

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 20
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2025

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

First published 2006

VOLUME 20
№ 1

ASTRAKHAN – 2025

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2025 **Том 20** **№ 1**

Редакционная коллегия

Председатель

С. В. ПОРОЙСКИЙ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

Заместитель председателя

М. А. САМОТРУЕВА – 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)
О. А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
В. Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)
В. В. ВАСИЛЬКОВА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)
А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)
А. П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)
И. 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)
А. В. ДИКРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Донецк)
Ю. Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
В. В. ЗАВОНОВСКИЙ – 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)
О. В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
М. Х. САЙФУЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)
С. П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)
Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. Л. ТЕПЛАЯ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)
И. Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)
А. 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, 2025. 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

2025

Volume 20

№ 1

Editorial Board

Chairman

S. V. POROYSKIY – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M. A. SAMOTRUEVA – 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)
O. A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V. SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)
V. V. VASILKOVA – Doctor 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)
O. V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M. KH. SAYFULIN – 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, 2025. Site <http://www.astmedj.ru>

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Ю. В. Червинец, Э. В. Степанова, В. М. Червинец, В. С. Беляев, А. О. Щукина, А. С. Погосян</i> Необходимость применения пробиотиков в схеме лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	6
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>О. В. Базаева, Т. А. Эсаулова, А. Р. Умерова, Е. Н. Зязина</i> Диагностика эндогенной интоксикации у имеющих патологию печени работников крупного газоперерабатывающего производства	16
---	----

<i>Ю. В. Захарова, Т. С. Куприенко, Л. Ю. Отдушкина</i> Устойчивость стафилококковой биоты медицинских сотрудников многопрофильного стационара к бактериофагам	25
--	----

<i>Н. А. Мосягина, В. И. Лузин</i> Прочностные характеристики большеберцовой кости у крыс с сахарным диабетом 2 типа и повторным переломом большеберцовой кости и коррекция выявленных изменений под влиянием системного и местного действия кальция	33
--	----

<i>А. И. Нагаев, Е. А. Шергина, Н. Л. Карпина</i> Возможности электрокардиограммы в 12 общепринятых отведениях для ранней диагностики электрической нестабильности миокарда у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и гипертонической болезнью	40
--	----

<i>А. О. Сафонова, Ю. А. Дударева, А. Ю. Галкина</i> Влияние функционального состояния щитовидной железы при йододефицитных заболеваниях на течение беременности	53
--	----

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Д. А. Безрукова, Д. Д. Безрукова</i> Девять лет жизни ребенка с инородным телом в нижней доле левого легкого	62
--	----

<i>Л. А. Бирюкова, О. В. Петрова</i> Клинический пример хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у молодой женщины	68
---	----

<i>В. В. Кутуков, М. А. Газиев, Я. А. Якименко, Н. П. Лемешев, А. Х. Букенбаев, К. С. Петров</i> Клинический случай ведения больного с гастрорезофагеальным раком	76
--	----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	83
--	-----------

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

*J. V. Chervinets, E. V. Stepanova, V. M. Chervinets,
V. S. Belyaev, A. O. Schukina, A. S. Pogosjan*

The need for probiotics the using in the treatment of patients
with cardiovascular diseases.....6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

O. V. Bazaeva, T. A. Esaulova, A. R. Umerova, E. N. Zyazina

Diagnostics of endogenous intoxication in workers
of a large gas processing plant with liver pathology16

Yu. V. Zakharova, T. S. Kuprienko, L. Y. Otdushkina

Resistance of staphylococcal biota of medical staff
of a multidisciplinary hospital to bacteriophages25

N. A. Mosyagina, V. I. Luzin

Strength features in diabetic rats after repeated fracture
of the tibia and treatment of alterations
by means systemic and local calcium sources33

A. I. Nagaev, E. A. Shergina, N. L. Karpina

The possibilities of a conventional 12-lead ECG for early diagnosis
of myocardial electrical instability in pulmonary TB patients
with concomitant diabetes mellitus or hypertension40

