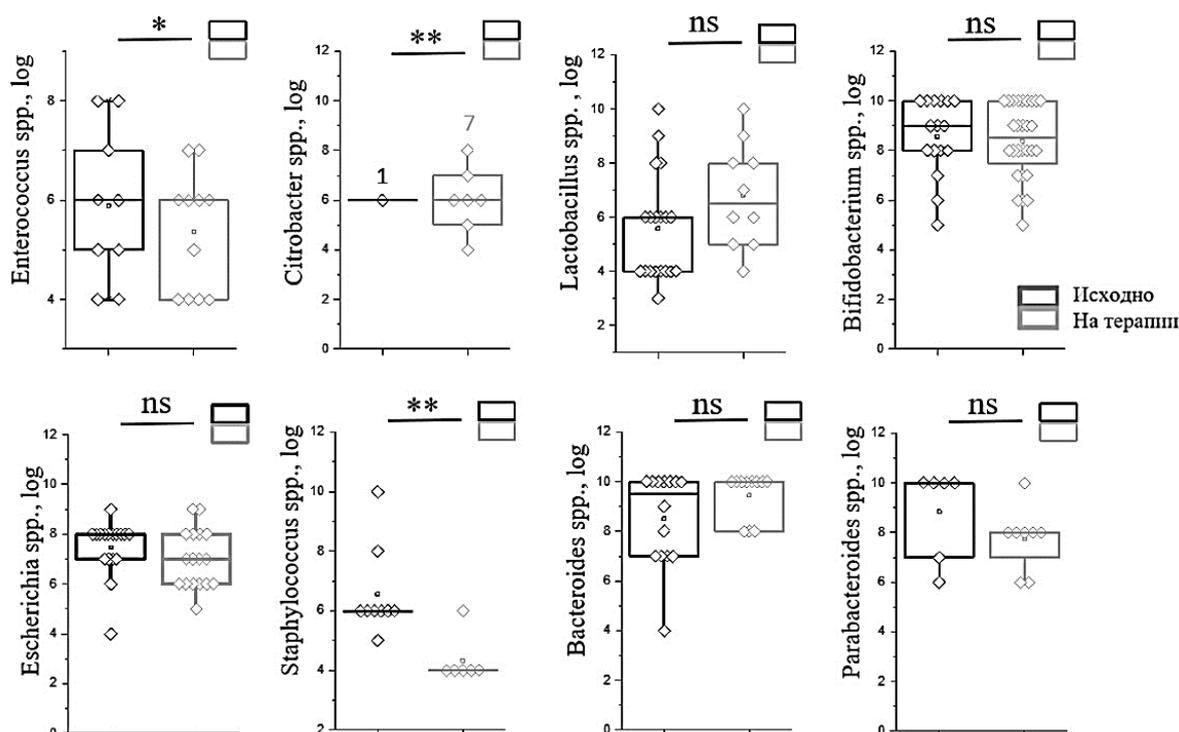


Рисунок 3. Количество основных родов микроорганизмов исходно и на терапии диеногестом (КОЕ/г): критерий Вилкоксона; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns – нет статистической значимости
Figure 3. The number of main genera of microorganisms initially and on dienogest therapy (CFU/g): Wilcoxon test; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; ns – not significant

Исходя из результатов проведенного исследования, отмечалась тенденция к улучшению ряда микробиологических параметров у пациенток с НГЭ на терапии ДНГ. Это, с одной стороны, может быть связано с прямым влиянием препарата на кишечную микробиоту, что обусловлено его противовоспалительной активностью посредством ингибирующего действия на рост и продукцию провоспалительных цитокинов эндометриоидных клеток. С другой стороны, ДНГ может влиять на КМ опосредованно путем уменьшения степени распространенности и активности эндометриоидных очагов за счет своей антипролиферативной, антиангиогенной активности и ряда других эффектов [10].

Закключение. На основании полученных результатов пилотного исследования можно сделать заключение об улучшении ряда микробиологических показателей на терапии ДНГ. Однако требуются дальнейшие исследования, выполненные на большей выборке пациенток, для более детальной оценки имеющихся изменений состава КМ с целью определения причинно-следственных связей между состоянием микробиоты кишечника и возникновением эндометриоза.

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. Agarwal S. K., Antunez-Flores O., Foster W. G., Hermes A., Golshan S., Soliman A. M., Arnold A., Luna R. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program // *BMC Womens Health*. 2021. Vol. 7, no. 21 (1). P. 19. doi: 10.1186/s12905-020-01139-7.
2. Khan K. N., Kitajima M., Hiraki K., Yamaguchi N., Katamine S., Matsuyama T., Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2010. Vol. 94, no. 7. P. 2860–2863.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.053.
3. Xholli A., Cremonini F., Perugi I., Londero A. P., Cagnacci A. Gut Microbiota and Endometriosis: Exploring the Relationship and Therapeutic Implications // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16, no. 12. P. 1696. doi: 10.3390/ph16121696.
4. Jiang I., Yong P. J., Allaire C., Bedaiwy M. A. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, no. 11. P. 5644. doi: 10.3390/ijms22115644.
5. Shan J., Ni Z., Cheng W., Zhou L., Zhai D., Sun S., Yu C. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021. Vol. 304, no. 5. P. 1363–1373. doi: 10.1007/s00404-021-06057-z.
6. Bag S., Ghosh T. S., Das B. Complete Genome Sequence of *Collinsella aerofaciens* Isolated from the Gut of a Healthy Indian Subject // *Genome Announcements*. 2017. Vol. 5, no. 47. P. e01361-17. doi: 10.1128/genomeA.01361-17.
7. Qin P., Zou Y., Dai Y., Luo G., Zhang X., Xiao L. Characterization a Novel Butyric Acid-Producing Bacterium *Collinsella aerofaciens* Subsp. *Shenzhenensis* Subsp. Nov // *Microorganisms*. 2019. Vol. 7, no. 3. P. 78. doi: 10.3390/microorganisms7030078.
8. Gargari G., Mantegazza G., Cremon C., Taverniti V., Valenza A., Barbaro M. R., Marasco G., Duncan R., Fiore W., Ferrari R., De Vitis V., Barbara G., Guglielmetti S. *Collinsella aerofaciens* as a predictive marker of response to probiotic treatment in non-constipated irritable bowel syndrome // *Gut Microbes*. 2024. Vol. 16, no. 1. P. 2298246. doi: 10.1080/19490976.2023.2298246.
9. Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., Mauri P. A., Esposito G., Barretta M., Vercellini P., Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021. Vol. 303, no. 1. P. 17–25. doi: 10.1007/s00404-020-05797-8.
10. Harada T., Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis // *Womens Health (Lond)*. 2010. Vol. 6, no. 1. P. 27–35. doi: 10.2217/whe.09.72.

References

1. Agarwal S. K., Antunez-Flores O., Foster W. G., Hermes A., Golshan S., Soliman A. M., Arnold A., Luna R. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. *BMC Womens Health*. 2021; 7 (21 (1)): 19. doi: 10.1186/s12905-020-01139-7.
2. Khan K. N., Kitajima M., Hiraki K., Yamaguchi N., Katamine S., Matsuyama T., Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2010; 94 (7): 2860–2863.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.053.
3. Xholli A., Cremonini F., Perugi I., Londero A. P., Cagnacci A. Gut Microbiota and Endometriosis: Exploring the Relationship and Therapeutic Implications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (12): 1696. doi: 10.3390/ph16121696.
4. Jiang I., Yong P. J., Allaire C., Bedaiwy M. A. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (11): 5644. doi: 10.3390/ijms22115644.
5. Shan J., Ni Z., Cheng W., Zhou L., Zhai D., Sun S., Yu C. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 304 (5): 1363–1373. doi: 10.1007/s00404-021-06057-z.
6. Bag S., Ghosh T. S., Das B. Complete Genome Sequence of *Collinsella aerofaciens* Isolated from the Gut of a Healthy Indian Subject. *Genome Announcements*. 2017; 5 (47): e01361-17. doi: 10.1128/genomeA.01361-17.
7. Qin P., Zou Y., Dai Y., Luo G., Zhang X., Xiao L. Characterization a Novel Butyric Acid-Producing Bacterium *Collinsella aerofaciens* Subsp. *Shenzhenensis* Subsp. Nov. *Microorganisms*. 2019; 7 (3): 78. doi: 10.3390/microorganisms7030078.
8. Gargari G., Mantegazza G., Cremon C., Taverniti V., Valenza A., Barbaro M. R., Marasco G., Duncan R., Fiore W., Ferrari R., De Vitis V., Barbara G., Guglielmetti S. *Collinsella aerofaciens* as a predictive marker of response

to probiotic treatment in non-constipated irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2024; 16 (1): 2298246. doi: 10.1080/19490976.2023.2298246.

9. Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., Mauri P. A., Esposito G., Barretta M., Vercellini P., Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 303 (1): 17–25. doi: 10.1007/s00404-020-05797-8.

10. Harada T., Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2010; 6 (1): 27–35. doi: 10.2217/whe.09.72.

Информация об авторах

В. А. Пронина, врач акушер-гинеколог, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: ver22595@yandex.ru.

А. Б. Гордеев, кандидат биологических наук, заведующий отделом молекулярной микробиологии и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: a_gordeev@oparina4.ru.

В. В. Муравьева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru.

А. В. Скоробогатый, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: a_skorobogatiy@oparina4.ru@oparina4.ru.

К. Н. Жигалова, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: k_zhigalova@oparina4.ru.

П. А. Денисов, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: pa_denisov@oparina4.ru@oparina4.ru.

Г. Е. Чернуха, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: g_chernukha@oparina4.ru.

Т. В. Припутневич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова; профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: t_priputnevich@oparina4.ru.

Information about the authors

V. A. Pronina, Obstetrician-Gynecologist, postgraduate student, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: ver22595@yandex.ru.

A. B. Gordeev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: a_gordeev@oparina4.ru.

V. V. Murav'eva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru.

A. V. Skorobogaty, Junior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: a_skorobogatiy@oparina4.ru.

K. N. Zhigalova, Junior Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: k_zhigalova@oparina4.ru.

P. A. Denisov, Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: pa_denisov@oparina4.ru.

G. E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: g_chernukha@oparina4.ru.

T. V. Priputnevich, Cand. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Head of the Institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov; Professor of the Department, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia, e-mail: t_priputnevich@oparina4.ru.

Статья поступила в редакцию 01.04.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2024; принята к публикации 06.05.2024.

The article was submitted 01.04.2024; approved after reviewing 18.04.2024; accepted for publication 06.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 616.248-053.2-078.78

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-85-92

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ТЯЖЕСТИ ФЕНОТИПА
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Татьяна Равильевна Стройкова, Ольга Александровна Башкина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Исследование генов, регулирующих функцию цитокинов, является важным аспектом в патогенезе бронхиальной астмы, прогнозирования ее тяжести и контроля. Является актуальным осуществление терапевтических подходов этого заболевания. Гены интерлейкинов обладают высокой степенью полиморфизма, что обеспечивает гетерогенный фенотипический профиль заболевания. Цель – определить значимость влияния генетических полиморфизмов: 590 TC (rs2243250) IL-4, I50V (rs2243250) рецептора IL-4RA, 308AG (rs1800629) TNF- α на тяжесть течения бронхиальной астмы у детей русской популяционной группы. Контрольная группа была представлена детьми в количестве 90 человек, отнесенными к первой группе здоровья, обоих полов, в возрасте от 2 лет 11 мес. до 17 лет 11 мес. Вторую группу составили пациенты с бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести – 86 человек. Группа детей с БА была представлена пациентами с разной степенью тяжести заболевания: легкая – 18 (20,93 %) детей, среднетяжелая – 42 (48,83 %) ребенка, тяжелая – 26 (39,52 %) детей. Выявление генетических полиморфизмов проводилось методом полимеразно-цепной реакции. Статистическая обработка данных проведена с помощью непараметрического метода критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности. Установлена предикторная значимость гомозиготного варианта GG и аллеля G TNF- α rs1800629 при тяжелой степени заболевания, а также гомозиготного генотипа AG при среднетяжелой степени тяжести заболевания. Исследования полиморфизма генов цитокинов при бронхиальной астмы вносят вклад в изучение молекулярно-генетических основ формирования бронхиальной астмы и могут быть использованы для персонализации терапии.

Ключевые слова: дети, гены, цитокины, бронхиальная астма, тяжесть, фенотип, тяжесть

Для цитирования: Стройкова Т. Р., Башкина О. А. Генетические аспекты реализации тяжести фенотипа бронхиальной астмы у детей // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 85–92. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-85-92.

**GENETIC ASPECTS OF THE REALIZATION OF THE SEVERITY
OF THE BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPE IN CHILDREN**

Tat'yana R. Stroykova, Olga A. Bashkina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The study of genes regulating the function of cytokines is an important aspect in the pathogenesis of bronchial asthma, predicting its severity and control. And also, as a result, the implementation of therapeutic approaches for this disease. Interleukin genes have a high degree of polymorphism. The aim of the work was to establish the significance of the effect of polymorphisms of the interleukin genes IL-4 590TC (rs2243250), IL-4RA I50V (rs2243250), TNF-alpha 308AG (rs1800629) on the phenotypic manifestations of the disease. a control group of children consisting of 90 people, patients with bronchial asthma of varying severity – 86 children. The identification of genetic polymorphisms was carried out by PCR. Statistical processing was carried out using the nonparametric chi-square criterion method with the analysis of conjugacy tables. The predictor significance of the homozygous variant of GG and the TNF-alpha allele G rs1800629 in severe disease, as well as the homozygous AG genotype with moderate severity of the disease. Studies of cytokine gene polymorphism in AD contribute to the study of the molecular genetic basis of AD formation and can be used to personalize therapy.

Keywords: children, genes, cytokines, bronchial asthma

For citation: Stroykova T. R., Bashkina O. A. Genetic aspects of the realization of the severity of the bronchial asthma phenotype in children. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 85–92. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-85-92. (In Russ.).

Введение. Бронхиальная астма (БА) – мультифакториальное заболевание, патогенез которого обусловлен сложным взаимодействием множественных вариаций генов и факторов внешней среды. Патогенетической основой БА у детей является эозинофильное воспаление, гиперреактивность бронхиального дерева, что проявляется клиникой обратимой бронхиальной обструкции [1].

Современные направления в изучении БА характеризуются поиском наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов БА. Определение наиболее значимых протективных и ассоциированных с БА генов может способствовать установлению степени риска развития заболевания и возможности осуществления превентивных мероприятий на индивидуальном и популяционном уровнях [2–6].

Цитокины играют ключевую роль в регуляции всех стадий развития аллергического воспаления, поэтому определение протективной значимости различных вариантов полиморфизмов имеет большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза заболевания. Мутации в генах цитокинов, отдельных цитокинов составляют значительную часть иммуноопосредованных механизмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях. Проведены многочисленные исследования, посвященные вопросу изучения полиморфизмов генов цитокинов, по результатам которых определена важная роль в реализации БА [7–15].

Таким образом, неоднозначность имеющихся данных представляет интерес в изучении ассоциации полиморфных вариантов генов-цитокинов.

Цель: определить значимость влияния генетических полиморфизмов: 590TC (rs2243250) IL-4, I50V (rs2243250) рецептора IL-4RA, 308AG (rs1800629) TNF- α на тяжесть течения бронхиальной астмы у детей русской популяционной группы.

Материалы и методы исследования. Обследовано 86 детей русской популяционной группы с подтвержденным диагнозом БА, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 2 г. Астрахани и ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой». Диагноз ставился на основе национальной программы по диагностике и лечению БА у детей и действующим клиническим рекомендациям [8, 9, 12]. Группа детей с БА была представлена пациентами с разной степенью тяжести заболевания: легкая – 18 (20,93 %) детей, среднетяжелая – 42 (48,83 %) ребенка, тяжелая – 26 (39,52 %) детей. В процессе исследования были использованы следующие документы: национальная программа по диагностике и лечению БА у детей и действующие клинические рекомендации [8, 9, 12]. Гендерный состав представлен следующим образом: мальчики – 50 (58,13 %) человек, девочки – 36 (41,87 %) человек. Используются медицинские стационарные карты пациентов, амбулаторные карты (форма 112).

Группу контроля составили 90 детей русской популяционной группы, являющихся условно здоровыми, не имеющих хронических заболеваний, относящихся к первой группе здоровья.

БА считалась контролируемой при наличии следующих критериев:

- дневные симптомы отмечались не более 2 раз в неделю;
- ограничения активности пациента из-за симптомов отсутствовали;
- ночные симптомы наблюдали 0–1 раз в месяц (0–2 раза в месяц, если ребенок старше 12 лет);
- коротко действующие агонисты неотложной терапии использовались дважды или менее раз в неделю;

критерий пиковой скорости выдоха (ПСВ) показали 80 % и более.

Частично контролируемая астма диагностировалась при наличии ограниченного числа симптомов и снижении показателей ПСВ менее 80 до 60 % от должного или индивидуально лучшего показателя. Неконтролируемая астма считалась при персистировании на протяжении всей недели всех признаков ПСВ менее 60 %.

Осуществление данного исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 25.09.2017 г., протокол № 11), поправок к исходному протоколу не было.

Молекулярно-генетический анализ включал в себя исследование полиморфизма генов IL-4 (590C > T), IL-4R α (Ile50Val), гена TNF- α 308AG (rs1800629). Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов венозной крови набором реактивов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” фирмы “Promega” (USA) в соответствии с рекомендациями. Используемые ферменты произведены фирмой «Сибэнзим» (Россия) или MBI “Fermentas” (Литва). Полимеразная цепная реакция синтеза ДНК проводилась на амплификаторе фирмы «ДНК-технология» (Россия).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы “Statistica for Windows 10.0” (USA). Значение χ^2 рассчитывали для сравнения частот «больные / здоровые» для таблицы сопряженности, с учетом поправки Йетса и точного критерия Фишера, который не приводил к появлению значимых отклонений между распределениями генотипов в изучаемых выборках. Анализ межгенных взаимодействий проведен методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) Метод MDR был разработан для моделирования межгенных взаимодействий высокого порядка [26].

Результаты и обсуждение. Известно, что IL-4 обуславливает потенцирование Т-хелперного ответа 2 типа, а его полиморфизм 590TC связан с реализацией бронхиальной астмы и его тяжестью. В связи с этим была изучена частота генотипов и аллелей полиморфизма 590TC (rs2243250) гена IL-4 в группе контроля и в группе детей с БА различной степенью тяжести (табл. 1).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и частот аллелей гена IL-4 590TC (rs2243250) контрольной группы и детей с БА

Table 1. Distribution of genotype frequencies and allele frequencies of the IL-4 590TC gene (rs2243250) in the control group and children with bronchial asthma

Генотипы	Группы, n (%)		Статистическая достоверность: $\chi^2_{\text{ТТ-СТ-СС}} = 0,921; p = 0,631; df = 2$ $\chi^2_{\text{с поправкой Йейтса}} = 0,497; p = 0,463; df = 1$
	контрольная, n = 91	БА, n = 84	
ТТ	9 (9,9)	5 (6,0)	
ТС	49 (53,9)	47 (56,0)	$\chi^2 = 0,780; p = 0,078; df = 1$
СС	33 (36,2)	32 (38,0)	$\chi^2 = 0,803; p = 0,063; df = 1$
Аллели, число носителей	n = 140	n = 131	
Т	58 (41,4)	52 (39,7)	$\chi^2 = 0,772; p = 0,084; df = 1$
С	82 (58,6)	79 (60,3)	

В результате проведенного статистического анализа не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между детьми контрольной группы и больными по изучаемому полиморфизму, следовательно, изучаемый полиморфизм не имел предикторной значимости в риске возникновения БА

При проведении анализа ассоциации генотипов и аллельных вариантов данного полиморфизма в зависимости от тяжести заболевания получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2. Ассоциации генотипов полиморфизма IL-4 590TC гена IL-4 в зависимости от тяжести БА
Table 2. Associations of IL-4 590TC polymorphism genotypes of the IL-4 gene depending on the severity of bronchial asthma

IL-4 590TC (rs2243250) генотипы, n = 84	Степень тяжести заболевания			$\chi^2 = 3,124; p = 0,538; df = 4$
	легкая, n = 18 абс. (%)	средняя, n = 40 абс. (%)	тяжелая, n = 26 абс. (%)	
ТТ, n = 6	0	4 (9,5%)	2 (7,69)	$\chi^2 = 1,720; p = 0,409; df = 2$
ТС, n = 46	8 (44,4%)	25 (54,76)	13 (50,0)	$\chi^2 = 0,557; p = 0,757; df = 2$
СС, n = 32	10 (55,6)	11 (35,71)	11 (42,3)	$\chi^2 = 2,041; p = 0,361; df = 2$
Аллели, число носителей	n = 26	n = 65	n = 39	
Т	8 (30,76)	29 (41,53)	15 (38,46)	$\chi^2 = 0,910; p = 0,635; df = 2$
С	18 (69,23)	36 (58,47)	24 (61,54)	

При анализе частот генотипов и аллелей гена IL-4 полиморфизм 590TC не выявлена его предикторная роль в формировании тяжести БА, статистическая значимость не определена, что различается с ранее проводимыми исследованиями, где достоверно установлен протективный эффект гаплотипа СС IL-4 (rs2243250) в формировании атопической БА и ее тяжестью у детей и в популяциях различного этнического состава [17–19].

Далее было изучено распределение частот генотипов и частот аллелей полиморфизма 308AG (rs1800629) гена TNF- α в группе здоровых детей и группе детей с БА (табл. 3).

Таблица 3. Распределение частот генотипов и частот аллелей полиморфизма 308AG (rs1800629) гена TNF- α в контрольной группе и у пациентов с БА

Table 3. Distribution of genotype frequencies and allele frequencies of the TNF- α gene polymorphism 308AG (rs1800629) in the control group and in patients with bronchial asthma

Генотипы	Группы, n (%)		Статистическая достоверность: $\chi^2_{\text{G(G-A)G-A/A}} = 0,689; p = 0,709; df = 2$ $\chi^2_{\text{с поправкой Йейтса}} = 0,101; p = 0,752; df = 1$
	контрольная, n = 91	БА, n = 85	
AA	4 (4,39)	2 (2,4)	
AG	18 (19,7)	20 (23,5)	$\chi^2 = 0,213; p = 0,645; df = 1$
GG	69 (75,8)	63 (74,1)	$\chi^2 = 0,018; p = 0,893; df = 1$
Аллели, число носителей	n = 109	n = 105	
A	22 (20,7)	22 (20,9)	$\chi^2 = 0,002; p = 0,967; df = 1$
G	87 (79,3)	83 (79,1)	

При анализе распределений частот аллелей установлено достоверно значимое преобладание аллеля G ($\chi^2 = 0,002, p = 0,967, df = 1$) в обеих группах, что можно расценить как популяционную распространенность именно этого аллеля как «мажорного». Это совпадает с другими данными исследований популяционных частот [8, 12]. При сравнительном анализе групп здоровых и больных детей статистической значимости не установлено, что позволяет сделать вывод о том, что в изучаемом полиморфизме данные нуклеотидные замены не являются протективными в аспекте реализации заболевания.

Далее был проведен ассоциативный анализ генотипов и аллелей полиморфизма 307AG (rs1800629) TNF- α с тяжестью фенотипа заболевания (табл. 4).

Таблица 4. Анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 308AG (rs1800629) TNF- α в зависимости от тяжести БА
Table 4. Analysis of the association of genotypes and alleles of polymorphism 308AG (rs1800629) TNF- α depending on the severity of bronchial asthma

Генотипы, <i>n</i> = 86	Степень тяжести заболевания			Статистическая значимость между всеми группами $\chi^2 = 10,932; p = 0,028; df = 4$
	легкая, <i>n</i> = 18	средняя, <i>n</i> = 42	тяжелая, <i>n</i> = 26	
AA, <i>n</i> = 3	0	3 (7,14)	0	–
AG, <i>n</i> = 21	3 (16,6)	15 (35,71)	3 (11,53)	$\chi^2 = 6,392; p = 0,041; df = 2$
GG, <i>n</i> = 62	15 (83,4)	24 (54,76)	23 (88,47)	$\chi^2 = 10,063; p = 0,007; df = 2$
Аллели, число носителей	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 57	<i>n</i> = 29	
A	3 (13,63)	18 (32,14)	3 (10,35)	$\chi^2 = 6,449; p = 0,040; df = 2$
G	18 (86,36)	39 (67,85)	26 (89,65)	

Была достоверно определена предикторная значимость полиморфизма 308 AG TNFA (rs1800629) гомозиготного варианта GG ($\chi^2 = 10,063, p = 0,007, df = 2$) и аллеля G ($\chi^2 = 6,449, p = 0,04, df = 2$) в формировании среднетяжелой и тяжелой формы заболевания, что совпадает с ранее проведенными исследованиями [21–23]. Эти данные подтверждают важную роль TNF α в патогенезе БА, а изученный гаплотип GG является протективным в отношении не только риска развития заболевания, но, как и гаплотип GA [24], может явиться прогностическим маркером тяжести заболевания.