A. O. Safonova, Yu. A. Dudareva, A. Yu. Galkina

The influence of the functional state of the thyroid gland
in iodine deficiency diseases on the course of pregnancy53

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

D. A. Bezrukova, D. D. Bezrukova

Nine years of life of a child with a foreign body in the lower lobe of the left lung62

L. A. Biryukova, O. V. Petrova

A clinical example of chronic thromboembolic
pulmonary hypertension in a young woman.....68

*V. V. Kutukov, M. A. Gaziev, Ya. A. Yakimenko,
N. P. Lemeshev, A. Kh. Bukenbaev, K. S. Petrov*

Mesenchymal tumors of the mediastinum: analysis of the clinical case76

RULES FOR THE AUTHORS88

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.1-08:616.34-008.87-085.33:579.864

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-6-15>

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Юлия Вячеславовна Червинец, Эмма Валерьевна Степанова,
Вячеслав Михайлович Червинец, Всеволод Станиславович Беляев,
Александра Олеговна Щукина, Альберт Самвелович Погосян**
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Аннотация. В представленном обзоре литературы показана важность включения пробиотических препаратов в схему лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проанализированы актуальные источники литературы с использованием баз данных PubMed, Science direct, Elibrary, Google scholar. Потенциальных механизмов воздействия пробиотиков на сердечно-сосудистую систему может быть много: синтез короткоцепочечных жирных кислот, уменьшение эндотоксинемии в крови, регуляция свертывающей системы крови, уменьшение синтеза триметил-N-оксид и т. д. Существует достаточное количество и экспериментальных, и клинических исследований, которые подтверждают эффективность применения пробиотических препаратов у пациентов с кардиальной патологией. Важной задачей врача-кардиолога является выбор пробиотического препарата, его клинически эффективной дозировки, продолжительности лечения и возможности сочетания с привычной кардиологической терапией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, пробиотики, ось «кишечник – сердце»

Для цитирования: Червинец Ю. В., Степанова Э. В., Червинец В. М., Беляев В. С., Щукина А. О., Погосян А. С. Необходимость применения пробиотиков в схеме лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 6–15. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-6-15>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE NEED FOR PROBIOTICS THE USING IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

**Julija V. Chervinets, Emma V. Stepanova, Vyacheslav M. Chervinets, Vsevolod S. Belyaev,
Aleksandra O. Schukina, Al'bert S. Pogosjan**
Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. This literature review shows the importance of including probiotic drugs in the treatment of patients with cardiovascular diseases. Current literature sources were analyzed using the PubMed, Science direct, Elibrary, and Google scholar databases. There are a lot of potential mechanisms of the probiotics effect on the cardiovascular system: synthesis of SCFAs, reduction of endotoxinemia in the blood, regulation of the blood coagulation system, reduction of TMAO synthesis, etc. There are many studies experimental (with laboratory animals) and clinical, that prove pathogenetically and clinically the effectiveness of the probiotic drugs using in patients with cardiac pathology. An important task for a cardiologist is the choice of a probiotic drug, its clinically effective dosage, duration of treatment, and the possibility of combination with conventional cardiac therapy

Key words: cardiovascular disease, probiotics, gut-heart axis

For citation: Chervinets J. V., Stepanova E. V., Chervinets V. M., Belyaev V. S., Schukina A. O., Pogosjan A. S. The need for probiotics the using in the treatment of patients with cardiovascular diseases. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 6–15. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-6-15> (In Russ.).

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) уже 20 лет являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. С 2000 г. число летальных исходов, вызванных ССЗ, возросло более чем на 2 млн и в 2019 г. достигло почти 9 млн [1]. На долю болезней сердца сегодня приходится 16 % всех случаев смерти в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 75 % случаев смерти от ССЗ происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. В России распространенность инфаркта миокарда (ИМ) среди населения составляет 2,9 %; 5,2 % среди мужчин и 1,5 % среди женщин, увеличиваясь с возрастом [1]. По оценкам некоторых исследователей, в 2020 г. от ССЗ во всем мире умерло 19,05 млн человек, что на 18,71 % больше, чем в 2010 г. [2].