Полиморфизм I150Val IL-4R α цепи, по ранее проведенным исследованиям, является одним из важнейших наследственных факторов реализации атопической формы заболевания. По опубликованным данным, полиморфизм I150Val гена IL-4R α повышает продукцию IgE [8]. Однако не все исследования подтверждают предикторную значимость данного полиморфизма [12, 13].

Изучено распределение генотипов и аллелей данного полиморфизма и проанализирована его ассоциация с фенотипическими признаками в исследуемых когортах (табл. 5, 6).

Таблица 5. Распределение частот генотипов и частот аллелей гена IL-4RA I50V (rs2243250) в контрольной группе детей и у пациентов с БА
Table 5. Distribution of genotype frequencies and allele frequencies of the IL-4RA I50V (rs2243250) gene in the control group of children and in patients with bronchial asthma

Генотипы	Группы, <i>n</i> (%)		Статистическая достоверность: $\chi^2_{\text{V.V.-V.I.-II}} = 0,380; p = 0,827; df = 2$
	контрольная, <i>n</i> = 91	БА, <i>n</i> = 86	
VV	19 (20,9)	21 (24,4)	$\chi^2 = 0,317; p = 0,574; df = 1$
VI	48 (52,8)	42 (48,9)	$\chi^2 = 1,823; p = 0,177; df = 1$
II	24 (26,3)	23 (26,7)	$\chi^2 = 0,003; p = 0,956; df = 1$
Аллели, число носителей	<i>n</i> = 139	<i>n</i> = 138	
V	67 (48,2)	63 (49,2)	$\chi^2 = 0,028; p = 0,869; df = 1$
I	72 (51,8)	65 (50,8)	

Таблица 6. Анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма IV 50 гена IL-4RA в зависимости от тяжести БА
Table 6. Analysis of the association of genotypes and alleles of polymorphism IV 50 of the IL4RA gene depending on the severity of bronchial asthma

Генотипы	Степень тяжести заболевания			$\chi^2 = 3,475; p = 0,482; df = 4$
	легкая, <i>n</i> = 18 абс. (%)	средняя, <i>n</i> = 42 абс. (%)	тяжелая, <i>n</i> = 26 абс. (%)	
IV, <i>n</i> = 43	12 (27,90)	21 (48,83)	10 (23,25)	$\chi^2 = 3,385; p = 0,185; df = 2$
VV, <i>n</i> = 20	3 (15,0)	10 (50,0)	7 (35,0)	$\chi^2 = 0,641; p = 0,726; df = 2$
II, <i>n</i> = 23	3 (13,04)	11 (47,82)	9 (39,13)	$\chi^2 = 1,762; p = 0,415; df = 2$
Аллели, число носителей	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 36	
V	15 (50,0)	31 (48,39)	17 (47,23)	$\chi^2 = 0,146; p = 0,93; df = 2$
I	15 (50,0)	32 (51,61)	19 (52,77)	

Варианты аллелей и гомозигот гена IL-4RA явились достоверно незначимыми, таким образом, в исследуемой группе предикторная значимость данного полиморфизма не выявлена и не ассоциирована с его тяжестью.

Анализ сочетания отдельных полиморфных вариантов различных генов мультифакториальных заболеваний не дает достаточно объективного представления о формировании наследственной предрасположенности. В основу многофакторной патологии заложены межгенные взаимодействия, а также взаимодействия генов с внешней средой, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития патологии и разработке профилактических мероприятий. В связи с этим сохраняется актуальность проблемы межгенных взаимодействий при таких мультифакториальных заболеваниях, как БА.

Индивидуальные полиморфизмы генов являются малозначимым фактором риска развития мультифакториальной болезни, а значит, и не могут быть использованы в качестве прогностической модели, особенно в случаях редких аллелей.

В связи с этим представлялось интересным проанализировать межгенные взаимодействия изученных генов, а также гена β -2 адренорецептора (ADRB2), который по многочисленным мета-анализам ассоциирован с БА, в частности с ночными симптомами и тяжелой формой астмы [25].

Таблица 7. Одно-, двух- и трехлокусные модели межгенных взаимодействий
Table 7. One, two and three-locus models of intergenic interactions

Число локусов	Название локусов	Точность предсказания		Воспроизводимость модели	Значение p	Относительный риск
		в обучающей выборке	в текстовой выборке			
1	ADRB2	0,5497	0,5263	9/10	0,8361	1,4923
2	IL-4, IL-4RA	0,5867	0,4386	5/10	0,0349	1,9286
3	IL-4, IL-4RA, ADRB2	0,6329	0,4795	8/10	0,001	2,793

При построении одно-, двух- и трехлокусных моделей межгенных взаимодействий установлена значимость однолокусной модели ADRB2, воспроизводимость модели составила 9/10.

Далее был использован альтернативный метод с применением четырехпольной таблицы для определения значимых трехгенных взаимодействий, где определены значимые трехгенные взаимодействия полиморфизмов IL-4 (rs2243250), IL-4RA (rs2243250), ADRB2 (rs1042713) с развитием БА (IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV, $p = 0,016$) и (IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG) (табл. 8).

Таблица 8. Распределение генотипов для четырех локусов (IL-4-CC, TNFA-GG, IL4RA-VV, ADRB2-GG)
Table 8. Genotype distribution for four loci (IL-4-CC, TNFA-GG, IL4RA-VV, ADRB2-GG)

Генотипы	Исход есть, абс. (%)	Исхода нет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
IL4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV, ADRB2-GG	10 (83,4)	74 (56,6)	84
Остальные генотипы	2 (16,6)	85 (53,4)	87
Всего	$n = 12$	$n = 159$	$n = 171$
Статистическая значимость $p = 0,016$			

Как видно из таблицы 8, сочетание гомозиготных вариантов генов IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV, ADRB2-GG явилось маркером реализации БА. При анализе сочетания трех гомозиготных генотипов также установлено их предиктивное влияние на развитие заболевания (табл. 9, 10).

Таблица 9. Распределение генотипов для 3 локусов (IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG)
Table 9. Genotype distribution for 3 loci (IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG)

Генотипы	Исход есть, абс. (%)	Исхода нет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG	10 (83,4)	74 (56,6)	84
Остальные генотипы	2 (16,6)	85 (53,4)	87
Всего	$n = 12$	$n = 159$	$n = 171$
Статистическая значимость $\chi^2 = 6,044, p = 0,013$			

Таблица 10. Распределение генотипов для 3 локусов (IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV)
Table 10. Genotype distribution for 3 loci (IL4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV)

Генотипы	Исход есть, абс. (%)	Исхода нет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV	13 (76,47)	71 (45,81)	84
Остальные генотипы	4 (23,53)	84 (54,19)	88
Всего	$n = 17$	$n = 155$	$n = 172$
Статистическая значимость $\chi^2 = 6,53, p = 0,016$			

Таким образом, наличие сочетаний гомозиготных вариантов полиморфизмов генов IL-4 (rs2243250), IL-4RA (rs2243250), ADRB2 (rs1042713) в трех- и четырехлокусном распределении является предиктивно значимым для реализации БА.

Выводы. Определена предикторная значимость полиморфизма 308AG гена TNFA rs1800629 гомозиготного варианта GG и аллеля G в формировании среднетяжелой и тяжелой формы заболевания. Выявлены значимые трех- и четырехгенные взаимодействия полиморфизмов IL-4 (rs2243250), IL-4RA (rs2243250), ADRB2 (rs1042713) с реализацией бронхиальной астмы. Установлена значимость однолокусной модели ADRB2 с риском реализации бронхиальной астмы.

Изучение генетических полиморфизмов цитокинов вносит вклад в исследование молекулярно-генетических основ реализации бронхиальной астмы, позволит разработать прогностические стратегии для персонализации терапии.

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. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017.
2. Руденко К. А., Тугуз А. Р., Татаркова Е. А. С-589Т полиморфизмы гена IL-4 в патогенезе бронхиальной астмы // Вятский медицинский вестник. 2021. Т. 2, № 70. С. 42–47.
3. Черкашина И. И. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Красноярск, 2010. 50 с.
4. Будчанов Ю. И., Десягин В. М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. № 45. С. 19–21.
5. Курбачева О. М., Павлова К. С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1, С. 15–24.
6. Десягин В. М. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Медицинский совет. 2012. № 5. С. 33–39.
7. Брагина Е. Ю., Фрейдин М. Б., Бабушкина Н. П. и др. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза // Медицинская генетика. 2017. Т. 16, № 1. С. 20–24.
8. Смольникова М. В. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей: предрасположенность к вариантам течения заболевания // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2023. Т. 27, № 4. С. 393–400.
9. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Пинелис В. Г., Тюменцева Е. С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 2. С. 20–31.
10. Исакова Ф. Молекулярно-генетическая диагностика аллергических ринитов у больных с бронхиальной астмой (короткий обзор литературы) // Международный журнал научной педиатрии. 2023. Т. 2, № 8. С. 301–306.
11. Малинчик М. А., Смольникова М. В. Сравнительная характеристика полиморфизма генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы // Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 8. С. 13–16.
12. Испаева Ж. Б., Сарсенбаева А. Ж., Бекмагамбетова Р. Б. Иммуногенетика и полиморфизм генов при бронхиальной астме // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 11. С. 770–775.
13. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Тютинина О. С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. 2013. Т. 2, № 80. С. 3–9.
14. Danes mandi S., Pourfathollah A. A., Pourpak Z. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level // Molecular Biology Reports. 2012. Т. 39, № 2. P. 1845–1853 doi: 10.1007/s11033-011-0927-7.
15. Ghaidaa A. K. G. The Relationship of Serum Levels of Tumor Necrosis Factor α (TNF α) Cytokine with Asthma // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2019. Vol. 11 (1). P. 206–207.
16. Аллахвердиева Л. И., Эюбова А. А. Полиморфизм генов ил-4 и ил-5 при atopической бронхиальной астме у детей азербайджанской популяции // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 1. С. 90–90.

17. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Коноплева О. С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL4, с-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, № 3. С. 4–8.
18. Просекова Е. В., Турянская А. И., Ситдикова Т. С., Долгополов М. С., Забелина Н. Р., Сабыныч В. А. Цитокиновый профиль сыворотки крови при бронхиальной астме у детей // Фундаментальная дальневосточная наука – медицине. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 3, № 70. С. 74–79. doi: 10.5281/zenodo.817831.
19. Huang H. R., Zhong Y. Q., Wu J. F. The association between IFN- γ and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma // *Gene*. 2012. Vol. 494, no. 1. P. 96–101. doi: 10.1016/j.gene.2011.09.027.
20. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma // *Cytokine*. 2012. Vol. 59, no. 2. P. 364–369. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.006.
21. Zedan M., Settin A., Farag M. K. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children // *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008. Vol. 29, no. 3. P. 268–273.
22. Zhang Y., Zhang J., Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis // *Journal of Clinical Immunology*. 2011. Vol. 2. P. 174–185.
23. Костина Е. М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционнозависимой бронхиальной астмой // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013. № 1. С. 53–58.
24. Черкашина И. И. Особенности полиморфизма гена TNF у больных бронхиальной астмой и их родственников // *Туберкулез и болезни легких*. 2009. Т. 86, № 8, С. 51–56.
25. Contopoulos-Ioannidis D. G., Manoli E. N., Ioannidis J. P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. Vol. 115, № 5. P. 963–972. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
26. Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019. Т. 5, № 1. С. 4–21.

References

1. Bronkhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika = Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 5th ed., reprint. and additional. Moscow: Original-maket; 2017. (In Russ.).
2. Rudenko K. A., Tuguz A. R., Tatarova E. A. C-589T IL-4 gene polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik = Medical Newsletter of Vyatka*. 2021; 2 (70): 42–47. (In Russ.).
3. Cherkashina I. I. Kliniko-geneticheskiye aspekty bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh = Clinical and genetic aspects of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Abstract of thesis of Dr. Sci. (Med.). Krasnoyarsk: 2010: 50 p. (In Russ.).
4. Budchanov Yu. I., Delyagin V. M. Genetics of bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2010; 45: 19–21. (In Russ.).
5. Kurbacheva O. M., Pavlova K. S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian allergological journal*. 2013; 1: 15–24. (In Russ.).
6. Delyagin V. M. Genetics of bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2012; 5: 33–39. (In Russ.).
7. Bragina E. Yu., Freydin M. B., Babushkina N. P. et al. Analysis of cytokine network genes in the development of “reverse” comorbidity for bronchial asthma and tuberculosis. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics*. 2017; 16 (1): 20–24. (In Russ.).
8. Smolnikova M. V. Genetic markers of bronchial asthma in children: predisposition to variants of the course of the disease. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023; 27 (4): 393–400. (In Russ.).
9. Balabolkin I. I., Bulgakova V. A., Pinelis V. G., Tyumenceva E. S. Pharmacogenetics and individualized approach to the treatment of bronchial asthma. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 20–31. (In Russ.).
10. Iskhakova F. Molecular genetic diagnosis of allergic rhinitis in patients with bronchial asthma (short literature review). *Mezhdunarodnyy zhurnal nauchnoy pediatrii = International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023; 2 (8): 301–306. (In Russ.).
11. Malinchik M. A., Smol'nikova M. V. Comparative characteristics of polymorphism of cytokine genes in children with different phenotypes of bronchial asthma. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics*. 2022; 21 (8): 13–16. (In Russ.).
12. Ispaeva Zh. B., Sarsenbaeva A. Zh., Bekmagambetova R. B Immunogenetics and gene polymorphism in bronchial asthma. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2020; 11: 770–775. (In Russ.).
13. Smolnikova M. V., Smirnova S. V., Tyutina O. S. Polymorphism of cytokine genes in atopic bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2013; 2 (80): 3–9. (In Russ.).

14. Danes mandi S., Pourfathollah A.A., Pourpak Z. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39 (2): 1845–1853. doi: 10.1007/s11033-011-0927-7.
15. Ghaidaa A. K. G. The Relationship of Serum Levels of Tumor Necrosis Factor α (TNF α) Cytokine with Asthma. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019; 11 (1): 206–207.
16. Allaxverdieva L. I., Eyubova A. A. Polymorphism of IL-4 and IL-5 genes in atopic bronchial asthma in children of the Azerbaijani population. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*. 2007; 8 (1): 90–90. (In Russ.).
17. Smolnikova M. V., Smirnova S. V., Konopleva O. S. Cytokines and polymorphism of promoter regions of genes (C-590T IL4, c-597A IL10) as markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015; 35 (3): 4–8. (In Russ.).
18. Prosekova E. V., Turyanskaya A. I., Sitdikova T. S., Dolgoplov M. S., Zabelina N. R., Sabynych V. A. Cytokine profile of blood serum in bronchial asthma in children. *Fundamentalnaya dalnevostochnaya nauka – meditsine. Zdorove. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Scientific and Practical Conference Fundamental Far Eastern Science – Medicine. Health. Medical ecology. The Science*. 2017; 3 (70): 74–79. doi: 10.5281/zenodo.817831. (In Russ.).
19. Huang H. R., Zhong Y. Q., Wu J. F. The association between IFN- γ and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma. *Gene*. 2012; 494 (1): 96–101. doi: 10.1016/j.gene.2011.09.027.
20. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma. *Cytokine*. 2012; 59 (2): 364–369. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.006.
21. Zedan M., Settin A., Farag M. K. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008; 29 (3): 268–273.
22. Zhang Y., Zhang J., Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis. *Journal of Clinical Immunology*. 2011; 2: 174–185.
23. Kostina E. M. Study of polymorphism of the cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infection-dependent bronchial asthma. Study of polymorphism of the cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infection-dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology*. 2013; 1: 53–58.
24. Cherkashina I. I. Features of TNF gene polymorphism in patients with bronchial asthma and their relatives. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2009; 86 (8): 51–56.
25. Contopoulos-Ioannidis D. G., Manoli E. N., Ioannidis J. P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 963–792. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
26. Ponomarenko I. V. The use of the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method and its modifications for the analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic and epidemiological studies (review). *Nauchny obzor nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Scientific results of biomedical research*. 2019; 5 (1): 4–21. (In Russ.).

Информация об авторах

Т. Р. Стройкова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: mega.astor@mail.ru.

О. А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

Information about the authors

T. R. Stroykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: mega.astor@mail.ru.

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

Статья поступила в редакцию 17.04.2024; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 13.05.2024.

The article was submitted 17.04.2024; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 13.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-005.6

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-93-100

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

**ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ**

Зоя Геннадьевна Татаринцева¹, Елена Дмитриевна Космачева^{1,2},

София Владимировна Кручинова^{1, 2}

¹Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского, Краснодар, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Аннотация. У значительной группы пациентов, перенесших операцию на сердце, развивается послеоперационная фибрилляция предсердий: у 40 % – после только аортокоронарного шунтирования, у 49 % – после аортокоронарного шунтирования плюс замены аортального клапана и у 64 % – после аортокоронарного шунтирования плюс замены митрального клапана. Цель – определить частоту послеоперационных осложнений при развитии фибрилляции предсердий. В исследование были включены пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара в период с 1 января 2020 по 1 января 2021 г. За анализируемый промежуток времени открытая операция на сердце была выполнена 1503 пациентам, у 158 из которых выявили впервые диагностированную послеоперационную фибрилляцию предсердий (10,5 %). Пациенты с послеоперационной фибрилляцией предсердий (ФП) чаще имели ишемический инсульт, геморрагические осложнения, различные аритмии, кроме того, у них была выше летальность в раннем послеоперационном периоде (при индексной госпитализации), тогда как острый инфаркт миокарда встречался с одинаковой частотой в сравниваемых группах. Таким образом, связь между послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП) и неблагоприятными ранними исходами значимая, в связи с чем становится актуальным своевременная верификация нарушения ритма и эффективное лечение аритмии. ПОФП – частое осложнение кардиохирургических операций, ухудшающее краткосрочный прогноз, в связи с чем необходимо выявлять пациентов высокого риска развития ПОФП. Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ПОФП остается вопросом дискуссионным и требующим дальнейшего изучения на более обширной группе пациентов. Важно отметить, что ФП после кардиохирургического лечения повышает риск внутригоспитальной летальности, что требует активного поиска предикторов этой аритмии и разработки эффективных профилактических стратегий.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, кардиохирургические операции, операции на открытом сердце, мерцательная аритмия, аортокоронарное шунтирование, осложнения после операций на сердце

Для цитирования: Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Кручинова С. В. Осложнения, связанные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий при операциях на сердце // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 93–100. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-93-100.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT
OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION DURING HEART SURGERY**

Zoya G. Tatarintseva¹, Elena D. Kosmacheva^{1,2},

Sofiya V. Kruchinova^{1,2}

¹Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract. Introduction: a significant group of patients undergoing cardiac surgery develop postoperative atrial fibrillation. 40 % after coronary artery bypass grafting alone, 49 % after coronary artery bypass surgery plus aortic valve replacement, and 64 % after coronary artery bypass surgery plus mitral valve replacement. Determine the frequency of postoperative complications in the development of atrial fibrillation. The study included patients operated on at the Cardiac Surgery Department of the State Budgetary Healthcare Institution of Research Institute-KKB No. 1 of Krasnodar

in the period from January 1, 2020 to January 1, 2021. During the analysed period of time, open-heart surgery was performed in 1503 patients, 158 of whom had newly diagnosed postoperative atrial fibrillation (10.5 %). Patients with postoperative atrial fibrillation were more likely to have ischaemic stroke, haemorrhagic complications, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation or flutter), and clinically significant atrioventricular block II and / or III degree, in addition, they had higher mortality in the early postoperative period (with index hospitalization), while acute myocardial infarction occurred with the same frequency in the compared groups. Thus, the relationship between postoperative atrial fibrillation and unfavourable early outcomes is significant, and therefore timely verification of arrhythmia and effective treatment of arrhythmia become relevant. Postoperative atrial fibrillation is a frequent complication of cardiac surgery, which worsens the short-term prognosis, and therefore it is necessary to identify patients at high risk of developing AFP. The appointment of anticoagulant therapy in patients with AFP remains a controversial issue and requires further study in a larger group of patients. It is important to note that AF after cardiac surgery increases the risk of in-hospital mortality, which requires an active search for predictors of this arrhythmia and the development of effective preventive strategies.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, cardiac surgery, open-heart surgery, atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, complications after heart surgery

For citation: Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Kruchinova S. V. Complications associated with the development of postoperative atrial fibrillation during heart surgery. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 93–100. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-93-100. (In Russ.).

Введение. У значительной группы пациентов, перенесших операцию на сердце, развивается послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) [1]. У 40 % – после только аортокоронарного шунтирования (АКШ), у 49 % – после АКШ плюс замены аортального клапана и 64 % – после АКШ плюс замены митрального клапана [2]. У 70 и 94 % пациентов ПОФП развивается до конца четвертого и шестого дня после операции соответственно, что сопряжено с высокой летальностью и увеличением количества ранних и поздних осложнений [3].

Наличие фибрилляции предсердий (ФП) после операции на сердце связано со следующими факторами: более длительное пребывание в стационаре, более высокая частота повторных госпитализаций в отделения интенсивной терапии, длительное время искусственной вентиляции легких (ИВЛ), потребность в инотропных препаратах или механической поддержке кровообращения и даже повторная интубация [4].

ПОФП в значительной степени связана с послеоперационными осложнениями, такими как гипоксия, гиповолемия, сепсис и электролитные нарушения, что влечет за собой более высокую частоту желудочно-кишечных осложнений, почечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, потребность в антиаритмических препаратах после выписки из стационара и увеличением смертности в период от тридцати дней до шести месяцев после операции [5].

Два периода времени были определены как максимальный риск возникновения ПОФП. Считается, что первый возникает в течение 18 ч после операции, а второй – через два дня после операции, со снижением заболеваемости через четыре-семь дней после операции [6]. Считается, что существуют разные предикторы для двух пиков, при этом пожилой возраст является общим фактором риска [6]. Предполагается, что травма и воспаление во время операции создают первый период, в то время как предполагается, что ожирение и этническая принадлежность способствуют развитию ПОФП во втором пике [6].

Значительным побочным эффектом является повышенный риск образования тромбов в левом предсердии, что приводит к большему риску инсульта. У пациентов, перенесших операцию на сердце, риск развития инсульта после эпизода ПОФП увеличился на 20 % [7]. Кроме того, был отмечен риск инсульта в 1,47 % случаев через 1 год после выписки из стационара у пациентов с ПОФП по сравнению с 0,36 % в контрольной группе без нарушений ритма [8].

Сообщалось, что пациенты подвергаются большему риску гемодинамической нестабильности после операции с развитием ПОФП, что приводит к более длительному пребыванию в отделении интенсивной терапии [9]. Помимо инсульта, у пациентов с ПОФП повышен риск развития дополнительных сердечных заболеваний, таких как застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и остановка сердца [10]. Повреждение почек также распространено, причем как острое повреждение, так и хроническое повреждение почек отмечают, как неблагоприятные исходы ПОФП [11]. Поэтому целью нашего исследования было определить частоту послеоперационных осложнений при развитии ФП.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении № 2 ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 г. Краснодара в период с 1 января 2020 по 1 января 2021 г. За анализируемый промежуток времени открытая операция на сердце была выполнена 1503 пациентам, у 158 из которых была выявлена ПОФП (данная когорта названа «основная группа А»). Синусовый ритм зафиксирован у 1243 пациентов, в связи с чем при помощи генератора случайных чисел была сформирована идентичная по количеству человек с основной группой группа сравнения (контрольная группа – группа Б) – 160 человек. Данные о клинических и биохимических параметрах, частоте ПОФП и ее клиническом течении были получены из нашей госпитальной базы данных и оценены ретроспективно. Диагноз ФП основывался на критериях, предложенных в «Руководстве АНА/ACC/HRS 2019 по мерцательной аритмии» [12]. ФП определяли как манифестацию ФП с минимальной продолжительностью 30 с с использованием записей электрокардиографии. Критерии исключения: 1) пароксизмальная или хроническая ФП в анамнезе; 2) имплантированные

кардиологические устройства; 3) электрофизиологическая абляция в анамнезе. Все послеоперационные записи электрокардиограммы были дважды проверены двумя независимыми исследователями.

Статистический анализ. Программное обеспечение “IBM SPSS Statistics” версии 18.0 использовалось для анализа данных. Описательные данные представлены в виде числа (в процентах), среднего \pm стандартное отклонение или медианы (диапазон). Переменные сравнивались с использованием критерия Стьюдента при сравнении нормально распределенных количественных переменных и U-критерия Манна – Уитни при сравнении ненормально распределенных количественных переменных ($p < 0,05$ считался статистически значимым).

Результаты исследования. Всего у 158 пациентов (10,5 %) ФП развилась в раннем послеоперационном периоде в среднем на 3-й послеоперационный день ($M \pm SD - 66,2 \pm 42,1$ ч), диапазон – 1–7 дней. Сроки развития ПООП представлены в таблице 1. Демографические и клинические характеристики пациентов из сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 1. Сроки развития фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций
Table 1. Timing of development of atrial fibrillation after cardiac surgery

Часы от момента операции до развития ФП	Человек	%
< 24	26	16,5
24–48	54	34,2
49–72	21	13,3
73–96	26	16,5
97–120	11	7,0
121–144	10	6,3
145–168	10	6,3

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов
Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатели	Пациенты, абс. (%)		Достоверность
	Группа А, n = 158	Группа Б, n = 160	
Мужской пол	124 (78,5)	106 (66,3)	0,02*
Женский пол	34 (21,5)	54 (33,7)	0,02*
Возраст, лет ($M \pm SD$)	65,0 \pm 8,2	61,7 \pm 8,6	<0,001*
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1 (max 24,0; min 27,8)	25,8 (max 23,7; min 27,7)	0,011*
EuroSCORE II	4,78 \pm 0,89	4,56 \pm 0,9	0,09
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний			
Инфаркт миокарда в анамнезе	19 (12)	16 (10)	0,57
Артериальная гипертензия	113 (71,5)	102 (64,6)	0,18
Хроническая сердечная недостаточность II–IV кл. по NYHA	145 (91,8)	148 (92,5)	0,82
Инсульт	19 (12)	17 (10,6)	0,69
Периферический атеросклероз	77 (48,7)	67 (41,9)	0,22
Стенокардия напряжения, функциональный класс			
I	0	0	
II	45	68	0,68
III	30	32	0,91
IV	6	10	0,86
Критический стеноз аортального клапана	77 (48,7)	50 (31,2)	0,001*
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний			
Хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин.	39 (24,7)	32 (20)	0,31
СКФ, мл/мин. ($M \pm SD$)	72,7 \pm 17,8	76,8 \pm 10,0	0,01
Гиперхолестеринемия	124 (78,5)	98 (61,3)	< 0,001*
Курение в настоящее время	61 (38,6)	54 (33,8)	0,37
Сахарный диабет	63 (39,9)	59 (36,9)	0,58
Данные ЭХО-кардиографического исследования до оперативного лечения			
Левое предсердие (ЛП), мм	39,3 \pm 3,9	37,4 \pm 4,7	0,01*
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	48,4 \pm 4,7	46,9 \pm 5,1	0,07
Фракция выброса левого желудочка	45,9 \pm 9,9	50,1 \pm 10,9	0,02*

Примечание: *уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (*t*-критерий Стьюдента).

Note: *level of significance of changes $p < 0.05$ relative to the control group (Student's *t*-test).

Пациенты с ПОФП в сравнении с пациентами без ПОФП были старше, чаще имели сопутствующую гиперлипидемию, избыточную массу тела, хроническую болезнь почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и в большем проценте случаев встречались лица мужского пола.

Особенности проведения операционного вмешательства продемонстрировали, что пациенты с ПОФП чаще переносили операцию по протезированию клапана сердца или сочетанную операцию по протезированию совместно с АКШ. Если же им выполнялось изолированное АКШ, то с большей вероятностью пациенты переносили искусственное кровообращение (в отличие от пациентов без ПОФП, которые чаще переносили оперативное вмешательство на работающем сердце без применения искусственного кровообращения) и в большем проценте случаев данные пациенты получали многососудистое шунтирование с наложением двух и более шунтов (табл. 3).

При сравнении внутригоспитальных осложнений выяснилось, что пациенты с ПОФП чаще имели ишемический инсульт, геморрагические осложнения, желудочковые нарушения ритма (фибрилляцию или трепетание желудочков), и клинически значимые атриовентрикулярные блокады II и / или III степени, кроме того, у них была выше летальность в раннем послеоперационном периоде (при индексной госпитализации), тогда как острый инфаркт миокарда встречался с одинаковой частотой в сравниваемых группах (табл. 4).

Таблица 3. Особенности оперативного вмешательства у пациентов из сравниваемых групп
Table 3. Features of surgical intervention in patients from the compared groups

Параметр	Пациенты, абс. (%)		Достоверность, <i>p</i>
	Группа А, <i>n</i> = 158	Группа Б, <i>n</i> = 160	
Протезирование клапана сердца, <i>n</i> (%)	79 (50)	32 (20,0)	0,001*
Сочетанная операция, <i>n</i> (%)	22 (13,9)	0	0,001*
Аортокоронарное шунтирование, <i>n</i> (%):	57 (36,1)	128 (80,0)	< 0,001*
на работающем сердце, <i>n</i> (% от АКШ)	0	21 (16,4)	< 0,001*
с наложением 2 и более шунтов, <i>n</i> (% от АКШ)	52 (91,2)	68 (53,1)	< 0,001*

Примечание: *уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (*t*-критерий Стьюдента).

Note: *level of significance of changes $p < 0.05$ relative to the control group (Student's *t*-test).

Таблица 4. Сравнительная оценка летальности и осложнений госпитального этапа в сравниваемых группах
Table 4. Comparative assessment of mortality and complications of the hospital stage in the compared groups

Показатели	Пациенты, абс. (%)		Достоверность, <i>p</i>
	Группа А, <i>n</i> = 158	Группа Б, <i>n</i> = 160	
Ишемический мозговой инсульт	5 (3,2)	0	0,02*
Летальность	5 (3,2)	0	0,02*
Острый инфаркт миокарда	5 (3,2)	3 (1,9)	0,46
Геморрагические осложнения	82 (51,9)	25 (15,6)	< 0,001*
Фибрилляция или трепетание желудочков	15 (9,5)	4 (2,5)	0,008*
Атриовентрикулярная блокада II и / или III степени	15 (9,5)	3 (1,9)	0,003*

Примечание: *уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (*t*-критерий Стьюдента).

Note: *level of significance of changes $p < 0.05$ relative to the control group (Student's *t*-test).

Внутригоспитальная летальность в контрольной группе не наблюдалась, тогда как в группе пациентов с ПОФП умерли 5 пациентов (двое в первые сутки после операции, по одному на третьи и четвертые сутки наблюдения и еще один – в конце 6-х суток). Внутригоспитальная выживаемость пациентов представлена на кривых Каплана – Мейера (рис.).

Таким образом, связь между ПОФП и неблагоприятными ранними исходами значимая, в связи с чем становится актуальным своевременная верификация нарушения ритма и эффективное лечение ПОФП.

До операции все пациенты с ишемической болезнью сердца получали ангиагрегантный препарат (ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой форме 100 мг/сутки), тогда как пациенты с патологией клапанного аппарата не получали антитромботическую терапию. В послеоперационном периоде пациенты получали профилактическую дозу антикоагулянтного препарата (эноксапарин 0,4 мг/сут.). В случае пароксизма ФП антикоагулянтная терапия проводилась в лечебных дозах (эноксапарин в дозе 1 мг/кг веса) и назначалась антиаритмическая терапия амиодароном из расчета 10 мг/кг веса в сутки до восстановления синусового ритма, а также проводилась коррекция дисэлектролитных расстройств (инфузия калия).

У преобладающего большинства пациентов с ПОФП восстановился нормальный синусовый ритм до выписки из стационара (152 пациента, 96,2 %). На момент выписки у 6 пациентов сохранялась ФП, но с контролируемой частотой сердечных сокращений, а у 25 (15,8 %) пациентов пароксизмы ФП фиксировались в течение

2-х лет наблюдения после выписки из стационара по поводу сердечно-сосудистых операций и лишь у 5 человек (3,2 %) случился ишемический инсульт в группе с ПОФП против 1 пациента (0,6 %) без ПОФП ($<0,05$). Таким образом, антикоагулянтная терапия пациентам с ПОФП остается вопросом дискуссионным и требующим дальнейшего изучения на более обширной группе пациентов.

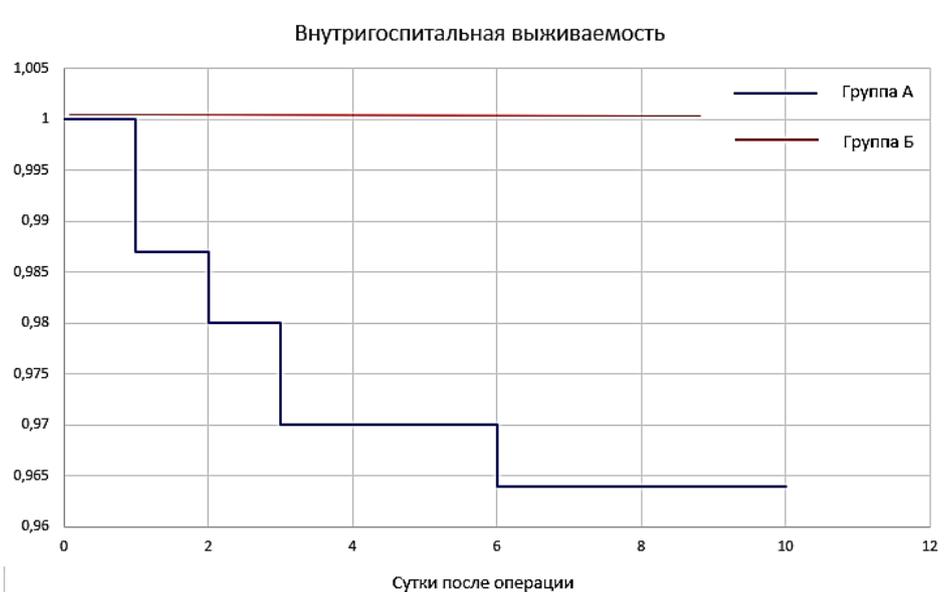


Рисунок. Кривые выживаемости Каплана – Мейера сравниваемых групп пациентов
Figure. Kaplan – Meyer survival curves of the compared patient groups

Обсуждение результатов исследования. В этом исследовании участвовало небольшое количество пациентов, у которых развилась ФП после АКШ ($n = 158$, 10,5 %). В прошлом возникновение мерцательной аритмии считалось доброкачественным и самовосстанавливающимся осложнением, однако было доказано, что такие послеоперационные события увеличивают смертность и последующую потерю сердечного выброса [13]. Bohatch с соавторами показали увеличение частоты ФП при использовании искусственного кровообращения для хирургической реваскуляризации [14].

Наше исследование выявило более высокую смертность у пациентов с ПОФП. Подобные факты были подтверждены другими исследованиями с еще более высоким уровнем смертности даже после 1 и 3 лет наблюдения [15]. Тем не менее крупное исследование с 5-летним наблюдением недавно показало, что результат с поправкой на риск через 5 лет после АКШ был сходным, независимо от появления ФП [16].

Результаты нашего исследования совпадают с результатами недавно проведенного анализа в Южной Корее, где было продемонстрировано, что рецидивы ФП в значительной степени связаны с более высокой частотой клинических событий, таких как тромбоэмболические и большие кровотечения [17]. Вполне возможно, что ФП сама по себе могла играть роль в развитии клинических событий, но исходные сопутствующие заболевания, кардиомиопатия и ремоделирование левого предсердия также могли способствовать более высокой частоте тромбоэмболических осложнений [18]. Независимо от того, является ли связь между ФП и тромбоэмболией прямой или косвенной, рецидивирующая ФП представляется клинически полезным маркером для определения группы пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов, которым может быть назначена стандартная антикоагулянтная терапия. Поскольку частота тромбоэмболических осложнений в течение первых двух лет после выписки из стационара в нашем исследовании была низкой, усилия, направленные на выявление рецидивов ФП, могут быть более важными, чем лечение всех пациентов рутинной антикоагулянтной терапией. Данный вывод, полученный на основании нашего клинического исследования, согласуется с ранее проведенным исследованием, в котором выдвинуто предположение об отсутствии связи между неблагоприятными клиническими событиями и лечением антикоагулянтными препаратами [17]. Однако, дальнейшая роль антикоагулянтных препаратов еще нуждается в будущих хорошо спланированных проспективных исследованиях. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить подгруппу, которая может получить пользу от антикоагулянтной терапии, чем риск кровотечения в этой послеоперационной популяции.

Заключение. ПОФП частое осложнение кардиохирургических операций, ухудшающее краткосрочный прогноз, в связи с чем необходимо выявлять пациентов высокого риска развития ПОФП. Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ПОФП остается вопросом дискуссионным и требующим дальнейшего

изучения на более обширной группе пациентов. Важно отметить, что ФП после кардиохирургического лечения повышает риск внутри госпитальной летальности, что требует активного поиска предикторов этой аритмии и разработки эффективных профилактических стратегий.

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. Gillinov A. M., Bagiella E., Moskowitz A. J., Raiten J. M., Groh M. A., Bowdish M. E., Ailawadi G., Kirkwood K. A., Perrault L. P., Parides M. K., Smith R. L. 2nd, Kern J. A., Dussault G., Hackmann A. E., Jeffries N. O., Miller M. A., Taddei-Peters W. C., Rose E. A., Weisel R. D., Williams D. L., Mangusan R. F., Argenziano M., Moquete E. G., O'Sullivan K. L., Pellerin M., Shah K. J., Gammie J. S., Mayer M. L., Voisine P., Gelijns A. C., O'Gara P. T., Mack M. J. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery // *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374, no. 20. P. 1911–1921.
2. Mathew J. P., Fontes M. L., Tudor I. C., Ramsay J., Duke P., Mazer C. D., Barash P. G., Hsu P. H., Mangano D. T. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery // *Journal of the American Medical Association*. 2004. Vol. 291, no. 14. P. 1720–1729. doi: 10.1001/jama.291.14.1720.
3. O'Brien B., Burrage P. S., Ngai J. Y., Prutkin J. M., Huang C. C., Xu X., Chae S. H., Bollen B. A., Piccini J. P., Schwann N. M., Mahajan A., Ruel M., Body S. C., Sellke F. W., Mathew J., Muehlschlegel J. D. Society of Cardiovascular Anesthesiologists / European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019. Vol. 33, no. 1. P. 12–26. doi: 10.1053/j.jvca.2018.09.039.
4. Almassi G. H., Hawkins R. B., Bishawi M., Shroyer A. L., Hattler B., Quin J. A., Collins J. F., Bakaeen F. G., Ebrahimi R., Grover F. L., Wagner T. H. Veterans Affairs Randomized On / Off Bypass Follow-up Study (ROOBY-FS) Group. New-onset postoperative atrial fibrillation impact on 5-year clinical outcomes and costs // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021. Vol. 161, no. 5. P. 1803–1810.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.150.
5. Sánchez F. J., Pueyo E., Diez E. R. Strain Echocardiography to Predict Postoperative Atrial Fibrillation // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, no. 3. P. 1355. doi: 10.3390/ijms23031355.
6. Melby S. J., George J. F., Picone D. J., Wallace J. P., Davies J. E., George D. J., Kirklin J. K. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015. Vol. 149, no. 3. P. 886–892. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.11.032.
7. Lin M. H., Kamel H., Singer D. E., Wu Y. L., Lee M., Ovbiagele B. Perioperative / Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and / or Mortality // *Stroke*. 2019. Vol. 50, no. 6. P. 1364–1371. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023921.
8. Jagadish P. S., Kirolos I., Khare S., Rawal A., Lin V., Khouzam R. N. Post-operative atrial fibrillation: should we anticoagulate? // *Annals of Translational Medicine*. 2019. Vol. 7, no. 17. P. 407. doi: 10.21037/atm.2019.07.10.
9. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J. B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management // *Nature Reviews Cardiology*. 2019. Vol. 16, no. 7. P. 417–436. doi: 10.1038/s41569-019-0166-5.
10. Bessissow A., Khan J., Devereaux P. J., Alvarez-Garcia J., Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Vol. 13, Suppl 1. P. S304-12. doi: 10.1111/jth.12974.
11. Rezaei Y., Peighambari M. M., Naghshbandi S., Samiei N., Ghavidel A. A., Dehghani M. R., Haghjoo M., Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020. Vol. 20, no. 1. P. 19–49. doi: 10.1007/s40256-019-00365-1.
12. Kalavrouziotis D., Buth K. J., Ali I. S. The impact of new-onset atrial fibrillation on in-hospital mortality following cardiac surgery // *Chest*. 2007. Vol. 131, no. 3. P. 833–839. doi: 10.1378/chest.06-0735.
13. Omer S., Cornwell L. D., Bakshi A., Rachlin E., Preventza O., Rosengart T. K., Coselli J. S., LeMaire S. A., Petersen N. J., Pattakos G., Bakaeen F. G. Incidence, Predictors, and Impact of Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting in Military Veterans // *Texas Heart Institute Journal*. 2016. Vol. 43, no. 5. P. 397–403. doi: 10.14503/THIJ-15-5532.
14. Bohatch M. S. Jr, Matkovski P. D., Di Giovanni F. J., Fenili R., Varella E. L., Dietrich A. Incidence of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting // *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2015. Vol. 30, no. 3. P. 316–324. doi: 10.5935/1678-9741.20150040.

15. Tsai Y. T., Lai C. H., Loh S. H., Lin C. Y., Lin Y. C., Lee C. Y., Ke H. Y., Tsai C. S. Assessment of the Risk Factors and Outcomes for Postoperative Atrial Fibrillation Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting // *Acta Cardiologica Sinica*. 2015. Vol. 31, no. 5. P. 436–443. doi: 10.6515/acs20150609a.
16. Almassi G. H., Hawkins R. B., Bishawi M., Shroyer A. L., Hattler B., Quin J. A., Collins J. F., Bakaeen F. G., Ebrahimi R., Grover F. L., Wagner T. H. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Follow-up Study (ROOBY-FS) Group. New-onset postoperative atrial fibrillation impact on 5-year clinical outcomes and costs // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021. Vol. 161, no. 5. P. 1803–1810.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.150.
17. Hyun J., Cho M. S., Nam G. B., Kim M., Do U., Kim J., Choi K. J., Kim Y. H. Natural Course of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation after Noncardiac Surgery // *Journal of the American Heart Association*. 2021. Vol. 10, no. 7. P. e018548. doi: 10.1161/JAHA.120.018548. Epub 2021 Mar 19.
18. Goldberger J. J., Arora R., Green D., Greenland P., Lee D. C., Lloyd-Jones D. M., Markl M., Ng J., Shah S. J. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate // *Circulation*. 2015, Vol. 132, no. 4. P. 278–291. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795.

References

1. Gillinov A. M., Bagiella E., Moskowitz A. J., Raiten J. M., Groh M. A., Bowdish M. E., Ailawadi G., Kirkwood K. A., Perrault L. P., Parides M. K., Smith R. L. 2nd, Kern J. A., Dussault G., Hackmann A. E., Jeffries N. O., Miller M. A., Taddei-Peters W. C., Rose E. A., Weisel R. D., Williams D. L., Mangusan R. F., Argenziano M., Moquete E. G., O'Sullivan K. L., Pellerin M., Shah K. J., Gammie J. S., Mayer M. L., Voisine P., Gelijns A. C., O'Gara P. T., Mack M. J. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery // *New England Journal of Medicine*. 2016; 374 (20): 1911–1921.
2. Mathew J. P., Fontes M. L., Tudor I. C., Ramsay J., Duke P., Mazer C. D., Barash P. G., Hsu P. H., Mangano D. T. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of the American Medical Association*. 2004; 291 (14): 1720–1729. doi: 10.1001/jama.291.14.1720.
3. O'Brien B., Burrage P. S., Ngai J. Y., Prutkin J. M., Huang C. C., Xu X., Chae S. H., Bollen B. A., Piccini J. P., Schwann N. M., Mahajan A., Ruel M., Body S. C., Sellke F. W., Mathew J., Muehlschlegel J. D. Society of Cardiovascular Anesthesiologists / European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019; 33 (1): 12–26. doi: 10.1053/j.jvca.2018.09.039.
4. Almassi G. H., Hawkins R. B., Bishawi M., Shroyer A. L., Hattler B., Quin J. A., Collins J. F., Bakaeen F. G., Ebrahimi R., Grover F. L., Wagner T. H. Veterans Affairs Randomized On / Off Bypass Follow-up Study (ROOBY-FS) Group. New-onset postoperative atrial fibrillation impact on 5-year clinical outcomes and costs. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021; 161 (5): 1803–1810.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.150.
5. Sánchez F. J., Pueyo E., Díez E. R. Strain Echocardiography to Predict Postoperative Atrial Fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (3): 1355. doi: 10.3390/ijms23031355.
6. Melby S. J., George J. F., Picone D. J., Wallace J. P., Davies J. E., George D. J., Kirklin J. K. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015; 149 (3): 886–892. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.11.032.
7. Lin M. H., Kamel H., Singer D. E., Wu Y. L., Lee M., Ovbiagele B. Perioperative / Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and / or Mortality. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1364–1371. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023921.
8. Jagadish P. S., Kirolos I., Khare S., Rawal A., Lin V., Khouzam R. N. Post-operative atrial fibrillation: should we anticoagulate? *Annals of Translational Medicine*. 2019; 7 (17): 407. doi: 10.21037/atm.2019.07.10.
9. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J. B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nature Reviews Cardiology*. 2019; 16 (7): 417–436. doi: 10.1038/s41569-019-0166-5.
10. Bessissow A., Khan J., Devereaux P. J., Alvarez-Garcia J., Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13 Suppl 1:S304–312. doi: 10.1111/jth.12974.
11. Rezaei Y., Peighambari M. M., Naghshbandi S., Samiei N., Ghavidel A. A., Dehghani M. R., Haghjoo M., Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020; 20 (1): 19–49. doi: 10.1007/s40256-019-00365-1.
12. Kalavrouziotis D., Buth K. J., Ali I. S. The impact of new-onset atrial fibrillation on in-hospital mortality following cardiac surgery. *Chest*. 2007; 131 (3): 833–839. doi: 10.1378/chest.06-0735.
13. Omer S., Cornwell L. D., Bakshi A., Rachlin E., Preventza O., Rosengart T. K., Coselli J. S., LeMaire S. A., Petersen N. J., Pattakos G., Bakaeen F. G. Incidence, Predictors, and Impact of Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting in Military Veterans. *Texas Heart Institute Journal*. 2016; 43 (5): 397–403. doi: 10.14503/THIJ-15-5532.
14. Bohatch M. S. Jr, Matkovski P. D., Di Giovanni F. J., Fenili R., Varella E. L., Dietrich A. Incidence of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2015. 2015; 30 (3): 316–324. doi: 10.5935/1678-9741.20150040.

15. Tsai Y. T., Lai C. H., Loh S. H., Lin C. Y., Lin Y. C., Lee C. Y., Ke H. Y., Tsai C. S. Assessment of the Risk Factors and Outcomes for Postoperative Atrial Fibrillation Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Acta Cardiologica Sinica*. 2015; 31 (5): 436–443. doi: 10.6515/acs20150609a.
16. Almassi G. H., Hawkins R. B., Bishawi M., Shroyer A. L., Hattler B., Quin J. A., Collins J. F., Bakaeen F. G., Ebrahimi R., Grover F. L., Wagner T. H. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Follow-up Study (ROOBY-FS) Group. New-onset postoperative atrial fibrillation impact on 5-year clinical outcomes and costs. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021; 161 (5): 1803–1810.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.150.
17. Hyun J., Cho M. S., Nam G. B., Kim M., Do U., Kim J., Choi K. J., Kim Y. H. Natural Course of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation after Noncardiac Surgery. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10 (7): e018548. doi: 10.1161/JAHA.120.018548. Epub 2021 Mar 19.
18. Goldberger J. J., Arora R., Green D., Greenland P., Lee D. C., Lloyd-Jones D. M., Markl M., Ng J., Shah S. J. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015; 132 (4): 278–291. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795.