В 2014 г. в России заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) составила 7 651,4 тыс. человек, из них впервые в жизни диагноз ИБС был выставлен 984,3 тыс. человек, а распространенность ИМ среди населения возрастной группы 35–64 лет выше у мужчин по сравнению с женщинами и увеличивается с возрастом у лиц обоего пола (от 0,8 до 10,1 % у мужчин и от 0,2 до 2,9 % у женщин) и составляет в среднем 5,2 и 1,5 %, соответственно [1, 2].

Среди факторов риска ССЗ весомое место занимают гипертония, сахарный диабет, хронические заболевания почек, неправильная гигиена сна, вредные привычки (употребление алкоголя, табакокурение), неправильная диета и т. д. Ведется поиск новых подходов в профилактике уже известных факторов риска, а также изучение совершенно иных факторов риска. В настоящее время многие исследователи обращают внимание на микробиоту кишечника как весомый предиктор сердечно-сосудистой патологии. Предполагается, что посредством воздействия на микробиоту кишечника мы сможем снизить риск развития ССЗ. К вмешательствам, направленным на это, относятся: антибиотикотерапия, пробиотическая терапия, трансплантация фекальной микробиоты и т. д. Пробиотические препараты имеют достаточно перспективный терапевтический потенциал за счет воздействия на микробиоту кишечника и реализации многих функций, в том числе противовоспалительной, метаболической, колонизационной резистентности и т. д. [3].

Роль микробиоты кишечника в развитии заболеваний ССЗ может реализовываться вследствие определенной взаимосвязи между биотопами, описываемой как ось «кишечник – сердце». Описано достаточно большое количество механизмов, посредством которых микробиота кишечника может влиять на ССЗ: синтез различных метаболитов (триметил-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)), эндотоксины и т. д. [4].

ТМАО. Считается, что кишечная микробиота метаболизирует L-карнитин и фосфатидилхолин, холин и холинсодержащие вещества в триметиламин, который в печени превращается в ТМАО. Наиболее активно данный метаболизм осуществляется представителями типов *Firmicutes*, *Proteobacteria* и различными видами: *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri* и *Edwardsiella tarda* [5]. ТМАО считается проатерогенным метаболитом микробиоты, так как стимулирует поглощение макрофагами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) посредством усиления экспрессии скавенджер рецепторов CD36 и SR-A1 в макрофагах интимы и накопления их в пенистых клетках. Помимо этого, ТМАО вызывают синтез провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-6, обуславливая воспаление интимы сосудов в области развития бляшки. ТМАО ингибирует эндотелиальные клетки-предшественницы, а также усиливают оксидативный стресс в клетках эндотелия за счет образования активных форм кислорода, приводя к эндотелиальной дисфункции, что проявляется положительной корреляцией ТМАО и асимметричного диметиларгинина (АДМА) – маркера дисфункции эндотелия [6]. Более того, в печени ТМАО могут преобразовываться в молекулу межклеточной адгезии-1 (англ. inter cellular adhesion molecule-1 – ICAM-1) и протромботический фактор фон Виллебранда, тем самым усиливая гиперкоагуляцию крови. Возникает также гиперактивация тромбоцитов из-за усиления ТМАО внутриклеточных концентраций Ca^{2+} , что способствует усилению их агрегации [7].

Эндотоксин. Эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) является одним из основных антигенов грамотрицательных микроорганизмов. Он состоит из консервативной части: липида А, олигосахарида с внутренним и внешним ядром и О-полисахарида. Его проникновение в кровоток возможно благодаря взаимодействию с эпителиальными клетками, что может приводить к перемещению ЛПС в большой круг кровообращения посредством параклеточного транспорта. ЛПС активирует ядерный фактор каппа-бета (NF- κ B) и продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6, IL-8 и IL-1). Многие из этих цитокинов, в частности ФНО- α и ИФН- γ , воздействуют на плотные контакты энтероцитов, уменьшают синтез белков зонулина (ZO-1) и окклюдина, которые эти контакты образуют, что приводит к увеличению их проницаемости. Возникает метаболическая эндотоксинемия [8]. Предполагается,

что эндотоксинемия играет весомую роль в развитии атеросклероза. ЛПС проникают в атеросклеротическую бляшку или в составе ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) или при переносе с липопротеина высокой плотности (ЛПВП) в состав ЛПНП. Затем ЛПС активизирует провоспалительный каскад в бляшке через TLR4 (Toll-like receptor 4 – с англ. Толл-подобный рецептор 4) с дальнейшим увеличением продукции IL-8 и ФНО. Происходит также усиление окисления ЛПНП за счет образования реактивных форм кислорода [9]. Экспериментально доказано, что эндотоксинемия приводит к повышению синтеза в атеросклеротической бляшке макрофагами и моноцитами лейкотриена 4, что вызывает увеличение в ней нейтрофилов. Инфильтрация нейтрофилами вызывает коллапс внутри бляшки и, соответственно, ее нестабильность [10].

КЦЖК. Считается, что КЦЖК через рецепторы GPR43 и GPR41 стимулируют синтез соответственно глюкагоно-подобного пептида-1 (GLP-1), который снижает толерантность к инсулину, и пептида YY (PYY), который участвует в синтезе анорексигенного гормона, стимулирующего липогенез в печени. Эти факторы способствуют снижению риска развития ожирения [11]. Еще одним механизмом развития ожирения считается ингибирование фермента аденозинмонофосфаткиназы (АМРК), который участвует в окислении жирных кислот. Недостаток данного фермента приводит к повышению синтеза холестерина и триацилглицеролов [12]. Также КЦЖК благодаря рецепторам, связанным с G-белками, в частности GPR41, могут регулировать секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом почек, а также при стимуляции эндотелия вызывать КЦЖК-опосредованную вазодилатацию, что предотвращает развитие систолической гипертензии [13]. В исследовании Yu Hui et al. у мышей с индуцированной *in vivo* гипертензией происходило уменьшение КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов, снижение содержания ацетата в крови [14]. Ацетат активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу, что приводит к уменьшению активности NADPH-оксидазы. Повышенный уровень NADPH-оксидазы повреждает эндотелий и способствует эндотелиальной дисфункции [14].

В нашем обзоре уже была подчеркнута протективная роль КЦЖК в патогенезе ССЗ, что находит отражение в изменениях кишечной микробиоты у пациентов с ССЗ при данной патологии. По данным T. Kamo et al., у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) происходит дисбиоз микробиоты кишечника с уменьшением родов *Clostridium* и *Dorea*, в частности *Eubacterium rectale* и *Dorea longicatena*, по сравнению со здоровыми людьми [15]. У пожилых пациентов в кишечной микробиоте с СН по сравнению с молодыми людьми с таким же заболеванием происходит снижение видов *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium clostridioforme* при увеличении *L. salivarius* и представителей *Lactobacillus spp.* То есть у пациентов с СН выявлено уменьшение бутират-продуцирующих таксонов при увеличении лактат-продуцирующ лактобацилл [15]. В другом исследовании у пациентов с СН в микробиоте кишечника происходило уменьшение представителей рода *Faecalibacterium*, которые являются активными продуцентами бутирата из бутирил-КоА и из ацетата, а также увеличивалось обилие представителей рода *Escherichia* – условно-патогенных представителей микробиоты кишечника, которые имеют в своей структуре липополисахарид, и родов *Enterococcus* (продуцент молочной кислоты) и *Klebsiella*. Самым примечательным изменением стало снижение численности представителей семейства *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, являющихся активными продуцентами КЦЖК [16].