Информация об авторах

З. Г. Татаринцева, кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии, Научно-Исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С. В. Очаповского, Краснодар, Россия, e-mail: z.tatarintseva@list.ru.

Е. Д. Космачева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по лечебной части, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С. В. Очаповского, Краснодар, Россия, e-mail: kosmachova_h@mail.ru.

С. В. Кручинова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С. В. Очаповского, Краснодар, Россия, e-mail: skruchinova@mail.ru.

Information about the authors

Z. G. Tatarintseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia, e-mail: z.tatarintseva@list.ru.

E. D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia, e-mail: kosmachova_h@mail.ru.

S. V. Kruchinova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kuban State Medical University; Cardiologist Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia, e-mail: skruchinova@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 17.05.2023; одобрена после рецензирования 15.04.2024; принята к публикации 22.04.2024.

The article was submitted 17.05.2023; approved after reviewing 15.04.2024; accepted for publication 22.04.2024.

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья
УДК 616.24-002

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-101-110

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ЛЁГКОГО ТЕЧЕНИЯ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

Виталий Ранतिकович Татевосов¹, Михаил Петрович Костинов²,
Андрей Дмитриевич Протасов³, Валерий Николаевич Осипцов¹,
Вилия Вилевна Гайнитдинова⁴, Валентина Борисовна Полищук²,
Александр Владимирович Поддубиков²

¹Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, особенно в организованных коллективах. Она является серьезной проблемой в работе медицинской службы в среде военнослужащих и диагностируется в 2–3 раза чаще, чем среди гражданских лиц. Цель исследования – изучить клинические особенности действия «Иммуовак-ВП-4®» в комплексном лечении внебольничной пневмонии у военнослужащих нового пополнения. Исследуемая группа включала в себя 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония лёгкого течения». В основную группу вошли 35 пациентов, получавших базисную антибактериальную терапию в сочетании с терапевтической вакциной «Иммуовак-ВП-4®». Группа контроля включала в себя 53 пациента, получавших только стандартную базисную антибактериальную терапию. В основной группе частота повторных респираторных инфекций по всем нозологиям была ниже, чем в группе контроля, статистически достоверные отличия отмечены в отношении пневмонии и острого риносинусита. Выявлено снижение уровня содержания ИЛ-1β в сыворотке крови через 15 суток ($p = 0,05$) и через 6 месяцев после выписки из стационара ($p = 0,002$) в основной группе по сравнению с группой контроля. Через 15 суток в группе пациентов, получавших «Иммуовак-ВП-4®», отмечалось снижение уровня ИЛ-6 относительно исходного ($p = 0,04$) и стало ниже группы контроля ($p = 0,04$). Применение вакцины «Иммуовак-ВП-4®» можно рассматривать как способ усовершенствования терапии внебольничной пневмонии: она может являться препаратом лечения, профилактики осложнений, инструментом в иммунореабилитации. Применение «Иммуовак-ВП-4®» в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения сопровождается снижением активности системного воспаления: уменьшением сывороточных уровней ИЛ-1β, ИЛ-6.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вакциноterapia, поликомпонентные бактериальные вакцины, иммуноterapia

Для цитирования: Татевосов В. Р., Костинов М. П., Протасов А. Д., Осипцов В. Н., Гайнитдинова В. В., Полищук В. Б., Поддубиков А. В. Эффективность иммуноterapia в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения в организованных коллективах // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 101–110. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-101-110.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF MILD COURSE IN ORGANIZED GROUPS

Vitaliy R. Tatevosov¹, Mikhail P. Kostinov²,
Andrey D. Protasov³, Valeriy N. Osiptsov¹,
Viliya V. Gainitdinova⁴, Valentina B. Polishchuk²,
Alexandr V. Poddubikov²

¹Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia

²I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

© Татевосов В. Р., Костинов М. П., Протасов А. Д., Осипцов В. Н., Гайнитдинова В. В., Полищук В. Б., Поддубиков А. В., 2024

Abstract. Community-acquired pneumonia is one of the most common acute infectious diseases, especially in organized groups. Community-acquired pneumonia in military personnel is a serious problem of the medical service and is diagnosed 2–3 times more often than among civilians. The purpose of the study. To study the clinical features of the action of “Immunovac-VP-4®” in the complex treatment of community-acquired pneumonia in new recruits. Materials and methods. The study group included 88 conscripted military personnel from among the new recruits who were hospitalized with a diagnosis of mild community-acquired pneumonia. The main group of the study included 35 patients receiving basic antibacterial therapy in combination with the therapeutic vaccine “Immunovac-VP-4®”. The control group included 53 patients who received only standard basic antibacterial therapy. Results. In the main study group, the frequency of repeated respiratory infections in all nosologies was lower than in the control group, statistically significant differences were noted in relation to pneumonia and acute rhinosinusitis. A decrease in the level of IL-1 β in blood serum was revealed after 15 days ($p = 0.05$) and 6 months after discharge from the hospital ($p = 0.002$) in the main group compared with the control group. After 15 days, in the group of patients receiving “Immunovac-VP-4®”, there was a decrease in IL-6 levels relative to the baseline ($p = 0.04$) and it became lower than the control group ($p = 0.04$). Conclusion. The use of the “Immunovac-VP-4®” vaccine can be considered as a way to improve the treatment of community-acquired pneumonia: it can be a drug for treatment, prevention of complications, and an instrument in immunorehabilitation. The use of “Immunovac-VP-4®” in the complex treatment of community-acquired pneumonia of mild course is accompanied by a decrease in the activity of systemic inflammation: a decrease in serum levels of IL-1 β , IL-6.

Keywords: community-acquired pneumonia, vaccine therapy, multicomponent bacterial vaccines, immunotherapy

For citation: Tatevosov V. R., Kostinov M. P., Protasov A. D., Osiptsov V. N., Gainitdinova V. V., Polishchuk V. B., Poddubikov A. V. The effectiveness of immunotherapy in the complex treatment of community-acquired pneumonia of mild course in organized groups. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 101–110. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-101-110. (In Russ.).

Введение. В структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующее положение. В 2022 г. заболеваемость БОД по сравнению с 2021 г. выросла на 4 %, с 2020 г. – на 12 % и составила 46949,5 на 100 тыс. населения [1]. Смертность от БОД в 2022 г. составила 55,6 случаев на 100 тыс. населения [1].

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, особенно в организованных коллективах. ВП у военнослужащих является серьезной проблемой медицинской службы и диагностируется в 2–3 раза чаще, чем среди гражданских лиц. Такая ситуация объясняется скученностью проживания, увеличением числа контактов, особенностями эпидемического процесса при формировании нового коллектива. Уровень заболеваемости БОД у военнослужащих достигает 42 % [2].

Заболеваемость и смертность от ВП связаны с сезонами эпидемического роста острых респираторных инфекций (ОРИ) и характеризуются осенне-зимним подъемом. Среди этиологических факторов ВП преобладают *Streptococcus pneumoniae* [3], *Legionella spp.* и вирусы гриппа [3–4]. Иммунопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции являются эффективными методами профилактики ВП [5, 6].

Заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, в большинстве случаев развиваются на фоне снижения защитных свойств организма. По данным А. С. Полякова, доля лиц с признаками вторичных иммунодефицитных состояний среди больных ОРИ составляет 52,5 %. Заболеваемость ВП среди военнослужащих со вторичными иммунодефицитными состояниями в 1,2 раза выше, чем при их отсутствии [7]. Эти наблюдения указывают на необходимость внедрения в тактику лечения средств и методов вакцинопрофилактики и вакцинотерапии [8]. Инструментом воздействия на систему врожденного иммунитета являются иммуномодуляторы микробного происхождения и их синтетические аналоги [9]. В настоящее время широко используются препараты: глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), ИРС-19®, рибомунил, анатоксин стафилококковый очищенный (АСО), «Иммуновак-ВП-4®» и др. [10].

Применение указанных иммуномодуляторов повышает выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), моноцитарный хемотаксический протеин, интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, интерферона (ИФН)- γ , с последующим формированием адаптивного иммунного ответа [11, 12, 3]. При лечении БОД в 60 странах мира используют лизаты бактерий, вызывающие формирование иммунного ответа в отношении наиболее распространенных возбудителей [11–13]. Бактериальные лизаты имеют неспецифическое иммуностимулирующее и иммунопрофилактическое действие. Терапевтическая вакцина «Иммуновак-ВП-4®» является комплексом водорастворимых антигенов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Воздействуя на антигенпрезентирующие клетки через Toll-подобные рецепторы TLR-1, TLR-4, TLR-6, антигены бактериальных лизатов способствуют их созреванию и обеспечивают презентацию инфекционных паттернов, усиливают миграцию комплекса «антиген – антигенпрезентирующая клетка» в периферические органы лимфатической системы, где формируются факторы противомикробного иммунного ответа [14]. Антитоксический и иммуномодулирующий эффекты бактериальных вакцин обусловлены накоплением цинка в мононуклеарных клетках [15]. Зрелые дендритные клетки слизистых оболочек обеспечивают презентацию антигена, что индуцирует CD4 $^{+}$ -зависимый переход В-лимфоцитов в плазматические клетки, вызывая продукцию IgA, формируя мукозальный иммунитет [16]. Стимулирование врожденного иммунного ответа бактериальными вакцинами положительно влияет на течение и исход БОД. Применение бактериальных лизатов при остром течении заболевания показано только при наличии признаков

иммунокомпроментации. [17]. В случае хронических форм иммуномодуляторы данной группы можно использовать в ремиссии с целью ее продления, и в фазе обострения – для сокращения сроков лечения, снижения потребности в основной и симптоматической терапии, профилактики последующих осложнений [18].

По данным F. Braido и соавторов, при назначении поливалентных бактериальных лизатов больным с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) удавалось добиться снижения частоты обострений и улучшения показателей дыхания [19].

В отечественной и зарубежной литературе не удалось найти данных о применении бактериальных вакцин для лечения ВП с первых дней поступления пациента в стационар. С учетом изложенной информации о роли бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике БОД представляется перспективным изучение эффективности препарата «Иммуновак-ВП-4®» в комплексном лечении ВП лёгкого течения у лиц молодого возраста, проходящих службу в организованных воинских коллективах.

Цель: изучить клинические особенности действия «Иммуновак-ВП-4®» в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в пульмонологическом отделении Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования НИИВС имени И. И. Мечникова. Исследуемая группа включала в себя 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония лёгкого течения». Тяжесть ВП определяли, руководствуясь клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. Основанием для включения в группу исследования являлось подписание добровольного информированного согласия на проведение исследования.

Этапы исследования:

1 этап:

- заполнение регистрационной карты с персональными данными;
- изучение анамнеза (лечение на предыдущих этапах оказания медицинской помощи, антибиотикотерапия на догоспитальном этапе, наличие пневмонии в анамнезе);
- физикальное обследование (аускультация, перкуссия), антропометрические показатели (рост, вес, окружность грудной клетки);
- клинический анализ крови (на 1-е и 15-е сутки от момента госпитализации);
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, альбумин, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза);
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С;
- общий анализ мочи;
- имидж-диагностика (рентгенография органов грудной клетки / компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении в стационар, через 15 дней и при выписке из стационара);
- спирометрия (определение объёмных и скоростных показателей);
- пульсоксиметрия;
- электрокардиограмма.
- иммунологическое обследование: определение общего IgE, уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α;
- определение уровней IgG-антител к компонентам вакцины: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*.

2 этап – через 6 месяцев, проведение контрольного обследования пациентов и оценка терапевтической эффективности вакцины «Иммуновак-ВП-4®»:

- изучение анамнеза и амбулаторной карты (наличие госпитализаций или амбулаторного лечения по поводу респираторных инфекций и пневмоний);
- физикальное обследование (аускультация, перкуссия), антропометрические показатели (рост, вес, окружность грудной клетки);
- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- имидж-диагностика (рентгенография органов грудной клетки/компьютерная томография органов грудной клетки);
- спирометрия (определение объёмных и скоростных показателей);
- пульсоксиметрия;
- иммунологическое обследование: определение общего IgE, уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α;
- определение уровней IgG-антител к компонентам вакцины: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*.

Для определения уровней IgG антител к антигенам клеточной стенки микроорганизмов использовался способ определения состояния гуморального иммунитета к условно-патогенным бактериям одновременным

выявлением IgG антител (патент на изобретение RU 2213972 C1, 10.10.2003, заявка № 2002124823/14 от 19.09.2002.).

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ФНО- α , ИФН- γ (ООО «Цитокин», Россия) и IgE (ООО «Иммунотэкс», Россия) в образцах сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Основная группа включала в себя 35 пациентов, получавших базисную антибактериальную терапию в сочетании с терапевтической вакциной «Иммуовак-ВП-4[®]». В группу сравнения вошли 53 пациента, получавших только стандартную базисную антибактериальную терапию (табл. 1).

Характеристика препарата. Вакцина поликомпонентная «Иммуовак-ВП-4[®]» разработана в ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, разрешена к применению приказом № 270 МЗ России от 17.11.1993 г. При разработке вакцины были использованы новые подходы к селекции штаммов, основанные на перекресте антигенных свойств условно-патогенных микроорганизмов. Так, например, штамм *Escherichia coli* имеет общий антиген с *Haemophilus influenzae*. Механизм действия препарата обусловлен активацией эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета. Препарат запускает фагоцитарную активность макрофагов, оказывает влияние на количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72), обеспечивает пролиферацию и активацию CD4 Т-лимфоцитов по Th1 пути, стимулирует продукцию ИФН- γ , ИФН- α , нормализует соотношение изотипов иммуноглобулинов, снижая IgE и повышая IgG, IgA, sIgA.

Схема назначения препарата. Пациенты основной группы получали антибактериальную терапию (амоксциллин / клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в день или цефтриаксон (цефоперазон) по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день) и «Иммуовак-ВП-4[®]» по подкожно-назальной схеме: в 1 сутки лечения – интраназально 1 капля в 1 ноздрю + подкожно в дозе 0,05 мл; на 2 сутки – интраназально по 1 капле в обе ноздри; на 3 сутки – интраназально по 2 капли в обе ноздри; на 4 сутки – подкожно в дозе 0,1 мл; на 7 сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 10 сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 13 сутки лечения – подкожно в дозе 0,3 мл.

Пациенты контрольной группы получали антибактериальную терапию, аналогичную описанной для основной группы.

Таблица 1. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с внебольничной пневмонией при поступлении ($M \pm m$)
Table 1. Clinical and laboratory-instrumental characteristics of patients with community-acquired pneumonia upon admission ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с ВП легкого течения, $n = 88$
Возраст, лет	19,5 \pm 1,82
ИМТ, кг/м ²	20,83 \pm 2,36
CRB-65, баллы	1,15 \pm 0,04
ЧДД, мин.	18,11 \pm 1,21
SpO ₂ , %	96,55 \pm 1,11
ЧСС, мин.	76,38 \pm 9,54
САД, мм рт. ст.	127,18 \pm 16,51
ДАД, мм рт. ст.	77,13 \pm 8,57
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,63 \pm 1,67
Общий белок, г/л	62,61 \pm 4,31
Креатинин, мкмоль/л	78,77 \pm 15,34
Общий холестерин, ммоль/л	5,09 \pm 0,97
Глюкоза крови, ммоль/л	4,47 \pm 1,01
СРБ, мг/мл	42,07 \pm 4,77

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; CRB-65 – шкала (спутанность сознания, частота дыхания, артериальное давление, возраст > 65 лет); ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – сатурация крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок.

Note: BMI – body mass index; CRB-65 – scale (confusion, respiratory rate, blood pressure, age > 65 years); RR – respiratory rate; SpO₂ – blood oxygen saturation; heart rate – heart rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CRP – C-reactive protein.

Анализ двух групп по количественному показателю проводился с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для связанных. Для анализа трёх и более связанных выборок применялся критерий Фридмана, для множественных апостериорных сравнений использовался критерий Данна.

Для анализа динамики содержания цитокинов применялась робастная линейная модель смешанных эффектов (LMEM). Выбор метода обусловлен законом распределения данных, отличным от нормального, а также наличием в данных пропусков и широким диапазоном измеряемых концентраций. Время после начала наблюдения («время») и группа исследования («группа») были определены как фиксированные факторы, отдельные пациенты – случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между

контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью построения соответствующих контрастов на основе рассчитанной модели с применением поправки Холма.

Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием χ^2 (точным критерием Фишера в случае наличия частот менее 5 %).

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёты и графические построения производились с использованием программы “GraphPad Prism” (v.9.3.0 лицензия GPS-1963924) и статистической среды R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты исследований и их обсуждение. При исследовании иммунобиологических препаратов в первую очередь необходимо провести оценку безопасности их применения у людей, а затем его эффективности. Вакцина «Иммуовак-ВП-4®» была разработана более 40 лет назад и изучена при различных клинических состояниях, но при острых пневмониях у пациентов с первых дней поступления в стационар ранее не применялась. Новыми являются данные по изучению безопасности применения препарата у молодых людей, с присущей им высокой гиперчувствительностью ко многим антигенам, аллергенам, с одной стороны, и с высокой степенью носительства условно-патогенных микроорганизмов, с другой стороны.

Переносимость назначения препарата «Иммуовак-ВП-4®» оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которую заполняли пациенты основной группы исследования ($n = 35$) в течение 15 дней после введения первой дозы препарата с уточнением определенных проявлений введения препарата врачом-исследователем. Оценивали как местные, так и системные (общие) реакции на подкожное введение, возникшие при введении вакцины.

При введении вакцины «Иммуовак-ВП-4®» отмечали местные побочные реакции: болевые ощущения в месте введения у 10 (30,3 %) пациентов в первые 4 суток, гиперемия – у 1 (3,0 %) человека в первые 2 суток – и общие реакции: субфебрильную температуру в первые 3 суток у 8 (24,2 %) пациентов, недомогание в первый день – у 1 (3,0 %) больного. Подобные нежелательные явления свойственны большинству иммуномодуляторов бактериального происхождения с подкожным введением, например, рузаму или рибомунилу [13]. Начиная с 4 дня у всех пациентов основной и контрольной группы исследования температура тела была нормальной, что может являться следствием проводимой антибактериальной терапии основного заболевания, и в то же время указывает на отсутствие пирогенного действия «Иммуовак-ВП-4®» при назально-подкожной схеме введения. Других нежелательных явлений при применении «Иммуовак-ВП-4®» в течение 15 дней наблюдения выявлено не было.

Клиническая эффективность вакцины «Иммуовак-ВП-4®» в комплексном лечении ВП лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. Клиническую эффективность вакцинотерапии оценивали по количеству пациентов, повторно перенесших респираторную инфекцию (ОРИ, бронхит, синусит), в том числе пневмонию, в течение 6 месяцев после выписки из стационара.

Наблюдалась следующая картина:

- ОРИ – 6 (17 %) случаев в группе исследования и 12 (22,6 %) эпизодов – в группе контроля;
- острый бронхит – 3 (9 %) и 9 (17 %) наблюдений соответственно;
- острый риносинусит – ни одного эпизода в основной группе ($p = 0,012$) и 9 (17 %) случаев – в группе контроля;
- повторная пневмония – 3 (9 %) случая в основной группе и 15 (28 %) эпизодов – в группе контроля ($p = 0,031$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основной группе частота повторных респираторных инфекций по всем нозологиям была ниже, чем в группе контроля, статистически достоверные отличия отмечены в отношении пневмонии и острого риносинусита.

Динамика показателей функции внешнего дыхания при применении вакцины «Иммуовак-ВП-4®» в комплексном лечении ВП лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. В таблице 2 представлены показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в группах исследования в динамике: исходные значения и через 6 месяцев после выписки из стационара.

У пациентов основной группы через 6 месяцев после начала наблюдения отмечалось статистически достоверное увеличение показателей ПОС ($p < 0,001$), МОС₂₅ при выдохе 25 % ФЖЕЛ ($p = 0,002$) и МОС₅₀ при выдохе 50 % ФЖЕЛ ($p = 0,007$). В группе контроля статистически достоверных изменений показателей ФВД не наблюдали. Через 6 месяцев после начала наблюдения отмечали статистически значимый прирост показателя ПОС в группе «Иммуовак-ВП-4®» по сравнению с группой контроля, разница медиан составила 46 [95 % ДИ = от 4 до 81] л/с ($p = 0,02$). Полученные результаты указывают на ускорение восстановления дыхательной функции лёгких после перенесенной ВП как следствие применения вакцины «Иммуовак-ВП-4®» и её положительного влияния на процесс реабилитации.

Аналогичная динамика была ранее отмечена у переболевших ВП военнослужащих при включении в терапию иммуномодулирующего препарата «Мидэл»: уменьшение интенсивности клинических симптомов заболевания, снижение частоты осложнений на 50,5 %, ускорение клинического восстановления на 3,1 суток, уменьшение риска повторных заболеваний, что свидетельствует о необходимости включения иммуномодуляторов в состав комплексной терапии [19].

Таблица 2. Динамика показателей функции внешнего дыхания в группах исследования
Table 2. Dynamics of indicators of respiratory function in the study groups

Показатели	Основная группа («Иммунавак-ВП-4®»), n = 23			Группа контроля, n = 23			p (гр. 1 – гр. 2) ²	
	Исходно, Me (Q1-Q3)	Через 6 мес., Me (Q1-Q3)	p ¹	Исходно, Me (Q1-Q3)	Через 6 мес., Me (Q1-Q3)	p ¹	Исходно	Через 6 мес.
ФЖЕЛ, л	5,2 (4,7–5,8)	5,6 (5,0–6,0)	0,09	4,9 (4,5–5,4)	5,1 (4,5–5,6)	0,33	0,10	0,13
ОФВ ₁ , л/с	4,6 (4,2–5,2)	4,6 (4,3–5,4)	0,22	4,4 (3,8–4,8)	4,5 (4,1–4,9)	0,11	0,17	0,33
ПОС, л/с	472 (428–547)	537 (511–574)	< 0,001*	454 (433–503)	491 (460–536)	0,08	0,42	0,02
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85,5 (74,5–89,3)	83,0 (77,5–88,5)	0,83	86,5 (74,5–93,8)	88,0 (81,0–93,0)	0,66	0,53	0,13
МОС ₂₅ , л/с	7,6 (6,7–8,7)	8,6 (7,6–9,7)	0,002*	7,5 (7,1–7,9)	7,9 (7,2–8,6)	0,13	0,55	0,06
МОС ₅₀ , л/с	4,7 (4–6,3)	6,2 (4,4–7,1)	0,007*	4,9 (4,1–5,6)	5,1 (4,6–5,7)	0,14	0,52	0,08
МОС ₇₅ , л/с	2,3 (1,7–3,3)	2,6 (1,7–3,6)	0,63	2,6 (1,8–3,4)	2,7 (2,1–3,4)	0,21	0,50	0,42

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ₁/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС_{25–75} – максимальная объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ. Результаты представлены в виде Me (Q1;Q3), где Me – медиана; Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили соответственно. Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах: ¹применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок; ²применялся критерий Манна – Уитни.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$); FVC – the forced vital capacity of the lungs, OFV1 – the volume of forced exhalation in 1 second; OFV1/FVC – the modified Tiffno index, PIC is the peak volume velocity; MOS_{25–75} – the maximum volume velocity during exhalation of 25–75 % of FVC. The results are presented as Me (Q1;Q3), where Me – the median; Q1 and Q3 – the lower and upper quartiles, respectively. Variables are presented as median and interquartile range: ¹the Wilcoxon test for related samples was used; ²the Mann – Whitney test was used.