По данным Y. Han et al. [17], у пациентов с острым ИМ в микробиоте кишечника реже встречались представители родов *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Tyzzera*, семейства *Ruminococcaceae*, но зафиксированы более высокие уровни *Lysinibacillus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Phascolarctobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Klebsiella spp.* и *Akkermansia spp.* Уменьшение рода *Eubacterium* положительно коррелировало с повышенным уровнем тропонина у пациентов с острым ИМ, а увеличение содержание в биотопе кишечника рода *Veillonella* отрицательно коррелировало с уровнем тропонина. *Clostridium innocuum* положительно коррелировал с уровнями натрий диуретического фактора, тогда как содержание родов *Weissella* и *Veillonella* отрицательно коррелировало с уровнями данного вещества [17].

Экспериментальные исследования пробиотических препаратов на животных. В последние годы, в связи с информацией о важности взаимодействия в рамках оси «кишечник – сердце», многие исследователи рассматривают вопрос о применении пробиотических препаратов для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. На данный момент этот подход находит отражение в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Так, J. Sadeghzadeh et al. применили на крысах пробиотические штаммы *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactobacillus acidophilus* до индукции ИМ [18]. После индукции инфаркта в пробиотической группе по сравнению с контрольной уменьшены уровни фактора некроза опухоли-α

(ФНО- α) и малонового альдегида (показатель окислительного стресса) в тканях миокарда. Также гистологически в пробиотической группе выявлен меньший объем участков воспаления, отека и мионекроза. Такие клинические показатели, как максимальная скорость снижения давления в левом желудочке, конечно-диастолическое давление в левом желудочке были меньше в группе, предварительно принимавшей пробиотики [18].

Y. Borshchev et al. изучали у крыс синдром системного воспалительного ответа (ССВО) путем индукции ожирения, воспаления толстого кишечника и антибиотик-ассоциированного дисбиоза [19]. Данное состояние по сравнению с контролем характеризовалось увеличением частоты встречаемости ИМ, зоны мионекроза, увеличением уровня лимфоцитов и тромбоцитов, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), различных провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-1 α , IL-2, MCP-1, IL-6) в крови. Применение после ССВО пробиотиков на основе *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium animalis* (BB-12), *Saccharomyces boulardii* (SB), *Enterococcus faecium* (EF), которые давались крысам разных групп, уменьшило уровни цитокинов в крови во всех группах. В группе смеси лактобацилл и бифидобактерий был меньше размер очага инфаркта, чего не наблюдалось в группах SB и EF. Уровень ЛДГ был уменьшен только в группе SB по сравнению с группой ССВО. Уровень мочевой кислоты снижался во всех пробиотических группах [19].

В исследовании X. Gan et al. [20] после индукции ИМ у мышей добавляли в их рацион в течение 6 недель пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* (LR) в виде растворенной в молоке суспензии. Индукция инфаркта у крыс вызвана наложением лигатуры на коронарную артерию. Добавление пробиотика по сравнению с контролем уменьшило гипертрофию левого желудочка, что подтвердилось снижением уровня экспрессии гена натрий диуретического фактора, который является маркером гипертрофии [20]. Также в пробиотической группе улучшились гемодинамические показатели: произошло уменьшение систолического и диастолического артериального давления. Нормализовались эхокардиографические показатели: диаметр левого желудочка в систолу и диастолу, а также фракция выброса. В плазме крови мышей, получавших пробиотики LR, улучшилось соотношение адипокинов лептин / адипонектин, которые играют важную роль в обмене липидов и возникновении метаболического синдрома [20].

Многие ученые стараются исследовать и применять штаммы, для которых характерна продукция КЦЖК [21]. Так, фекальная трансплантация пробиотической смеси *Bifidobacterium pseudolongum* и *Clostridium butyricum* способствовала уменьшению экспрессии Col1 (коллагена 1 типа) и ФНО- β в тканях сердца у мышей с операцией поперечного сужения аорты, вызвавшей фиброз. Кроме того, происходило увеличение фракции выброса и массы левого желудочка по данным ультразвукового исследования. Исследователи предполагают, что данные эффекты пробиотика связаны с продукцией бутирата, который при введении мышам в чистом виде вызывал схожие с пробиотиком эффекты [21].