Динамика уровня цитокинов у военнослужащих нового пополнения с ВП лёгкого течения. Для оценки влияния адаптивного иммунитета на течение ВП лёгкого течения при разных подходах к терапии у военнослужащих нового пополнения в обеих группах исследовали содержание цитокинов в сыворотке крови в динамике: исходный уровень, на 15 сутки заболевания и через 6 месяцев. Результаты свидетельствуют о том, что в обеих группах исходно содержание ИЛ-1β в сыворотке крови было на верхней границе диапазона нормы (< 5 нг/мл), что можно объяснить неспецифической активацией Т-лимфоцитов. Продукция ИЛ-1β способствует привлечению нейтрофилов в пневмонический очаг за счет активации внутриклеточных сигнальных путей MyD88/IRAK/NF-kB и вызывает продукцию соответствующих хемокинов [20].

Таблица 3. Динамика содержания цитокинов (базальный уровень) у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения в группах исследования
Table 3. Dynamics of cytokine content (basal level) in new recruits with community-acquired pneumonia of mild course in the study groups

Показатели	Исходно	15 сут.	6 мес.
ИЛ-1β, пг/мл			
Иммунавак-ВП-4®	5,3 (2,1–13,1) [23]	2,0 (1,1–4,6) [22]	1,8 (0,7–3,1) [24]
Контроль	4,4 (1,6–10,2) [20]	5,1 (1,6–10,4) [22]	5,9 (2,6–20,8) [20]
LMEM ¹ : время (15 сут.): $t = 1,2$, $p = 0,22$; время (6 мес.): $t = 1,7$, $p = 0,09$. Группа: $t = 0,9$, $p = 0,35$. Время (15 сут.) × группа: $t = 2,2$, $p = 0,05$; время (6 мес.) × группа: $t = 3,2$, $p = 0,002$. Апостериорные тесты: между группами: $p^0 = 0,70$, $p^{15} = 0,04$, $p^6 = 0,01$; динамика («Иммунавак-ВП-4®»): $p^{0/15} = 0,05$, $p^{0/6} = 0,008$; (контроль): $p^{0/15} = 0,99$, $p^{0/6} = 0,33$			
ИЛ-6, пг/мл			
Иммунавак-ВП-4®	9,2 (6,1–34,2) [14]	3,3 (1,7–14,8) [11]	4,4 (1,6–7,2) [9]
Контроль	9,7 (8,2–15,8) [26]	9,1 (8,4–9,8) [22]	8,7 (8,2–10,1) [26]
LMEM: время (15 сут.): $t = 0,9$, $p = 0,33$; время (6 мес.): $t = 0,1$, $p = 0,92$. Группа: $t = 1,9$, $p = 0,06$. Время (15 сут.) × группа: $t = 2,1$, $p = 0,05$; время (6 мес.) × группа: $t = 2,2$, $p = 0,05$. Апостериорные тесты: между группами: $p^0 = 0,58$, $p^{15} = 0,03$, $p^6 = 0,05$; динамика («Иммунавак-ВП-4®»): $p^{0/15} = 0,04$, $p^{0/6} = 0,05$; (контроль): $p^{0/15} = 0,81$, $p^{0/6} = 0,70$.			

Была обнаружена разновекторная динамика содержания ИЛ-1β через 15 суток ($p = 0,05$) и через 6 месяцев после выписки из стационара ($p = 0,002$), а именно – статистически достоверное снижение в исследуемой группе, получавшей «Иммунавак-ВП-4®», с 5,3 (2,1–13,1) до 2,0 (1,1–4,6) пг/мл через 15 суток ($p = 0,05$) и до 1,8 (0,7–3,1) пг/мл через 6 мес. ($p = 0,008$) по сравнению с группой контроля, в которой достоверных изменений содержания ИЛ-1β в указанные сроки не наблюдали ($p = 0,99$ – через 15 сут., $p = 0,33$ через 6 мес.). Исходно сопоставимый

в группах исследования уровень ИЛ-1 β ($p = 0,70$) через 15 сут. после начала наблюдения достоверно снижался в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4[®]»: 2,0 (1,1–4,6) пг/мл против 5,1 (1,6–10,4) пг/мл ($p = 0,04$), разница медиан между группами 3,1 [95 % ДИ = от 0,1 до 7,5] пг/мл. Через 6 месяцев разница между группой контроля и группой пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4[®]», оставалась статистически значимой: 1,8 (0,7–3,1) пг/мл против 5,9 (2,6–20,8) пг/мл ($p = 0,01$), разница медиан между группами 4,1 [95 % ДИ = от 0,5 до 10,8] пг/мл.

С содержанием ИЛ-6 наблюдали аналогичную динамику: разнонаправленное изменение в группах исследования через 15 сут. ($p = 0,05$) и через 6 мес. после выписки ($p = 0,05$). Исходно, содержание ИЛ-6 в группах исследования имело сравнимый уровень ($p = 0,58$), но через 15 суток в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4[®]», отмечали статистически достоверное снижение уровня ИЛ-6 относительно исходного с 9,2 (6,1–34,2) до 3,3 (1,7–14,8) пг/мл ($p = 0,04$), в результате которого содержание ИЛ-6 в группе «Иммуновак-ВП-4[®]» стало ниже группы контроля: 3,3 (1,7–14,8) пг/мл против 9,1 (8,4–9,8) пг/мл ($p = 0,04$), разница медиан между группами 5,7 [95 % ДИ = от 4,3 до 7,1] пг/мл. Через 6 месяцев в группе получавших «Иммуновак-ВП-4[®]» содержание ИЛ-6 оставалось ниже исходного уровня 4,4 (1,6–7,2) пг/мл ($p = 0,05$) и ниже, чем в группе контроля: 4,4 (1,6–7,2) пг/мл против 8,7 (8,2–10,1) пг/мл ($p = 0,05$), разница медиан между группами 4,2 [95 % ДИ = от 2,1 до 7,4] пг/мл.

Изменений содержания ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α в сыворотке крови у пациентов обеих групп исходно, через 15 дней и 6 месяцев выявлено не было.

Заключение. Включение вакцины поликомпонентной «Иммуновак-ВП-4[®]» назально-подкожным методом при комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения является безопасным. Положительный эффект комплексной терапии является следствием иммуномодулирующего действия отечественной терапевтической вакцины и может быть использован для создания благоприятной эпидемической ситуации в коллективах. Применение вакцины «Иммуновак-ВП-4[®]» можно рассматривать как способ усовершенствования терапии внебольничной пневмонии: она может являться препаратом лечения, профилактики осложнений [14–15]. Применение «Иммуновак-ВП-4[®]» в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения сопровождается снижением активности системного воспаления: уменьшением сывороточных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также улучшением вентиляционной функции лёгких.

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 2022 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2023. 32 с.
2. Матюхин А. В., Емельянов В. Н. Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка значимости внебольничных пневмоний в Вооруженных силах Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. № S1-2. С. 12–14.
3. Rendon A., Rendon-Ramirez E. J., Rosas-Taraco A. G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia // Current Infectious Disease Reports. 2016. Vol. 18, no. 10. doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.
4. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi Sh. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia // Internal Medicine. 2013. Vol. 52, no. 3. P. 317–324. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8830.
5. Чучалин А. Г., Биличенко Т. Н., Зверев В. В. и др. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Изд. офиц.-е. Москва, 2008. 14 с.
6. Костинов М. П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. Москва: Группа МДВ, 2020. 248 с.
7. Поляков А. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых болезней органов дыхания у военнослужащих и обоснование применения иммунокорректирующих средств в их профилактике и лечении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 22 с. EDN WJLOPL.

8. Коровкина Е. С., Костинов М. П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019. № 2. С. 100–109.
9. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
10. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей / под ред. М. П. Костинова. Москва: Арт-студия «Созвездие», 2013. 112 с.
11. Княжеская Н. П. Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. Т. 44. С. 20–23.
12. Абабий И. И., Данилов Л. А., Гинда С. С. и соавт. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной детей с компенсированным хроническим тонзиллитом // *Педиатрия*. 2018. Т. 97, № 2. С. 134–139.
13. Фошина Е. П., Костинов М. П., Поддубиков А. В. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами // *Педиатрия*. 2018. Т. 97, № 2. С. 129–133.
14. Giovannini M., Salvini F., Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children // *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis*. 2014. Vol. 3. P. 136.
15. Shi J. H., Li T. S., Lin Y. G. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004. Vol. 84, no. 17. P. 1440–1444.
16. Esposito S., Marchisio P., Prada E., et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection // *Vaccine*. 2014. Vol. 32, no. 22. P. 2546–2552.
17. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд., доп. Москва: МДВ, 2010. 192 с.
18. Поддубикова А. М., Костинов М. П. Вакцина Иммуновак-ВП-4® в комплексе аллергенспецифической иммунотерапии больных поллинозами // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010. № 4. С. 44–48.
19. Braido F., Melioli G., Cazzola M. et al. AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation) // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 33. P. 75–80. Epub 2015 May 5. doi: 10.1016/j.pupt.2015.03.006.
20. Camporeale A., Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2012. Vol. 17. P. 2306–2326.

References

1. Zaboлева most v zroslogo naseleniya Rossii v 2022 g. = Morbidity of the adult population of Russia in 2022. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023; 32 p. (In Russ.).
2. Matyukhin A. V., Emel'yanov V. N. Epidemiological and socio-economic assessment of the importance of community-acquired pneumonia in the Armed Forces of the Russian Federation. *Izvestiya rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2019; S1-2: 12–14. (In Russ.).
3. Rendon A., Rendon-Ramirez E. J., Rosas-Taraco A. G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Current Infectious Disease Reports*. 2016; 18 (10). doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.
4. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi Sh. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Internal Medicine*. 2013; 52 (3): 317–324. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8830.
5. Chuchalin A. G., Bilichenko T. N., Zverev V. V. et al. Gosudarstvennoye sanitarno-epidemiologicheskoye normirovaniye Rossiyskoy Federatsii. 3.3.1. Vaksinoprofilaktika. Immunizatsiya polisakharidnoy polivalentnoy vaksinoy dlya profilaktiki pnevmokokkovoy infektsii = State sanitary and epidemiological regulation of the Russian Federation. 3.3.1. Vaccination. Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection. The publication is official. Moscow, 2008. 14 p. (In Russ.).
6. Kostinov M. P. Vaksinatziya v zroslykh – ot strategii k taktike. Rukovodstvo dlya vrachev = Adult vaccination – from strategy to tactics. A guide for doctors. Moscow: MDV Group; 2020: 248 p. (In Russ.).
7. Polyakov A. S. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika ostrykh bolezney organov dykhaniya u voyennosluzhashchikh i obosnovaniye primeneniya immunokorrigiruyushchikh sredstv v ikh profilaktike i lechenii = Clinical and epidemiological characteristics of acute respiratory diseases in military personnel and justification of the use of immunocorrective agents in their prevention and treatment. Abstract of thesis of Cand. Sci. (Med.). St. Petersburg: 2009: 22 p. EDN WJIOPL. (In Russ.).
8. Kоровкина Е. С., Костинов М. П. Immunopathological mechanisms of community-acquired pneumonia and chronic obstructive lung disease caused by the infectious pathology of these diseases, and ways of possible

immunocorrection. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2019; 2: 100–109. (In Russ.).

9. Khaitov R. M., Pinegin B. V., Yarilin A. A. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii. Diagnostika zabolevaniy immunnoy sistemy = Guidelines for Clinical Immunology. Diagnosis of Diseases of the Immune System. Moscow: GEOTAR Media; 2009. (In Russ.).

10. Vaksinatziya vzroslykh s bronkholegochnoy patologiyey. Rukovodstvo dlya vrachey = Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. A guide for doctors. Ed. by M. P. Kostinov. Moscow: Art Studio “Constellation”; 2013. 112 p. (In Russ.).

11. Knyazheskaya N. P. Bacterial lysates (Broncho-Wax) in the treatment and prevention of respiratory allergic diseases. Effektivnaya farmakoterapiya= Effective Pharmacotherapy. 2014; 44: 20–23. (In Russ.).

12. Ababiy I. I., Danilov L. A., Ginda S. S. et al. Clinical and immunological efficacy of vaccination with conjugated pneumococcal vaccine in children with compensated chronic tonsillitis. Pediatriya = Pediatrics. 2018; 97 (2): 134–139. (In Russ.).

13. Foshina E. P., Kostinov M. P., Poddubikov A. V. The effect of bacterial vaccines on the state of nasopharyngeal microbiocenosis and assessment of their clinical efficacy in children with chronic rhinosinusitis and tonsillopharyngitis. Pediatriya = Pediatrics. 2018; 97 (2): 129–133 (In Russ.).

14. Giovannini M., Salvini F., Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children. Journal of Medical Microbiology & Diagnosis. 2014; 3: 136.

15. Shi J. H., Li T. S., Lin Y. G. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2004; 84 (17): 1440–1444.

16. Esposito S., Marchisio P., Prada E. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. Vaccine. 2014; 32 (22): 2546–2552.

17. Kostinov M. P., Lavrov V. F. Vaksiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevaniy = New Generation Vaccines in the Prevention of Infectious Diseases. 2nd ed., Moscow: MDV Group, 2010. 192 p. (In Russ.).

18. Poddubikova A. M., Kostinov M. P. Immunovak-VP-4® vaccine in the complex of allergen-specific immunotherapy of patients with pollinosis. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2010; 4: 44–48. (In Russ.).

19. Braido F., Melioli G., Cazzola M. et al. AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2015; 33: 75–80. Epub 2015 May 5. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.03.006.

20. Camporeale A., Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? Frontiers in Bioscience-Landmark. 2012; 17: 2306–26.

Сведения об авторах

В. Р. Татевосов, ведущий врач-терапевт группы ведущих специалистов, Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия, e-mail: vitalic-tatevosov@mail.ru.

М. П. Костинов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); заслуженный деятель науки Российской Федерации, Москва, Россия, e-mail: monolit.96@mail.ru.

А. Д. Протасов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом международного сотрудничества и образования, Самарский государственный медицинский университет. Самара, Россия, e-mail: inter@samsmu.ru.

В. Н. Осипцов, начальник 1 терапевтического отделения, Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия, e-mail: manok23@yandex.ru.

В. В. Гайнитдинова, доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru.

В. Б. Полищук, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия, e-mail: polischook@mail.ru.

А. В. Поддубиков, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия, e-mail: poddubikov@yandex.ru.

Information about the authors

V. R. Tatevosov, Leading Physician-Therapist, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia, e-mail: vitalic-tatevosov@mail.ru.

M. P. Kostinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Laboratory, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; Head of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: monolit.96@mail.ru.

A. D. Protasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: inter@samsmu.ru.

V. N. Osiptsov, Head of the 1st Therapy Department, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia, e-mail: manok23@yandex.ru.

V. V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru.

V. B. Polischuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia, e-mail: polischook@mail.ru.

A. V. Poddubikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia, e-mail: poddubikov@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 16.04.2024; одобрена после рецензирования 30.05.2024; принята к публикации 31.05.2024.

The article was submitted 16.04.2024; approved after reviewing 30.05.2024; accepted for publication 31.05.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.3:615.281.012.06:577.152

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-111-119

**ТЕСТ НА АНТИМИКРОБНЫЙ ПЕПТИД ЛАКТОФЕРРИЦИН
ПРИ АППЕНДИЦИТЕ И ПЕРИТОНИТЕ**

**Юрий Валерьевич Яснопольский, Александр Владимирович Коханов,
Виктор Ардоваздович Зурнаджянц, Элдар Абдурагимович Кчибеков,
Гиви Доментиевич Одишелашвили, Сергей Александрович Шашин,
Оксана Алексеевна Луцева**

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования: сравнение концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотке крови и перитонеальной экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендэктомии. В пробах крови и перитонеального экссудата 45 пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести после лапароскопической или лапаротомной аппендэктомии исследовали концентрации белка ЛФ и пептида ЛФЦ. При изучении уровней ЛФ и ЛФЦ у больных с острым деструктивным аппендицитом установлено, что их уровни отличаются от цифр у доноров в 3 раза и по ЛФ, и по ЛФЦ. Установлено, что концентрации ЛФ и ЛФЦ у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом выше цифр у доноров в 3 раза как по ЛФ, так и по ЛФЦ. Что касается перитонеального экссудата больных с деструктивными формами острого аппендицита, то они сопоставлялись с результатами этих же самых пациентов в сыворотке крови. При этом статистически достоверное превышение перитонеальных концентраций над сывороточными уровнями у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом характерно только по ЛФ (в 3–4 раза), но не ЛФЦ. Сопоставление уровней двух изученных биохимических индикаторов в сыворотке крови и перитонеальной экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита после лапароскопического и лапаротомического вариантов аппендэктомии не выявило достоверной связи ЛФ и ЛФЦ с вариантом аппендэктомии. Таким образом, тесты на ЛФ и ЛФЦ у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита в первую очередь тесно связаны со степенью тяжести больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом. Антибактериальные свойства ЛФ и ЛФЦ в последние годы активно изучаются в ургентной медицине при абдоминальной хирургической инфекции. Дело в том, что серьезной проблемой антибактериальной терапии абдоминальной инфекции является быстрое формирование резистентности к известным антибиотикам, требующее применения все более новых классов антибиотиков и антисептики и разработки новых классов антибактериальных средств, к числу которых относятся лактоферрин и его дериват лактоферрицин. Нами установлено, что, несмотря на общую природу этих веществ, механизмы действия у белка ЛФ и пептида ЛФЦ на бактерий существенно различаются, что подтверждено в нашем исследовании на примере изучения обоих тестов при деструктивных формах острого аппендицита. ЛФ при хирургической абдоминальной инфекции прежде всего отражает различные бактерицидные и бактериостатические эффекты железа в крови, кишечнике и брюшной полости. Короткий пептид ЛФЦ не связан с метаболизмом железа, что не мешает этому пептиду за счет его уникального аминокислотного состава, проявлять в эксперименте даже более высокую антимикробную активность, чем ЛФ.

Ключевые слова: острый деструктивный аппендицит, варианты аппендэктомии, тест на лактоферрин, тест на лактоферрицин, в сыворотке крови, перитонеальном экссудате

Для цитирования: Яснопольский Ю. В., Коханов А. В., Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Одишелашвили Г. Д., Шашин С. А., Луцева О. А. Тест на антимикробный пептид лактоферрицин при аппендиците и перитоните // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 111–119. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-111-119.

Original article

**TEST FOR ANTIMICROBIAL PEPTIDE LACTOFERRICIN
FOR APPENDICITIS AND PERITONITIS****Yuri V. Yasnopolsky, Alexander V. Kokhanov,
Victor A. Zurnadzhlyants, Eldar A. Kchibekov,
Givi D. Odishelashvili, Sergey A. Shashin,
Oksana A. Lutseva**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The purpose of the study: was to compare the concentrations of bacterial infection indicators lactoferrin (LF) and lactoferricin (LFC) in the blood serum and peritoneal exudate of patients with destructive forms of acute appendicitis after laparoscopic and laparotomic appendectomy. The concentrations of LF protein and LFC peptide were studied in blood and peritoneal exudate samples of 45 patients with destructive forms of acute appendicitis of varying severity after laparoscopic or laparotomic appendectomy. When studying the levels of LF and LFC in patients with acute destructive appendicitis, it was found that their levels differ from the donors' figures by 3 times for both LF and LFC. It was found that the concentrations of LF and LFC in patients with acute destructive appendicitis and appendicular peritonitis are 3 times higher than the donors' figures for both LF and LFC. As for the peritoneal exudate of patients with destructive forms of acute appendicitis, they were compared with the results of the same patients in the blood serum. In this case, a statistically significant excess of peritoneal concentrations over serum levels in patients with acute destructive appendicitis and appendicular peritonitis is characteristic only for LF (by 3–4 times), but not for LFC. Comparison of the levels of the two studied biochemical indicators in the blood serum and peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis after laparoscopic and laparotomic appendectomy options did not reveal a reliable relationship between LF and LFC and the type of appendectomy. Thus, tests for LF and LFC in patients with destructive forms of acute appendicitis are primarily closely related to the severity of patients with acute destructive appendicitis and appendicular peritonitis. The antibacterial properties of LF and LFC have been actively studied in recent years in emergency medicine for abdominal surgical infection. The fact is that a serious problem in antibacterial therapy of abdominal infection is the rapid development of resistance to known antibiotics, which requires the use of increasingly new classes of antibiotics and antiseptics and the development of new classes of antibacterial agents, including lactoferrin and its derivative lactoferricin. We have found that, despite the common nature of these substances, the mechanisms of action of the LF protein and LFC peptide on bacteria differ significantly, which is confirmed in our study using the example of studying both tests in destructive forms of acute appendicitis. LF in surgical abdominal infection primarily reflects various bactericidal and bacteriostatic effects of iron in the blood, intestines and abdominal cavity. The short peptide LFC is not associated with iron metabolism, which does not prevent this peptide, due to its unique amino acid composition, from exhibiting in the experiment even higher antimicrobial activity than LF.

Keywords: acute destructive appendicitis, options for appendectomy, test for lactoferrin, test for lactoferricin, in blood serum, peritoneal exudate

For citation: Yasnopolsky Yu. V., Kokhanov A. V., Zurnadzhlyants V. A., Kchibekov E. A., Odishelashvili G. D., Shashin S. A., Lutseva O. A. Test for the antimicrobial peptide lactoferricin in appendicitis and peritonitis. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 111–119. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-111-119. (In Russ.).

Введение. Бактериальная абдоминальная инфекция у пациентов хирургических отделений при тяжелом течении осложняется перитонитом, сепсисом, инфекционно-токсическим шоком и полиорганной недостаточностью [1, 2]. Причинами неудовлетворительного прогноза и летального исхода пациентов с перитонитом являются различные факторы, к числу которых относятся не только особенности комплекса процедур лечебного воздействия, включая выбор подходящего данному пациенту варианта антибактериальной терапии, но и показатели, связанные со спецификой системно-воспалительных реакций макроорганизма пациента и особенностями самого инфекционного возбудителя абдоминальной патологии [3, 4]. Современные технологии хирургического лечения гнойной инфекции на фоне прогрессирующего нарастания антибиотикорезистентности нуждаются в новых решениях данной актуальной хирургической проблемы антибактериальной терапии. Одним из путей решения данной проблемы становится внедрение в хирургическую практику новых высокотехнологичных диагностических маркеров, отражающих состояние организма больного на различных этапах инфекционного процесса у хирургических пациентов [5–7].

К числу давно известных белков, не нашедших при открытии достойного применения в хирургии, относятся лизоцим и лактоферрин, белковые маркеры, проявляющие выраженную антибактериальную активность. Второе рождение железосодержащего белка лактоферрина (ЛФ) [8–10] связано с открытием в его составе короткого пептидного фрагмента с выраженной антибактериальной активностью, названного лактоферрицином (ЛФЦ) [11–13]. ЛФЦ в отличие от ЛФ не обладает специфической трехмерной структурой, связывающей железо, но ЛФЦ содержит в своем составе уникальное сочетание положительно заряженных

аминокислот, обеспечивающих способность этого пептида, контактировать с клеточной поверхностью бактериального липополисахарида и каким-то образом ее лизировать [14, 15]. Не известные на сегодняшний день причины обеспечивают ЛФЦ антимикробную способность во много раз превышающие антимикробную активность ЛФ, и позволяющую лизировать даже штаммы инфекций резистентных к общепринятым антибиотикам [16, 17].

Цель исследования – сравнение концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотке крови и перитонеальной экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендэктомии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе хирургического отделения Александровской Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в 2021–2023 гг. Общая характеристика обследованных больных с деструктивными формами острого аппендицита трех степеней по полу и среднему возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1. Значения среднего возраста пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести в зависимости от пола и способа аппендэктомии
Table 1. Mean age values of patients with destructive forms of acute appendicitis of varying severity depending on gender and method of appendectomy

Группа	Всего	Муж.	Жен	Лапароскопия	Лапаротомия
Контроль (доноры)	$n = 40$ $32,0 \pm 1,3$	$n = 20$ $31,1 \pm 1,7$	$n = 20$ $32,9 \pm 1,9$	–	–
Больных с флегмонозным аппендицитом	$n = 20$ $35,6 \pm 2,5$	$n = 10$ $34,9 \pm 3,4$	$n = 10$ $36,2 \pm 3,9$	$n = 14$ $32,4 \pm 1,5$	$n = 6$ $42,8 \pm 7,1$
Больных с гангренозным аппендицитом	$n = 15$ $40,5 \pm 4,1$	$n = 6$ $40,7 \pm 7,0$	$n = 9$ $40,4 \pm 5,4$	$n = 10$ $34,5 \pm 2,6$	$n = 5$ $52,6 \pm 9,8$
Больных с аппендикулярным перитонитом	$n = 10$ $40,9 \pm 4,8$	$n = 5$ $39,4 \pm 5,4$	$n = 5$ $42,4 \pm 8,5$	$n = 2$ $28,5 \pm 2,5^*$	$n = 8$ $44,0 \pm 5,4^*$
Всего больных с аппендицитом	$n = 45$ $38,4 \pm 2,1$	$n = 21$ $37,6 \pm 2,8$	$n = 24$ $39,1 \pm 3,0$	$n = 26$ $32,9 \pm 1,3^*$	$n = 19$ $45,9 \pm 4,0^*$

*Примечание: *отмечены статистически достоверные различия между группами с различным способом аппендэктомии ($p < 0,05$).*

*Note: *statistically significant differences were noted between groups with different methods of appendectomy ($p < 0,05$).*

Группу исключения из исследования составили все случаи неосложненного (катарального) аппендицита, беременность 2–3 триместров, специфические (туберкулез, ВИЧ-инфекции, ЗППП) и хронические заболевания тяжелой степени. Оставшиеся после процедуры исключения 45 больных, как и все остальные пациенты хирургического отделения перед операцией проходили стандартный комплекс обязательных при деструктивных формах аппендицита клинических, инструментальных и лабораторных исследований и стандартная кратковременная предоперационная анестезиологическая подготовка. После чего методом слепой выборки или по обязательным показаниям выполняли лапароскопическую аппендэктомию (ЛСА) или открытую лапаротомную аппендэктомию (ЛТА). В случае развития распространенного аппендикулярного перитонита, осложненного парезом ЖКТ и септическим шоком, нами применялась только ЛТА.

Любой вариант операции (ЛСА или ЛТА) при аппендиците включал санацию и дренирование брюшной полости, и послеоперационную антибиотикотерапию. Забор перитонеального содержимого для бактериологического посева и специальных биохимических исследований на ЛФ и ЛФЦ проводился из брюшной полости во время операции или из установленных в брюшную полость дренажей. Возможное разведение перитонеального экссудата стандартизировали пересчетом по уровню сывороточного альбумина.

Концентрация ЛФ в пробах определялась набором реактивов для ИФА от производителя тест-систем предприятия Лактоферрин «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с заявленной чувствительностью тест-системы 1 нг/мл. Концентрацию ЛФЦ определяли с помощью, разработанного авторами способа получения моноспецифических кроличьих антител к пептиду лактоферрицину человека (патент РФ № 2795322) [19]. На основе полученных моноспецифических антител к лактоферрицину человека авторами сконструирована тест-система для иммуноферментного анализа ЛФЦ с чувствительность теста 0,1 нг/мл на которую подана заявка на изобретение.

Следует отметить, что в предыдущих работах для клинического изучения концентраций ЛФЦ в биопробах различных биологических жидкостей, отобранных от пациентов различных групп, применялась сложная многоступенчатая процедура получения ЛФЦ, завершавшаяся спектрофотометрией каждой индивидуальной пробы [16, 18]. После разработки способа получения антител к ЛФЦ человека (патент РФ № 2795322), стало возможным определения ЛФЦ методом иммуноферментного анализа [19].

Выполненные патогистологические исследования апостериорно подтвердили у всех пациентов клинический диагноз деструктивного аппендицита.

Данное исследование одобрено Этическим комитетом Астраханский ГМУ (протокол № 23 от 30.11.2022 г.), а каждый участник эксперимента представил письменное информированное согласие.

В отличие от данных по возрасту пациентов, подчинявшихся в нашем исследовании закону нормального распределения и представленных в таблицах средними величинами и их ошибками средних величин. Данные по ЛФ и ЛФЦ не подчинялись закону нормального распределения, поэтому оценивались по непараметрическому критерию U Манна – Уитни, а в таблицах и рисунках представлены медианой (Me) и межквартильным размахом. Достоверность различия попарно сравниваемых групп вычисляли для $p < 0,05$ [20].

Результаты исследования и их обсуждение. Данные сравнение медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести представлены в таблице (табл. 2).

В сыворотке крови средние цифры в виде значений медианы во всех четырех группах пациентов с деструктивными формами острого аппендицита статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от медианы в контрольная группа из 40 доноров как по ЛФ, так и по ЛФЦ.

В сыворотке крови пациентов с флегмонозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 264 % от медианы в группе контроля и по ЛФЦ 204 % от медианы в группе контроля. В сыворотке крови пациентов с гангренозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 386 % от медианы в группе контроля и по ЛФЦ 257 % от медианы в группе контроля. В сыворотке крови пациентов с аппендикулярным перитонитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 431 % от медианы в группе контроля и по ЛФЦ 338 % от медианы в группе контроля (табл. 2).

В перитонеальном экссудате пациентов с флегмонозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 381 % от медианы в сыворотке этих же пациентов и по ЛФЦ 133 % от медианы в сыворотке этих же пациентов. В перитонеальном экссудате пациентов с гангренозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 320 % от медианы в сыворотке этих же пациентов и по ЛФЦ 128 % от медианы в сыворотке этих же пациентов. В перитонеальном экссудате пациентов с аппендикулярным перитонитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 300 % от медианы в сыворотке этих же пациентов и по ЛФЦ 121 % от медианы в сыворотке этих же пациентов (табл. 2).

При сопоставлении концентраций ЛФ и ЛФЦ в зависимости от способа аппендэктомии нами получены следующие результаты (табл. 3, 4; рис. 1, 2).

Таблица 2. Значения медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести
Table 2. Values of medians and interquartile ranges of concentrations of bacterial infection indicators lactoferrin (LF) and lactoferricin (LFC) in blood serum and peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis of varying severity

Группа	ЛФ экс., нг/мл Me (25 и 75 %)	ЛФ сыв., нг/мл Me (25 и 75 %)	ЛФЦ экс., нг/мл Me (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл Me (25 и 75 %)
Контроль (доноры), $n = 40$	–	1100 [938; 1250]	–	0,203 [0,117; 0,280]
Острый флегмонозный аппендицит, $n = 20$	11060# [7730; 13850]	2900* [2138; 3638]	0,550 [0,203; 1,077]	0,415* [0,157; 0,657]
Острый гангренозный аппендицит, $n = 15$	13600# [10360; 15540]	4250* [3400; 4850]	0,666 [0,390; 0,940]	0,522* [0,364; 0,717]
Аппендикулярный перитонит, $n = 10$	14200# [10750; 16415]	4740* [2998; 5260]	0,829 [0,619; 1,168]	0,687* [0,592; 0,831]
Всего пациентов с деструктивным аппендицитом	12800# [10040; 15620]	3450* [2430; 4650]	0,666 [0,287; 1,069]	0,522* [0,283; 0,775]

*Примечание: *отмечены статистически достоверные различия с группой сравнения ($p < 0,05$); #достоверные различия между уровнями в сыворотке и перитонеальном экссудате ($p < 0,05$).*

*Note: *statistically significant differences with the comparison group were noted ($p < 0,05$); #significant differences between levels in serum and peritoneal exudate ($p < 0,05$).*

Установлено, что медиан значений концентраций ЛФ и ЛФЦ у пациентов с острым деструктивным аппендицитом различной степени тяжести увеличиваются пропорционально степени тяжести состояния пациентов и в крови, и в перитонеальном экссудате [13, 16, 17].

При этом медианы концентраций ЛФ в перитонеальном экссудате от медиан их же сывороточных значений отличаются статистически достоверно в 3–4 раза.

В проведенном исследовании по всем 45 пациентам с деструктивными формами аппендицита уровни ЛФ в сыворотке и перитонеальном экссудате при ЛСА достоверно не отличались от результатов ЛТА (ЛФ в сыворотке и перитонеальном экссудате 26 пациентов Me = 3150 [2350; 4250] при ЛСА и 19 пациентов Me = 3650 [2565; 5070] при ЛТА (рис. 1).

В проведенном исследовании уровни ЛФЦ в сыворотке и перитонеальном экссудате при ЛСА достоверно не отличались от результатов ЛТА (ЛФЦ в сыворотке и перитонеальном экссудате 26 пациентов $Me = 0,437$ [0,266; 0,658] при ЛСА и 19 пациентов $Me = 0,595$ [0,347; 0,767] при ЛТА (рис. 1).

Таблица 3. Значения медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования ЛФ и ЛФЦ в сыворотке крови у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита в зависимости от способа хирургического лечения

Table 3. Values of medians and interquartile ranges of concentrations of bacterial infection indicators LF and LFC in blood serum and peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis depending on the method of surgical treatment

Группа	Способ аппендектомии					
	ЛСА			ЛТА		
	<i>n</i>	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	<i>n</i>	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)
Острый флегмонозный аппендицит, <i>n</i> = 20	14	2900 [2138; 3638]	0,415 [0,166; 0,754]	6	2800 [2150; 3450]	0,408 [0,188; 0,587]
Острый гангренозный аппендицит, <i>n</i> = 15	10	4250* [3350; 4475]	0,548 [0,341; 0,644]	5	4150* [3650; 5150]	0,482 [0,411; 0,775]
Аппендикулярный перитонит, <i>n</i> = 10	2	4130* [3520; 4740]	0,719* [0,650; 0,787]	8	4740* [3120; 5305]	0,687* [0,570; 0,820]
Всего пациентов с деструктивным аппендицитом	26	3150 [2350; 4250]	0,437 [0,266; 0,658]	19	3650* [2565; 5070]	0,595* [0,347; 0,767]

Примечание: *отмечены статистически достоверные различия между группами с различным способом аппендектомии ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences were noted between groups with different methods of appendectomy ($p < 0,05$).

Таблица 4. Значения медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования ЛФ и ЛФЦ в перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита в зависимости от способа хирургического лечения

Table 4. Values of medians and interquartile ranges of concentrations of bacterial infection indicators LF and LFC in peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis depending on the method of surgical treatment

Группа	Способ аппендектомии					
	ЛСА			ЛТА		
	<i>n</i>	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	<i>n</i>	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)
Острый флегмонозный аппендицит, <i>n</i> = 20	14	11060 [8000; 13950]	0,550 [0,212; 1,020]	6	10960 [7940; 13800]	0,618 [0,223; 1,047]
Острый гангренозный аппендицит, <i>n</i> = 15	10	13800* [10400; 14890]	0,744* [0,344; 0,851]	5	12400* [10680; 16040]	0,603 [0,493; 1,025]
Аппендикулярный перитонит, <i>n</i> = 10	2	13590* [12045; 15135]	0,909* [0,756; 1,062]	8	14200* [11235; 16180]	0,829* [0,629; 1,119]
Всего пациентов с деструктивным аппендицитом	26	12140 [10070; 14890]	0,635 [0,297; 1,038]	19	13020* [9820; 15830]	0,821* [0,388; 1,047]

Примечание: *отмечены статистически достоверные различия между группами с различным способом аппендектомии ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences were noted between groups with different methods of appendectomy ($p < 0,05$).

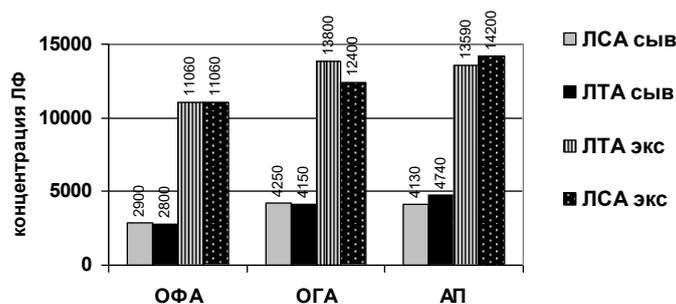


Рисунок 1. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате пациентов при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендектомии пациентов с флегмонозным (ОФА), гангренозным (ОГА) аппендицитом и аппендикулярным перитонитом (АП)
 Figure 1. Levels of lactoferrin in blood serum and peritoneal exudate of patients with laparoscopic and laparotomic appendectomy of patients with phlegmonous, gangrenous appendicitis and appendicular peritonitis

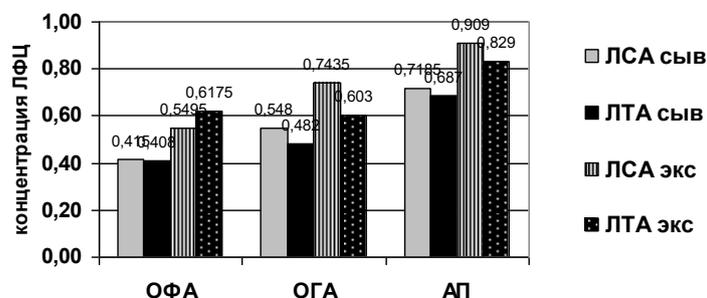


Рисунок 2. Уровни лактоферрицина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате пациентов при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендектомии пациентов с флегмонозным (ОФА), гангренозным (ОГА) аппендицитом и аппендикулярным перитонитом (АП)
 Figure 2. Levels of lactoferricin in the blood serum and peritoneal exudate of patients with laparoscopic and laparotomic appendectomy in patients with phlegmonous, gangrenous appendicitis and appendicular peritonitis

Заключение. Темой данной работы являлось сравнение концентраций индикаторов бактериального инфицирования ЛФ и ЛФЦ в крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах оперативного вмешательства. Обнаруженные нами различия по возрасту в группах пациентов, которым выполнялась ЛСА (28,5 лет) или ЛТА (44 года), свидетельствуют о сложностях лапароскопической процедуры в пожилом возрасте и предпочтении хирургов проводить у таких пациентов с аппендикулярным перитонитом надежную лапаротомическую процедуру.

По результатам ИФА в сыворотках крови всех групп пациентов с деструктивными формами острого аппендицита установлены статистические различия ($p < 0,05$) с контрольной группой доноров как по уровням лактоферрина, так и по уровням лактоферрицина. При этом концентрации ЛФ и ЛФЦ у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом выше цифр у доноров в 3 раза как по ЛФ, так и по ЛФЦ. Что касается перитонеального экссудата больных с деструктивными формами острого аппендицита, то они сопоставлялись с результатами в сыворотке крови одного и того же пациента. При этом статистически достоверное превышение перитонеальных концентраций над сывороточными уровнями у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом характерно только по ЛФ (в 3-4 раза), но не ЛФЦ. Сопоставление уровней двух изученных биохимических индикаторов в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита после лапароскопического и лапаротомического вариантов аппендектомии не выявило достоверной связи ЛФ и ЛФЦ с вариантом аппендектомии, и зависят только от степени тяжести состояния пациентов с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом.

Нами установлено, что, несмотря на общую природу белка ЛФ и пептида ЛФЦ, механизмы действия у ЛФ и ЛФЦ на бактерий существенно различаются, что и подтверждено в нашем исследовании на примере изучения обоих тестов при деструктивных формах острого аппендицита. ЛФ при хирургической абдоминальной инфекции прежде всего отражает различные бактерицидные и бактериостатические эффекты железа в крови, кишечнике и брюшной полости. Известно, что ЛФ является острофазным белком и естественно его концентрация в экссудате, как в месте наибольшей воспалительной реакции, должна быть выше, чем в сыворотке, что неоднократно подтверждено многочисленными исследованиями.

Короткий пептид ЛФЦ не связан с метаболизмом железа, что не мешает этому пептиду за счет его уникального аминокислотного состава, проявлять в эксперименте даже более высокую антимикробную активность, чем ЛФ. Однако, на сегодняшний день показатели ЛФ являются наиболее демонстративными маркером тяжести течения осложнений острого аппендицита в отличие от ЛФЦ, исследования которого пока далеки от полноценного практического применения. Дальнейшие исследования пептида ЛФЦ может иметь применение и в качестве антимикробных средств, и в качестве дифференциально-диагностического теста в ургентной абдоминальной 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. Гельфанд Б. Р., Кириенко А. И., Дибиров М. Д., Хачатрян Н. Н. Абдоминальная инфекция и сепсис // Инфекции в хирургии. 2017. Т. 15, № 3–4. С. 1–27.
2. Дибиров М. Д., Хачатрян Н. Н., Исаев А. И., Карсотьян Г. С., Алимова Э. Э., Костюк Е. А. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2019. № 12. С. 74–83.
3. Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
4. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит: Практическое руководство. Москва: Литтерра, 2006. 208 с.
5. Кчибеков Э. А., Луцева О. А., Мусагалиев А. А., Калиев А. В., Масленников И. Р. Разработка технологии дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии // Фармацевтические науки: от теории к практике. Астрахань: Астраханский государственный университет, 2016. С. 209–211.
6. Мусагалиев А. А., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц В. А., Луцева О. А., Коханов А. В. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 56.
7. Лебедев Н. В., Климов А. Е., Черепанова О. Н., Бархударов А. А. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2018. № 10. С. 92–98.
8. Зурнаджянц В. А., Закаев К. Ю., Одишелашвили Г. Д., Кчибеков Э. А., Гвоздюк А. И., Коханов А. В., Воронкова М. Ю. Результаты диагностики и лечения больных с осложненным раком ободочной кишки с применением миниинвазивных методик // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 4. С. 91–99. doi: 10.17021/2018.13.4.91.99.
9. Михайличенко В. Ю., Трофимов П. С., Кчибеков Э. А., Самарин С. А., Топчиев М. А., Биркун А. А. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21, № 1. С. 98–103.
10. Алешина Г. М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № 1. С. 35–44. doi: 10.17816/MAJ19135-44.
11. Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Коханов А. В. Способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции // Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera. Ярославль: Ярославский государственный медицинский университет, 2020. С. 374–376.
12. Заривчацкий М. Ф., Волков А. Г., Коробов В. П. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30, № 2. С. 130–140.
13. Луцева О. А., Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Коханов А. В. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 54–55.
14. Фадеева Н. А., Корнеева И. А., Князев О. В., Парфенов А. И. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // Терапевтический архив. 2018. № 12. С. 107–111.
15. Drago-Serrano M. E., Campos-Rodriguez R., Carrero J. C., de la Garza M. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation // Current Pharmaceutical Design. 2018. Vol. 24, no. 10. P. 1067–1078. doi: 10.2174/1381612824666180327155929.
16. Серебряков А. А., Коханов А. В., Луцева О. А., Таспенова Г. К., Мулдашева Н. Р. Лактоферрин и лактоферрицин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 5. С. 71–78. doi: 10.17513/spno.31082.

17. Журнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Коханов А. В., Луцева О. А., Куприянов А. В., Гасанов К. Г., Чукарев В. С. Антимикробный белок лактоферрин и пептид лактоферрицин в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом // Инфекции в хирургии. 2022. Т. 20, № 2. С. 73–77.

18. Чукарев В. С., Луцева О. А., Коханов А. В., Закаев К. Ю., Серебряков А. А., Догадина А. О., Сайдулаева В. А., Мехтиев К. Н., Мулдашева Н. Г. Антимикробный пептид лактоферрицин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у больных с urgentной хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 5. С. 91. doi: 10.17513/spno.32035.

19. Пат. РФ № 2795322. Способ получения моноспецифических антител к лактоферрицину человека / Коханов А. В., Луцева О. А., Голубкина С. А., Сайдулаев В. А., Мулдашева Н. Г.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». 2023. Бюл. № 13.

20. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

References

1. Gelfand B. R., Kirienko A. I., Dibirov M. D., Khachatryan N. N. Abdominal infection and sepsis. *Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery*. 2017; 15 (3–4): 1–27. (In Russ.).
2. Dibirov M. D., Khachatryan N. N., Isaev A. I., Karsotyan G. S., Alimova E. E., Kostyuk E. A. New possibilities of antibacterial therapy of intra-abdominal infections caused by multiresistant microbial flora. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Surgery. Journal named after N. I. Pirogov*. 2019; 12: 74–83. (In Russ.).
3. Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Kubyshkin V. A. *Abdominal surgery. National Guide. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 912 p. (In Russ.).
4. Savelyev V. S., Gel'fand B. R., Filimonov M. I. *Peritonit: Prakticheskoye rukovodstvo = Peritonitis: A Practical Guide*. Moscow: Litterra; 2006: 208 p. (In Russ.).
5. Khibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliev A. A., Kaliev A. V., Maslennikov I. R. Development of technology for differential diagnosis of abdominal surgical pathology. *Farmatsevticheskiye nauki: ot teorii k praktike = Pharmaceutical sciences: from theory to practice*. Astrakhan: Astrakhan State University; 2016: 209–211. (In Russ.).
6. Musagaliev A. A., Khibekov E. A., Zurnadzhlyants V. A., Lutseva O. A., Kokhanov A. V. Comparative efficacy of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2018; 1: 56. (In Russ.).
7. Lebedev N. V., Klimov A. E., Cherepanova O. N., Barkhudarov A. A. Biomarkers and indicators of inflammation in the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Surgery. Pirogov Journal*. 2018; 10: 92–98. (In Russ.).
8. Zurnadzhlyants V. A., Zakaev K. Yu., Odishelashvili G. D., Khibekov E. A., Gvozdyuk A. I., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu. Results of diagnostics and treatment of patients with complicated colon cancer using minimally invasive techniques. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2018; 13 (4): 91–99. doi: 10.17021/2018.13.4.91.99. (In Russ.).
9. Mikhailichenko V. Yu., Trofimov P. S., Khibekov E. A., Samarin S. A., Topchiev M. A., Birkun A. A. Evaluation of the dynamics of the level of lactoferrin in blood serum in postoperative monitoring of patients operated on for widespread peritonitis. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2018; 21 (1): 98–103. (In Russ.).
10. Aleshina G. M. Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal*. 2019; 19 (1): 35–44. doi:10.17816/MAJ19135-44. (In Russ.).
11. Zurnadzhlyants V. A., Khibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. A method for diagnosing abdominal surgical infection. *Nestirayemyye skrizhali: Sepsis et cetera = Indelible Records: Sepsis et Cetera*. Yaroslavl: Yaroslavl State Medical University; 2020: 374–376. (In Russ.).
12. Zarivchatsky M. F., Volkov A. G., Korobov V. P. Antimicrobials in the treatment of abdominal surgical infections. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2013; 30 (2): 130–140. (In Russ.).
13. Lutseva O. A., Zurnadzhlyants V. A., Khibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2018; 1: 54–5. (In Russ.).
14. Fadeeva N. A., Korneeva I. A., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018; 12: 107–111. (In Russ.).
15. Drago-Serrano M. E., Campos-Rodriguez R., Carrero J. C., de la Garza M. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24 (10): 1067–1078. doi: 10.2174/1381612824666180327155929.
16. Serebryakov A. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Taspenova G. K., Muldasheva N. R. Lactoferrin and lactoferricin in urine and feces in patients with urgent urological and surgical pathology. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2021; 5: 71–78. doi: 10.17513/spno.31082. (In Russ.).
17. Zurnadzhlyants V. A., Khibekov E. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Kupriyanov A. V., Gasanov K. G., Chukarev V. S. Antimicrobial protein lactoferrin and peptide lactoferricin in blood serum and peritoneal exudate in patients with peritonitis. *Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery*. 2022; 20 (2): 73–77. (In Russ.).
18. Chukarev V. S., Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Zakaev K. Yu., Serebryakov A. A., Dogadina A. O., Saidulaeva V. A., Mehtiev K. N., Muldasheva N. G. Antimicrobial peptide lactoferricin in blood serum and fecal emulsion in patients with urgent surgical pathology. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022; 5: 91. doi: 10.17513/spno.32035. (In Russ.).
19. Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Golubkina S. A., Saidulaev V. A., Muldasheva N. G. Patent RF № 2795322. *Sposob polucheniya monospetsificheskikh antitel k laktoferritsinu cheloveka = Patent RF, No. 2795322*. 2023. Method for obtaining monospecific antibodies to human lactoferricin. (In Russ.).
20. Rebrova O. Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica = Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs Statistica*. Moscow: Media Sphere; 2002: 312 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Ю. В. Яснопольский, аспирант, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: yasnopolSKIY@inbox.ru.

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

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

Г. Д. Одишелашвили, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: givi64@mail.ru.

С. А. Шашин, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астрахань, Россия, e-mail: shashin_serгей@mail.ru.

О. А. Луцева, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

Information about the authors

Yu. V. YasnopolSKIY, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: yasnopolSKIY@inbox.ru.

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

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.

G. D. Odishelashvili, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: givi64@mail.ru.

S. A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan, Russia, e-mail: shashin_serгей@mail.ru.

O. A. Lutseva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 17.01.2024; одобрена после рецензирования 14.02.2024; принята к публикации 04.03.2024.

The article was submitted 17.01.2024; approved after reviewing 14.02.2024; accepted for publication 04.03.2024.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.313-006.326.03-089

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-120-125

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

РЕДКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЛИПОМ ПОЛОСТИ РТА И ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Анатолий Афанасьевич Баулин¹, Максим Николаевич Колин²,
Людмила Анатольевна Аверьянова^{1,2}, Владимир Анатольевич Баулин¹,
Ольга Александровна Баулина¹, Ксения Витальевна Сараева^{2,3}

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

²Клиническая больница № 6 имени Г. А. Захарьина, Пенза, Россия

³Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Аннотация. Среди всех доброкачественных образований липомы являются самыми распространенными и располагаются на любом участке тела. Однако в ротоглотке и полости рта они встречаются редко и составляют 1–4 % случаев. Язык лишен жировых клеток, но зафиксированы случаи обращаемости пациентов с образованиями на стенках языка, которые после морфологической верификации признавали липомами. Приоритетным направлением лечения данных образований является хирургическое. Представленные клинические случаи подтверждают важность своевременной диагностики образований и необходимости их удаления.

Ключевые слова: доброкачественное образование, липома, слизистая оболочка рта, язык

Для цитирования: Баулин А. А., Колин М. Н., Аверьянова Л. А., Баулин В. А., Баулина О. А., Сараева К. В. Редкая локализация липом полости рта и особенности хирургического лечения // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 120–125. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-120-125.

OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

RARE LOCALIZATION OF ORAL LIPOMAS AND FEATURES OF SURGICAL TREATMENT

Anatoliy A. Baulin¹, Maksim N. Colin²,
Lyudmila A. Aver'yanova², Vladimir A. Baulin¹,
Ol'ga A. Baulina¹, Kseniya V. Saraeva^{2,3}

¹Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia

²Clinical Hospital No. 6 named after G. A. Zakharina, Penza, Russia

³Penza State University, Penza, Russia

Abstract. Among all benign formations, lipomas are the most common and are located on any part of the body. However, they are rare in the oropharynx and oral cavity and account for 1–4% of cases. The tongue is devoid of fat cells, but there have been cases of patients with formations on the walls of the tongue, which, after morphological verification, were recognized as lipomas. The priority direction of treatment of these formations is surgical. The presented clinical cases confirm the importance of timely diagnosis of formations and the need for their removal.

Keywords: benign formation; lipoma; oral mucosa, tongue.

For citation: Baulin A. A., Colin M. N., Aver'yanova L. A., Baulin V. A., Baulina O. A., Saraeva K. V. Rare localization of oral lipomas and features of surgical treatment. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 120–125. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-120-125. (In Russ.).

Введение. Новообразования лица, органов полости рта и шеи часто вызывают функциональные нарушения в связи с близким расположением жизненно важных органов. Их многообразие связано с формированием органов лица и полости рта из разных тканевых структур. Липомы как доброкачественные

новообразования языка являются редкой патологией и составляют приблизительно от 1 до 5 % от всех неоплазий языка [1, 2]. Липомы языка для детского возраста не характерны. Чаще встречаются в зрелом возрасте (от 40 до 60 лет), чаще у мужчин, размеры их variabelны, иногда гигантские. Лингвальные липомы могут быть одиночными или множественными, могут быть изолированными или включаться в состав таких синдромов, как синдром Гарднера, синдром Борнейля, синдром Горлина, а также различных синдромов, характеризующихся макроглоссией. Лечение данной патологии только хирургическое, является трудоемким, поскольку новообразование интимно спаяно с соседними тканями и существует риск их повреждения [3, 4]. Клинически липомы – это мягкие узелковые образования с гладкой, либо дольчатой поверхностью, их размеры variabelны, но чаще всего описаны в практической хирургии образования размерами до 3 см.

Наиболее предпочтительным местом липом в полости рта является щека, в меньшем количестве язык, дно рта и щечная борозда, а также губа, небо, десна и ретромолярная область. В 2004 г. М. А. Furlong [5] классифицировал периферические мезенхимальные опухоли полости рта как:

- липомы;
- миомы (рабдомиомы и лейомиомы);
- опухоли периферических нервов (нейрофиброма, плексиформный тип нейрофибромы, шваннома, травматическая неврома).

Описаны сидячие и ножкообразные липомы [4–6]. Обычно образования имеют овальную форму с переменным объемом и размерами, желтого цвета, а консистенция чаще всего, мягкая или полутвердая. По сравнению с обычной липомой, даже макроскопически, фиброзный компонент кажется более представленным, особенно в капсуле. Липомы чаще всего – медленно растущие опухоли [7, 8].

Этиопатогенез липом и фибролипидом до сих пор неизвестен, хотя были высказаны предположения об аномальной локализации жировой ткани плода на языке или изменении липидного метаболизма [9]. Некоторые авторы считают, что повторная легкая травма может вызвать пролиферацию жировой ткани, как предположили R. L. Kiehl, M. L. Samacho, описавшие фибролипидом под полным нижнечелюстным протезом [10–11]. Фактически из-за псевдоинфильтративных аспектов фибролипидом и стойкого прилипания к окружающим структурам гистологическое исследование этих образований является обязательным для выяснения природы новообразования. Гистопатологически большинство липом состоят из зрелых жировых клеток, очень схожих с окружающими их нормальными клетками. Отдельные клетки имеют светлую цитоплазму с плоским ядром, расположенным на периферии. Липома, как правило, хорошо отграничена и покрыта тонкой фиброзной капсулой. Из-за своих гистологических характеристик, возможных вторичных изменений, адгезии и очаговой псевдоинфильтрации окружающих тканей постановка диагноза может вызывать сомнения в дифференциальном диагнозе со злокачественными инфильтрирующими поражениями [10–13]. В литературе сообщалось о случаях опухолей языка, ошибочно принимаемых за другие заболевания. А. D'Antonio, G. Locatelli, G. Liguori, M. Adesso описали случай женщины, пораженной плеоморфной липомой языка, имитирующей липосаркому [14]. Поэтому необходимо проводить дифференциальный диагноз между различными патологиями, такими как пиогенная гранулема, лимфангиома, шваннома, дермоидная киста, эктопическая ткань щитовидной железы, опухоль малых слюнных желез, ангиомы и инфильтрирующие опухоли.

Если дифференциальный диагноз более сложен, то в дополнение к клиническим данным назначают компьютерную томографию (КТ), а также диагностическую тонкоигольную аспирационную цитологию. КТ-признаки липомы показывают овальную массу с определенными краями и неоднородную плотность (совместимую с жировой тканью).

Операции на уровне слизистой оболочки не представляют особого риска, поскольку анатомические структуры, повреждение которых может привести к серьезным осложнениям (язычная артерия, дорсальная и подъязычная артерии языка), проходят в пределах мышечного слоя. Примером хирургического вмешательства на языке является удаление небольших доброкачественных новообразований, развившихся в его поверхностных слоях. В случае расположения поражений глубоко внутри тела или корня языка пациента следует направить для лечения в отделение челюстно-лицевой хирургии, поскольку с учетом обширного кровоснабжения языка и вытекающего отсюда риска обильного интраоперационного кровотечения хирургическое вмешательство должно проводиться квалифицированными челюстно-лицевыми хирургами под общей анестезией.

Цель – провести анализ клинических случаев липом полости рта, сравнить результаты лечения с литературными данными, обозначить роль своевременной диагностики и оперативного лечения новообразований полости рта, которые могут приводить к функциональным нарушениям работы жизненно важных органов.

Материалы и методы исследования. Клинические наблюдения были размещены в региональной информационно-аналитической медицинской системе (РИАМС) «ПроМед» в Пензенской области, в которой в режиме реального времени ведется персонализированный учет пациентов, получивших медицинскую помощь. В данной системе обеспечивается доступ к актуальной информации для врачей поликлиник и стационаров.

При описании двух клинических случаев были использованы: амбулаторные карты пациентов (обращение в кабинет хирурга Городской поликлиники № 12 в марте 2022 г., кабинет челюстно-лицевого хирурга), результаты лабораторно-инструментальных методов исследования.

Результаты исследования

Клинический случай 1. Мужчина, 69 лет, без соматической патологии, обратился в клинику с жалобами на наличие образования на вентральной поверхности языка. Образование обнаружил несколько лет назад, в

течение последних двух месяцев отметил нарушение подвижности языка, изменение речи, проблемы с глотанием, периодическое поперхивание (рис. 1–2).



Рисунок 1. Липома языка
(вид сбоку)
Figure 1. Lipoma of the tongue
(side view)



Рисунок 2. Липома языка
(вид спереди)
Figure 2. Lipoma of the tongue
(front view)

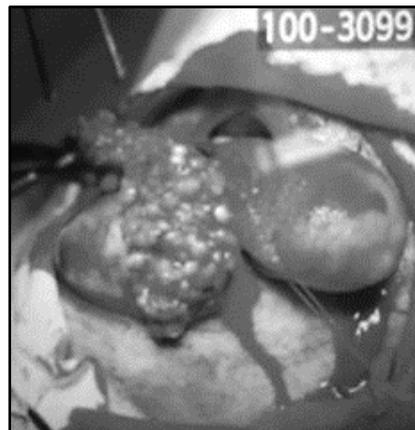


Рисунок 3. Липома языка
(техника иссечения).
Внутриротовой доступ
Figure 3. Lipoma of the tongue
(excision technique).
Intraoral access

Локальный статус: конфигурация лица у пациента не нарушена. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Открывание рта свободное. При осмотре: на боковой и вентральной поверхности языка определяется образование дольчатой структуры, безболезненное при пальпации, мягкоэластической консистенции, подвижное, с неизменной слизистой оболочкой, размерами около 40 × 50 мм. Пациенту выполнено: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, которые оказались в пределах нормальных значений. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей области языка, заключением которого стало – «липома».

После клинической и инструментальной оценки под инфильтрационной анестезией 0,5 % раствора новокаина 10,0 мл выполнено иссечение новообразования через продольные разрезы. Во время операции с помощью марлевой салфетки ассистент зафиксировал язык в нужном положении. Опухоль выщипывали тупым путем сомкнутыми ножницами Купера. При макроскопическом исследовании получена желтоватая, хорошо ограниченная мягкая ткань с дольчатой поверхностью и размерами 40 × 25 × 52 мм (рис. 3–4). При микроскопическом исследовании обнаружена хорошо очерченная узловатая масса, состоящая из зрелых адипоцитов – клеток со светлой цитоплазмой и плоским темным ядром на периферии. Патологические клетки отделяла тонкая фиброзная перегородка, образующая вокруг тонкую капсулу. Согласно гистопатологическим особенностям, был поставлен окончательный диагноз «липома вентральной поверхности языка».

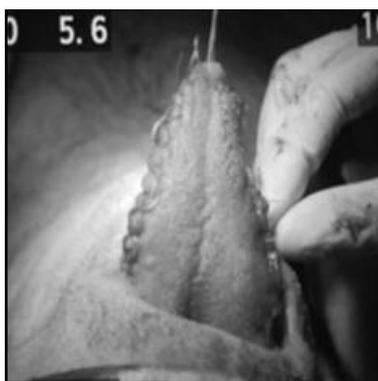


Рисунок 4. Липома языка
состояние после операции
Figure 5. Lipoma of the tongue
condition after surgery

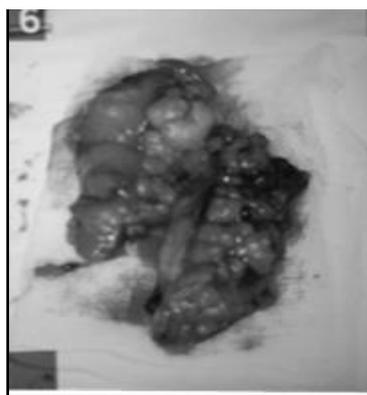


Рисунок 5. Макроскопический
вид опухоли с дольчатой
поверхностью (40 × 25 × 52 мм)
Figure 4. Macroscopic view
of a tumor with a lobed surface
(40 × 25 × 52 mm)



Рисунок 6. Липома языка.
Осмотр через 12 месяцев
после операции
Figure 6. Lipoma of the tongue.
Examination 12 months
after surgery

Послеоперационный период прошел без осложнений, лечение проводили в амбулаторных условиях, при этом функции языка были полностью восстановлены. В течение 12-месячного наблюдения после операции осложнений или рецидивов не произошло (рис. 5–6).

Клинический случай 2. Мужчина, 57 лет, обратился в поликлинику с жалобами на наличие образования на слизистой щечной области справа (рис. 7). Образование выявил несколько лет назад, в течение полугода оно увеличилось в размерах, причиняло дискомфорт при пережевывании пищи.



Рисунок 7. Липома щечной области
Figure 7. Lipoma of the buccal region



Рисунок 8. Иссечение липомы
Figure 8. Excision of the lipoma

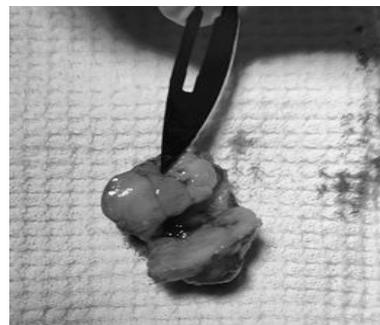


Рисунок 9. Макропрепарат
Figure 9. Macroreparation

Локальный статус: конфигурация лица у пациента не нарушена. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Открывание рта свободное. При осмотре: на слизистой боковой поверхности щечной области определяется образование дольчатой структуры, безболезненное при пальпации, мягко эластической консистенции, подвижное, с неизменной слизистой оболочкой, размерами около 17 × 31 мм. Пациенту выполнено: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, которые оказались в пределах нормальных значений. Выполнено УЗИ мягких тканей области языка, заключением которого стало «липома».

После клинической и инструментальной оценки под инфильтрационной анестезией 2 % раствора лидокаина 4,0 мл выполнено иссечение новообразования через линейный разрез. Во время операции с помощью марлевой салфетки ассистент удерживал нижнюю губу в нужном положении. Опухоль вылуцивали тупым путем. При макроскопическом исследовании (рис. 8) получена желтоватая, хорошо отграниченная мягкая ткань с дольчатой поверхностью и размерами 40 × 25 × 52 мм (рис. 9). При микроскопическом исследовании обнаружена хорошо очерченная узловатая масса, состоящая из зрелых адипоцитов. Патологические клетки отделяла тонкая фиброзная перегородка, образующая вокруг тонкую капсулу. Согласно гистопатологическим особенностям, был поставлен окончательный диагноз – «липома слизистой щёчной области слева».

Обсуждение результатов исследования. В приведённых клинических случаях в результате лечения был достигнут положительный эффект. Проанализировав отечественную и зарубежную литературу выявлено, что средний возраст пациентов с липомами полости рта был в диапазоне 30–70 лет [15]. У всех пациентов образования были удалены хирургическим путём без выявленных случаев рецидива заболеваний. Кроме ультразвукового исследования мягких тканей при необходимости дифференциальной диагностики липом от липосарком лучшим методом диагностики являлась оценка МРТ (магнитно-резонансная томография) изображений [16].

В нашем случае дооперационный диагноз был поставлен с помощью УЗИ мягких тканей слизистой оболочки и языка. После оперативного вмешательства все образования были отправлены на гистопатологическое исследование. Микроскопические образования состояли из зрелых адипоцитов, однако в литературе в 20 % случаев [1, 3–5, 11] были описаны варианты, включающие плеоморфную липому, ангиолипому, фибролипому, веретенчатую липому.

Заключение. Проведённый анализ клинических случаев липом полости рта показал, что своевременное обращение к врачу, адекватная диагностика образований, приводит к правильной постановке диагноза, и несмотря на сложность оперативного вмешательства из-за его локализации к выздоровлению пациента.

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. Fregnani E. R., Pires F. R., Falzoni R., Lopes M. A., Vargas P. A. Lipomas of the oral cavity: clinical findings, histological classification and proliferative activity of 46 cases // *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2003. Vol. 32. P. 49–53.
2. Dattilo D. J., Ige J. T., Nwana E. J. Intraoral lipoma of the tongue ad submandibular space: report of a case // *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1996. Vol. 54. P. 915–917.
3. Colella G., Biondi P., Caltabiano R., Vecchio G. M., Amico P., Magro G. Giant intramuscular lipoma of the tongue: a case report and literature review // *Cases Journal*. 2009. Vol. 22. P. 7906. doi: 10.4076/1757-1627-2-7906.
4. Manjunatha B. S., Pateel G. S., Shah V. Oral fibrolipoma-a rare histological entity: report of 3 cases and review of literature // *Journal of Dental Medicine (Tehran)*. 2010. Vol. 7. P. 226–231.
5. Furlong M. A., Fanburg-Smith J. C., Childers E. L. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004. Vol. 98. P. 441–450.
6. Dattilo D. J., Ige J. T., Nwana E. J. Intraoral lipoma of the tongue ad submandibular space: report of a case // *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1996. Vol. 54. P. 915–917.
7. Shi J., Zhang J., Ding M., Cao Q. Lip cleft, bifid tongue and fibrolipoma: a case report of rare congenital anomaly // *British International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2014. Vol. 52. P. e36–8.
8. Horton J. E. Lipoma of the tongue: report of a fibrolipoma // *Oral Surgery*. 1968. Vol. 25. P. 914–918.
9. Said-Al-Naief N., Zahurullah Fazlur R., Sciubba J. Oral spindle cell lipoma // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2001. Vol. 5. P. 207–215.
10. Kiehl R. L. Oral fibrolipoma beneath complete denture // *Journal of the American Dental Association*. 1980. Vol. 100. P. 561–562.
11. Camacho M. L., Parra Márquez O., David Peña C., Stea D. Fibrolipoma Lingual: reporte de un caso y revisión de la literature // *Revista Venezolana de Investigación Odontológica de la IADR*. 2014. Vol. 2. P. 147–155.
12. Juliassé L. E., Nonaka C. F., Pinto L. P., Freitas R. de A., Miguel M. C. Lipomas of the oral cavity: clinical and histopathologic study of 41 cases in a Brazilian population // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010. Vol. 267. P. 459–465. doi: 10.1007/s00405-009-1010-z. Epub 2009 Jun 27.
13. Manor E., Sion-Vardy N., Joshua B. Z., Bodner L. Oral lipoma: analysis of 58 new cases and review of the literature // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2011. Vol. 15. P. 257–261.
14. D’Antonio A., Locatelli G., Liguori G., Adesso M. Pleomorphic lipoma of the tongue as potential mimic of liposarcoma // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2013. Vol. 6. P. 51–53. doi: 10.4103/0974-2077.110101.
15. Manor E., Simon-Verdi N., Joshua B. Z., Bodner L. Oral lipoma: an analysis of 58 new cases and a literature review // *The Announced Diagnosis*. 2011. Vol. 15, no. 4. P. 257–261. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.01.003. Epub 2011, March 29. PMID: 21447.
16. Colella G., Biondi P., Caltabiano R., Vecchio G. M., Amico P., Magro G. Giant intramuscular lipoma of the tongue: a clinical case and a literature review // *Cases Journal*. 2009. Vol. 2. P. 7906. doi: 10.4076/1757-1627-2-7906. PMID: 19830025; PMCID: PMC3302006.

References

1. Fregnani E. R., Pires F. R., Falzoni R., Lopes M. A., Vargas P. A. Lipomas of the oral cavity: clinical findings, histological classification and proliferative activity of 46 cases. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2003; 32: 49–53.
2. Dattilo D. J., Ige J. T., Nwana E. J. Intraoral lipoma of the tongue ad submandibular space: report of a case. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1996; 54: 915–917.
3. Colella G., Biondi P., Caltabiano R., Vecchio G. M., Amico P., Magro G. Giant intramuscular lipoma of the tongue: a case report and literature review. *Cases Journal*. 2009; 22: 7906. doi: 10.4076/1757-1627-2-7906.
4. Manjunatha B. S., Pateel G. S., Shah V. Oral fibrolipoma-a rare histological entity: report of 3 cases and review of literature. *Journal of Dental Medicine (Tehran)*. 2010; 7: 226–231.
5. Furlong M. A., Fanburg-Smith J. C., Childers E. L. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004; 98: 441–450.
6. Dattilo D. J., Ige J. T., Nwana E. J. Intraoral lipoma of the tongue ad submandibular space: report of a case. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1996; 54: 915–917.
7. Shi J., Zhang J., Ding M., Cao Q. Lip cleft, bifid tongue and fibrolipoma: a case report of rare congenital anomaly. *British International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2014; 52: e36–8.
8. Horton J. E. Lipoma of the tongue: report of a fibrolipoma. *Oral Surgery*. 1968; 25: 914–918.

9. Said-Al-Naief N., Zahurullah Fazlur R., Sciubba J. Oral spindle cell lipoma. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2001; 5: 207–215.
10. Kiehl R. L. Oral fibrolipoma beneath complete denture. *Journal of the American Dental Association*. 1980; 100: 561–562.
11. Camacho M. L., Parra Márquez O., David Peña C., Stea D. Fibrolipoma Lingual: reporte de un caso y revisión de la literature. *Revista Venezolana de Investigación Odontológica de la IADR*. 2014; 2: 147–155.
12. Juliasse L. E., Nonaka C. F., Pinto L. P., Freitas R. de A., Miguel M. C. Lipomas of the oral cavity: clinical and histopathologic study of 41 cases in a Brazilian population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010; 267: 459–465. doi: 10.1007/s00405-009-1010-z. Epub 2009 Jun 27.
13. Manor E., Sion-Vardy N., Joshua B. Z., Bodner L. Oral lipoma: analysis of 58 new cases and review of the literature. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2011; 15: 257–261.
14. D'Antonio A., Locatelli G., Liguori G., Adesso M. Pleomorphic lipoma of the tongue as potential mimic of liposarcoma. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2013; 6: 51–53. doi: 10.4103/0974-2077.110101.
15. Manor E., Simon-Verdi N., Joshua B. Z., Bodner L. Oral lipoma: an analysis of 58 new cases and a literature review. *The Announced Diagnosis*. 2011; 15 (4): 257–261. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.01.003. Epub 2011, March 29. PMID: 21447.
16. Colella G., Biondi P., Caltabiano R., Vecchio G. M., Amico P., Magro G. Giant intramuscular lipoma of the tongue: a clinical case and a literature review // *Cases Journal*. 2009; 2: 7906. doi: 10.4076/1757-1627-2-7906. PMID: 19830025; PMCID: PMC3302006.

Информация об авторах

А. А. Баулин, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, доцент, профессор кафедры хирургии и эндоскопии имени профессора Н.А. Баулина, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия, e-mail: baoulin@mail.ru.

М. Н. Колин, врач-челюстно-лицевой хирург отделения гнойной хирургии, Клиническая больница № 6 имени Г. А. Захарьина, Пенза, Россия, e-mail: maxim140487@gmail.com.

Л. А. Аверьянова, заведующий приемным отделением, хирург-эндоскопист отделения ультразвуковой диагностики, Клиническая больница № 6 имени Г. А. Захарьина; аспирант, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия, e-mail: mila.averria@mail.ru.

В. А. Баулин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии и эндоскопии имени профессора Н. А. Баулина, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия, e-mail: voviku1984@mail.ru.

О. А. Баулина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии и эндоскопии имени профессора Н. А. Баулина, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия, e-mail: olga.kosenko@mail.ru.

К. В. Сараева, медицинская сестра, Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина; студентка, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, e-mail: saraeva12_98@mail.ru.

Information about the authors

A. A. Baulin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department, Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia, e-mail: baoulin@mail.ru.

M. N. Kolin, Maxillofacial Surgeon, Clinical Hospital No. 6 named after G. A. Zakharina, Penza, Russia, e-mail: maxim140487@gmail.com.

L. A. Aver'yanova, Head of the Reception Department, Endoscopist, Clinical Hospital No. 6 named after G. A. Zakharina; postgraduate student, Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia, e-mail: mila.averria@mail.ru.

V. A. Baulin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia, e-mail: voviku1984@mail.ru.

O. A. Baulina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia, e-mail: olga.kosenko@mail.ru.

K. V. Saraeva, Nurse, Clinical Hospital No. 6 named after G. A. Zakharina; student, Penza State University, Penza, Russia, e-mail: saraeva12_98@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023; одобрена после рецензирования 15.04.2024; принята к публикации 13.05.2024.

The article was submitted 12.12.2023; approved after reviewing 15.04.2024; accepted for publication 13.05.2024.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616-053.31:612.014.24

14.01.08. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-126-130

**СЛУЧАЙ РЕДКОГО ХРОМОСОМНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**

**Найля Рафаильевна Пименова¹, Оксана Вячеславовна Лебедева^{1,2},
Алтынай Адлеровна Батырова³, Станислав Ильнурович Ажкамалов¹**

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

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

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

Аннотация. Триплоидия – это редкая летальная хромосомная аномалия, характеризующаяся наличием в клетке дополнительного набора хромосом. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай рождения ребенка с полной формой триплоидии. Описаны особенности клиники, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, а также применяемые методы лечения. Ребенок родился недоношенным с признаками внутриутробной гипотрофии, дыхательной недостаточностью и множественными стигмами дизэмбриогенеза. В динамике состояние ребенка отягощалось развитием сепсиса, что впоследствии привело к летальному исходу.

Ключевые слова: новорожденный, триплоидия, клинический случай

Для цитирования: Пименова Н. Р., Лебедева О. В., Батырова А. А., Ажкамалов С. И. Случай редкого хромосомного заболевания у новорожденного ребенка // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 126–130. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-126-130.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

A CASE OF A RARE CHROMOSOMAL DISEASE IN A NEWBORN BABY

**Nailya R. Pimenova¹, Oksana V. Lebedeva^{1,2},
Altynay A. Batyrova³, Stanislav I. Azhkamalov¹**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

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

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

Abstract. Triploidy is a rare lethal chromosomal anomaly characterized by the presence of an additional set of chromosomes in the cell. The presented clinical observation demonstrates a rare case of the birth of a child with a complete form of triploidy. The features of the clinic, the data of laboratory and instrumental research methods, as well as the methods of treatment used are described. The baby was born prematurely with signs of intrauterine hypotrophy, respiratory failure and multiple stigmas of dysembryogenesis. In dynamics, the child's condition was aggravated by the development of sepsis, which subsequently led to a fatal outcome.

Keywords: newborn, triploidy, clinical case

For citation: Pimenova N. R., Lebedeva O. V., Batyrova A. A., Azhkamalov S. I. The case of a rare chromosomal disease in a newborn child. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 126–130. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-126-130. (In Russ.).

Введение. Триплоидия является редкой хромосомной патологией, которая характеризуется дополнительным гаплоидным набором хромосом, что приводит к формированию множественных грубых аномалий развития. При этом в большинстве случаев беременность заканчивается внутриутробной гибелью эмбриона и самопроизвольным выкидышем на ранних сроках. Случаи живорождения крайне редки, при этом дети имеют несовместимые с жизнью пороки развития и умирают в первые часы и дни жизни [1, 2].

Согласно данным литературы, частота встречаемости триплоидии составляет 2–3 % от зачатий. В структуре ранних выкидышей, связанных с хромосомной патологией, частота триплоидии находится на уровне 20 % [3–6].

История изучения данной патологии уходит в 1960 г., когда ученые J. A. Vöök и B. Santesson обнаружили дополнительный набор хромосом в клетках погибшего эмбриона. Случай рождения живого ребенка с триплоидией впервые описан в 1967 г. [7, 8]. Исходя из литературных данных, сегодня известно лишь о 100 случаях триплоидии у живорожденных детей [4–6, 9].

В большинстве случаев встречается полная форма триплоидии, при которой все клетки организма содержат дополнительный набор хромосом. Реже триплоидия является мозаичной, когда часть клеток имеет нормальный набор из 46 хромосом. В зависимости от происхождения выделяют отцовскую и материнскую форму триплоидии. При этом цитогенетические механизмы формирования аномалии могут быть различными и включают в себя диспермию (оплодотворение яйцеклетки двумя сперматозоидами), диандрию (оплодотворение нормальной яйцеклетки сперматозоидом с диплоидным набором хромосом) и дигинию (оплодотворение диплоидной яйцеклетки) [3, 5, 10].

Полная форма триплоидии обычно заканчивается внутриутробной гибелью эмбриона. В случаях живорождения, которые чаще встречаются при мозаичной форме заболевания, продолжительность жизни новорожденных крайне мала. Как правило, дети погибают в первые часы и дни жизни.

До настоящего времени отсутствуют достоверные данные о патогномичном симптомокомплексе триплоидии у живорожденных детей. При этом большинство авторов описывает такие проявления, как внутриутробная гипотрофия, грубые врожденные аномалии головного и спинного мозга, сердца, мочевой системы, опорно-двигательного аппарата в сочетании со стигмами дизэмбриогенеза [2, 8, 11, 12]. Согласно исследованию А. Д. Прокофьевой с соавторами, сочетание пренатальной гипоплазии с синдактилией и редкими аномалиями пальцев стоп и кистей, таких как макродактилия и камптодактилия, позволяет заподозрить триплоидию [13].

В работе M. Nassan Toufaily с соавторами приведены результаты изучения аутопсии 53 триплоидных плодов. Исследователи пришли к выводу о том, что синдактилия 3 и 4 пальцев кистей является отличительным признаком триплоидии. При этом данная фенотипическая особенность сочеталась в большинстве случаев с пороками развития сердца, почек, гидроцефалией и спинномозговыми грыжами [10].

В исследовании Е. Т. Егорской показана зависимость между генетическим происхождением триплоидии и ее клиническими проявлениями. При этом выявлено, что триплоидия отцовского происхождения сопровождается внутриутробной задержкой роста, водянкой плода, увеличением и кистозной деформацией плаценты, тогда как характерными признаками триплоидии материнского происхождения являются уменьшение размеров и истончение плаценты, недоразвитие костей черепа, микрогнатия, расщелина неба [14].

Пренатально диагноз «триплоидия» можно подтвердить при цитогенетическом исследовании клеток плода с помощью инвазивных методов, таких как амниоцентез, кордоцентез, биопсия ворсин хориона, а также методом неинвазивного тестирования, который заключается в исследовании внеклеточной ДНК плода в крови беременной женщины. После рождения диагноз подтверждается при помощи кариотипирования крови ребенка [2, 4, 6].

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных триплоидии, проблема этой патологии до настоящего момента остается весьма актуальной. Это связано, прежде всего, с трудностями пренатальной диагностики, а также с отсутствием достоверных клинических критериев, позволяющих заподозрить заболевание. Механизмы наследования триплоидии также до конца не изучены. Стандартизированная тактика ведения больных с триплоидией в случае живорождения отсутствует. Все это, безусловно, требует дальнейшего клинико-диагностического и научного поиска с целью повышения эффективности ранней диагностики и медико-генетического прогнозирования данной патологии.

Цель: на примере из практики продемонстрировать редкий случай рождения ребенка с полной формой триплоидии, показать особенности клинического течения, коморбидных состояний, возможности диагностики и исхода данной патологии у новорожденных.

Клинический случай. Ребенок У. мужского пола рожден от II беременности, II преждевременных родов на 31 неделе гестации с весом 880 г, длиной тела – 38 см, окружностью головы – 26 см, оценкой по шкале Апгар – 7/7 баллов. Первая беременность завершилась рождением здоровой доношенной девочки. На учет по данной беременности женщина встала в сроке 20 недель. Первая половина беременности протекала без особенностей, вторая половина осложнялась угрозой прерывания, маловодием, гестационным сахарным диабетом. Пренатальная ультразвуковая диагностика не проводилась в связи с поздней постановкой на учет. На 31 неделе беременности женщина поступила в акушерское отделение патологии беременности государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области Александро-Мариинской областной клинической больницы. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки острой гипоксии плода, выраженное маловодие, обвитие пуповиной, синдром задержки развития плода II–III степени, признаки сердечной недостаточности плода. От оперативного родоразрешения женщина отказалась, проведена медикаментозная индукция родов.

Состояние ребенка при рождении было расценено как тяжелое, обусловленное признаками дыхательной недостаточности. В родильном зале ребенку была оказана необходимая реанимационная помощь. Обеспечена респираторная поддержка через назальные канюли методом постоянного положительного давления в дыхательных путях. Через 20 мин. после рождения ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении в отделение состояние пациента было с отрицательной динамикой,

отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок был интубирован и переведен на аппаратную искусственную вентиляцию легких. Эндотрахеально введен сурфактант.

При осмотре отмечены признаки пренатальной задержки роста в сочетании со стигмами дизэмбриогенеза, такие как: длинные тонкие пальцы, синдактилия 2 и 3 пальцев обеих кистей, недоразвитие ушных раковин, отсутствие завитка. В неврологическом статусе наблюдалась симптоматика угнетения. Кожный покров бледно-розовый, дистальные отделы конечностей цианотичные. Отмечалось участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. В легких – ослабленное дыхание, крепитирующие хрипы в нижних отделах, частота дыхательных движений – 56 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений – 152 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивалась. Печень, селезенка не увеличены.

Проведен комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования. В гемограмме выявлены тромбоцитопения, лейкопения, в биохимическом анализе крови – непрямая гипербилирубинемия, гипогликемия, гипопроотеинемия. По данным коагулограммы отмечались признаки гипокоагуляции, что потребовало трансфузии свежезамороженной плазмы. Рентгенологически обнаружено снижение пневматизации легких. По данным нейросонограммы визуализировались перивентрикулярная ишемия, признаки порока развития головного мозга: гипоплазия червя мозжечка, агенезия мозолистого тела, подозрение на синдром Арнольда-Киари. При ультразвуковом исследовании внутренних органов обнаружены признаки дисплазии правой почки. При эхокардиографии выявлены: открытый артериальный проток с лево-правым шунтом, открытое овальное окно, трикуспидальная регургитация. По совокупности клинико-лабораторных данных был выставлен клинический диагноз: «Внутриутробная инфекция из группы TORCH. Пневмония, дыхательная недостаточность III степени. Врожденный порок развития головного мозга. Гипоплазия червя мозжечка. Агенезия мозолистого тела. Синдром Арнольда – Киари. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, синдром угнетения. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. Задержка внутриутробного развития по диспластическому типу. Недоношенность 31 неделя. Неонатальная желтуха».

Учитывая наличие врожденных аномалий и стигм дизэмбриогенеза на 6 сутки жизни было назначено исследование крови на кариотип.

С рождения ребенок получал антибактериальную, инфузионную, гемостатическую терапию, частичное парентеральное питание. Однако, несмотря на проводимое лечение, на 4 сутки жизни в состоянии ребенка отмечалась отрицательная динамика, обусловленная нарастанием тяжести дыхательной недостаточности, что послужило показанием для перевода на высокочастотную искусственную вентиляцию легких. С кардиотонической целью к лечению добавлен дофамин.

На 5 сутки жизни, по данным коагулограммы, вновь появились признаки гипокоагуляции, в гемограмме – анемия, лейкопения, тромбоцитопения тяжелой степени. Проведено повторное переливание свежезамороженной плазмы, а также трансфузия тромбоконцентрата. На 7 сутки жизни, учитывая признаки анемии тяжелой степени, провели трансфузию эритроцитарной взвеси.

Результаты обследования крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на цитомегаловирус, хламидии, герпес, токсоплазмоз – отрицательные. При бактериологическом исследовании крови обнаружен высеv эпидермального стафилококка.

На 13 сутки жизни в состоянии ребенка отмечалась отрицательная динамика, появились клинические признаки легочного кровотечения, по желудочному зонду отделялось застойное содержимое темно-зеленого цвета. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены косвенные признаки некротизирующего энтероколита. Энтеральное питание прекращено. Кардиотоническая поддержка усилена добутамином.

Несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию, состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться. На 16 сутки жизни наступил летальный исход. Посмертно был выставлен заключительный клинический диагноз: «Основной комбинированный: 1. Неонатальный сепсис: пневмония, некротизирующий энтероколит. 2. Врожденный порок развития: агенезия мозолистого тела, синдром Денди – Уокера. Хромосомные аномалии? Фон: Недоношенность 31 неделя. Осложнение: Дыхательная недостаточность III ст. Недостаточность кровообращения III ст. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания».

При аутопсийном и гистологическом исследовании подтвержден неонатальный сепсис, стадия септикопиемии: двусторонняя фибринозно-лейкоцитарная пневмония, катарально-гнойный энтероколит; реактивный гепатит, миелоз печени и селезенки; гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, перивентрикулярная энцефаломалия, порэнцефалия; признаки морфофункциональной незрелости; состоявшееся легочное кровотечение, анемия внутренних органов, отек и набухание вещества головного мозга, дистрофические изменения паренхиматозных органов; стигмы дизэмбриогенеза: высокий лоб, большие ушные раковины без завитка, длинные тонкие пальцы на конечностях.

Патологоанатомический диагноз: «Отек мозга. Сепсис новорожденного».

Результаты цитогенетического исследования крови получены после смерти новорожденного и свидетельствовали о наличии патологического кариотипа 69 XXУ, полной триплоидии.

Данный клинический случай свидетельствует о том, что триплоидия относится к группе летальных хромосомных заболеваний, даже в случае рождения живого ребенка. Наличие тяжелой пренатальной гипотрофии в сочетании с черепно-лицевой дисморфией, синдактилией второго и третьего пальцев, инструментальными признаками аномалий головного мозга и почек позволили клиницистам прижизненно заподозрить хромосомную

патологию. Вместе с тем диагноз внутриутробной инфекции также был выставлен объективно на основании признаков TORCH-комплекса, включавшего в себя низкую массу тела при рождении, желтуху, прогрессирующую тромбоцитопению, геморрагический синдром, изменения в головном мозге при инструментальном обследовании. Однако при исследовании крови методом ПЦР на наиболее значимые возбудители внутриутробных инфекций результаты были отрицательными. При нейросонографическом обследовании были обнаружены структурные изменения, послужившие основанием для подозрения на аномалию развития центральной нервной системы, однако патологоанатомически этот диагноз подтвержден не был. Эту ситуацию можно объяснить тем, что выявленные при прижизненном обследовании изменения на нейросонограмме были связаны с тяжелым ишемическим поражением головного мозга с исходом в порэнцефалию. В динамике состояние ребенка прогрессивно ухудшалось за счет развития неонатального сепсиса. Вероятно, реализацию тяжелого инфекционного процесса можно считать закономерным осложнением и/или коморбидным состоянием, а также одной из причин летального исхода у новорожденных с данной патологией. Это еще раз доказывает наличие так называемых клинических «масок» у трудно диагностируемых генетических и врожденных заболеваний.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай рождения живого ребенка с полной формой триплоидии, который прожил 16 дней. При этом ребенок родился недоношенным с признаками пренатальной гипотрофии, дыхательной недостаточностью и множественными стигмами дизэмбриогенеза. Состояние отягощалось развитием сепсиса, тяжелыми нарушениями гомеостаза, что впоследствии привело к летальному исходу. Данная патология требует дальнейшего изучения с целью выявления критериев ранней пренатальной диагностики для определения оптимальной медицинской тактики.

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. Kolarski M., Ahmetovic B., Beres M., Topic R., Nikic V., Kavacan I., Sabic S. Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis of Triploidy During the Second Trimester of Pregnancy // *Medical Archives*. 2007. Vol. 71, no. 2. P. 144–147. doi: 10.5455/medarh.2017.71.144-147.
2. Лазюк Г. И. Тератология человека. Москва: Медицина, 1991. 479 с.
3. Wick J. B., Johnson K. J., O'Brien J., Wick M. J. Second-trimester diagnosis of triploidy: A series of four cases // *American Journal of Perinatology Reports*. 2013. Vol. 3, no. 1. P. 37–40. doi: 10.1055/s-0032-1331378.
4. Cingiloglu P., Yeung T., Sekar R. Twin pregnancy with triploidy and co-existing live twin progressing to viability: Case study and literature review // *Obstetrics and Gynecology International Journal*. 2018. Vol. 9, no. 4. P. 247–249. doi: 10.15406/ogij.2018.09.00341.
5. Holman J. L., McGowan M. E. B. Multiple Fetal Anomalies: A Case of Complete Triploidy // *Journal of Neonatology and Clinical Pediatrics*. 2020. Vol. 7, no. 1. P. 1–3. doi: 10.24966/NCP-878X/100045.
6. Егорская Е. Т. Клинический случай триплоидии у ребенка раннего возраста // *Генетика в системе медицинских наук*. Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2021. С. 104–107.
7. Speicher M. R., Motulsky A. G., Antonarakis S. E. *Vogel and Motulsky's Human Genetics*. Heidelberg: Springer, 2009. 981 p. doi: 10.1007/978-3-540-37654-5.
8. Vogel F., Motulsky A. G. *Human Genetics*. Heidelberg: Springer, 1997. 851 p. doi: 10.1007/978-3-662-03356-2.
9. Хлевная Л. А., Мазурик Н. В., Митусова Л. И., Моргунова Р. В. Синдром триплоидии как частный случай заболеваний геномного имприната // *Пренатальная диагностика*. 2015. Т. 14, № 2. С. 148–156.
10. Toufaily M. H., Roberts D. J., Westgate M. N., Holmes L. B. Triploidy: Variation of Phenotype // *American Journal of Clinical Pathology*. 2016. Vol. 145, no. 1. P. 86–95. doi: 10.1093/ajcp/aqv012.
11. Кудрявцева Е. В., Ковалев В. В., Баранов И. И., Канивец И. В., Киевская Ю. К., Коростелев С. А., Потапов Н. Н. Роль хромосомных aberrаций эмбриона в генезе привычного и спорадического невынашивания беременности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021. Т. 20, № 1. С. 34–39. doi: 10.20953/1726-1678-2021-1-34-39.
12. Шилова Н. Д. Совершенствование подходов к диагностике хромосомных аномалий в рамках персонализированной медицины: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2016. 291 с.

13. Прокофьева А. Д., Василькова И. В., Лязина Л. В. Триплоидия: взгляд клинициста // Медицинская генетика. 2015. Т. 14, № 11. С. 29–35. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2015-11-29-35.
14. Егорская Е. Т. Клинические проявления и генетические механизмы развития триплоидии // Генетика в системе медицинских наук. Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2021. С. 107–109.

References

1. Kolarski M., Ahmetovic B., Beres M., Topic R., Nikic V., Kavecian I., Sabic S. Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis of Triploidy During the Second Trimester of Pregnancy. *Medical Archives*. 2007; 71 (2): 144–147. doi: 10.5455/medarh.2017.71.144-147.
2. Lazyuk G. I. *Human Teratology*. Moscow: Meditsina; 1991. 479 p. (In Russ.).
3. Wick J. B., Johnson K. J., O'Brien J., Wick M. J. Second-trimester diagnosis of triploidy: A series of four cases. *American Journal of Perinatology Reports*. 2013; 3 (1): 37–40. doi: 10.1055/s-0032-1331378.
4. Cingiloglu P., Yeung T., Sekar R. Twin pregnancy with triploidy and co-existing live twin progressing to viability: Case study and literature review. *Obstetrics and Gynecology International Journal*. 2018; 9 (4): 247–249. doi: 10.15406/ogij.2018.09.00341.
5. Holman J. L., McGowan M. E. B. Multiple Fetal Anomalies: A Case of Complete Triploidy. *Journal of Neonatology and Clinical Pediatrics*. 2020; 7 (1): 1–3. doi: 10.24966/NCP-878X/100045.
6. Egorskaya E. T. Clinical case of triploidy in a young child. *Genetika v sisteme meditsinskikh nauk = Genetics in the System of Medical Sciences*. Nizhny Novgorod: Volga Region Research Medical University; 2021: 278–286. (In Russ.).
7. Speicher M. R., Motulsky A. G., Antonarakis S. E. *Vogel and Motulsky's Human Genetics*. Heidelberg: Springer; 2009. 981 p. doi: 10.1007/978-3-540-37654-5.
8. Vogel F., Motulsky A. G. *Human Genetics*. Heidelberg: Springer; 1997. 851 p. doi: 10.1007/978-3-662-03356-2.
9. Khlevnaya L. A., Mazurik N. V., Mitusova L. I., Morgunova R. V. Triploidy syndrome as a special case of genomic imprinting diseases. *Prenatal'naya diagnostika = Prenatal diagnosis*. 2015; 14 (2): 148–156. (In Russ.).
10. Toufaily M. H., Roberts D. J., Westgate M. N., Holmes L. B. Triploidy: Variation of Phenotype. *American Journal of Clinical Pathology*. 2016; 145 (1): 86–95. doi: 10.1093/ajcp/aqv012.
11. Kudryavtseva E. V., Kovalev V. V., Baranov I. I., Kanivets I. V., Kievskaya Yu. K., Korostelev S. A., Potapov N. N. The role of chromosomal aberrations of the embryo in the genesis of habitual and sporadic miscarriage. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021; 20 (1): 34–39. doi: 10.20953/1726-1678-2021-1-34-39. (In Russ.).
12. Shilova N. D. Improving approaches to the diagnosis of chromosomal abnormalities in the framework of personalized medicine. *Dissertation of the Dr. Sci. (Med.)*. Moscow; 2016: 291 p. (In Russ.).
13. Prokof'eva A. D., Vasil'kova I. V., Lyazina L. V. Triploidy: a clinician's view. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2015; 14 (11): 29–35. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2015-11-29-35. (In Russ.).
14. Egorskaya E. T. Clinical manifestations and genetic mechanisms of triploidy development. *Genetika v sisteme meditsinskikh nauk = Genetics in the System of Medical Sciences*. Nizhny Novgorod: Volga Region Research Medical University; 2021: 107–109. (In Russ.).

Информация об авторах

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

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

А. А. Батырова, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2, Областной перинатальный центр Александрo-Мариинской больницы, Астрахань, Россия, e-mail: amokb@astrobl.ru.

С. И. Азхкамалов, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: stasdok@gmail.com.

Information about the authors

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

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

A. A. Batyrova, anesthesiologist-resuscitator, Regional Perinatal Center of the Alexander-Mariinsky Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: amokb@astrobl.ru

S. I. Azhkamalov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: stasdok@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 29.09.2023; одобрена после рецензирования 17.01.2024; принята к публикации 05.02.2024.

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),

The article was submitted 29.09.2023; approved after reviewing 17.01.2024; accepted for publication 05.02.2024.

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 разделения 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 среднеквадратическое 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. Москва: 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. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б.; 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. Москва: 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; 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 Dr. Sci. (Med.). 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 B. 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 indention 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 11pt; no full stop after the title);
- 3) full name of the author (s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);
- 4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 118 of February 24, 2021):

1.5.11. Microbiology (medical sciences),

3.1.4. Obstetrics and gynecology (medical sciences),

3.1.18. Internal diseases (medical sciences),

3.1.20. Cardiology (medical sciences),

3.1.21. Pediatrics (medical sciences),

3.1.22. Infectious diseases (medical sciences),

3.1.26. Phthisiology (medical sciences),

3.1.9. Surgery (medical science),

3.1.28. Hematology and blood transfusion (medical sciences),

3.1.29. Pulmonology (medical sciences),

3.1.30. Gastroenterology and Dietetics (medical sciences),

3.3.1. Human anatomy (medical sciences),

3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),

3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences),

3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),

3.1.33. Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **Keywords** (8–10) (font size of 11 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5–10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3–5 pages, including tables, figures, and a list of references (10–15 sources – for original articles and 20–30 – for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in “**Materials and methods**”:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;
- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t -Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. **In studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In “**Results and their discussion**” present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: *the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using "Microsoft Graph", numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by "**References**" (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016. 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93-113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine* [serial online]. January–February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany) : Peter Lang; 2004. 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Dr. Sci. (Med.). 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. Patent RF, no. 2387374. 2010. The way of definition of man's biological age and senility speed. (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 журнал

2024

ТОМ 19

№ 2

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – А. Р. Умерова
Начальник редакционно - издательского отдела – Е. Н. Бирюкова
Литературное редактирование – И. В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – С. Н. Лычагина
Дата выхода – 15.07.2024

Уч.-изд. л. 16,2.
Заказ № 5528
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