Клинические исследования пробиотических препаратов.

Бифидосодержащие пробиотики. В клиническом слепом рандомизированном исследовании (РКИ) Sun W. et al. [22] пациенты с ИБС в качестве дополнения к лечению аторвастатином и метопрололом принимали *Bifidobacterium lactis*. На 180 день по сравнению с плацебо-группой в сыворотке пациентов, использующих пробиотические штаммы, уровни IL-6 и ЛПНП были ниже. Уровни кардиопатологических метаболитов кишечной микробиоты ТМА и ТМАО в сыворотке были значительно выше в группе плацебо. Баллы по шкале Сиэтлского опросника для стенокардии (на англ. Seattle Angina Questionnaire, SAQ (J. A. Spertus et al.)) были выше в группе пациентов, принимавших пробиотики. Данный опросник отражает качество жизни пациентов со стенокардией и имеет прямую зависимость (чем выше балл, тем выше качество жизни) [22]. В исследовании H. Meng et al. прием пробиотического препарата, содержащего *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, в виде йогуртовой смеси у здоровых людей снижал экспрессию TLR-2 на CD14+ лимфоцитах, выделенных из крови человека, а также продукцию ФНО- α мононуклеарными клетками периферической крови [23].

Лактосодержащие пробиотики. Пероральный прием пробиотиков на основе *Lactobacillus rhamnosus* в капсулах в дополнение к низкокалорийной диете у пациентов с ИБС по сравнению с плацебо привел к уменьшению концентраций ЛПС и провоспалительного цитокина IL-1-бета в сыворотке. В обеих группах происходило снижение веса. У людей с потерей веса более 2,5 кг был зафиксирован меньший уровень глюкозы натощак, уровень депрессии по опроснику Бека (A. T. Beck et al.) и уровень С-реактивного белка [24]. J. Khongrum et al. [28] по результатам рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) оценили роль пероральных пробиотиков как положительную и вспомогательную при лечении людей с гиперхолестеринемией [28]. В группе пациентов с гиперхолестеринемией, принимавших пробиотический препарат *Lactobacillus paracasei* (LP) TISTR 2593,

по сравнению с контролем происходило уменьшение в сыворотке проатерогенных – ЛПНП, малонового альдегида, который является маркером окислительного стресса, а также ключевого провоспалительного метаболита ФНО- α . При этом зафиксировано увеличение в сыворотке концентраций адипонектина, играющего важную роль в метаболизме глюкозы и липидов. Как правило, его дефицит ассоциирован с развитием резистентности к инсулину. Также в плазме у пациентов, принимавших LP, обнаружено увеличение концентрации аполипопротеина E (ApoE) – метаболита, регулирующего клиренс ЛПОНП и ЛПНП в плазме крови. Считается, что цитокины IFN- γ и ФНО- α способствуют снижению концентрации ApoE и, соответственно, развитию атеросклероза [28].

У мужчин с ИБС пробиотическая добавка *Lactobacillus plantarum* 299v, принимаемая в течение 6 недель 1 раз в день, способствовала уменьшению циркуляции провоспалительных цитокинов IL-8, IL-12 и лептина, который увеличен в плазме у пациентов с ожирением [26]. При этом концентрации ТМАО в плазме не изменялись, что приводит исследователей к выводу о том, что антиишемический эффект пробиотиков имеет другой механизм. Что касается уровней КЦЖК в плазме, то концентрация пропионата при приеме пробиотика увеличилась при снижении концентрации ацетата. Наиболее важным результатом стала выявленная по результатам ультразвукового исследования эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии после курса *Lactobacillus plantarum*, что говорит о положительном влиянии приема пробиотика на функцию эндотелия [26]. A. Costabile et al. [29] исследовали пациентов с легкой гиперхолестеринемией, применяющих пробиотические штаммы *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 с усиленной экспрессией гидролазы желчных солей. В результате двойного слепого РКИ пациенты, принимавшие пробиотик, имели более низкий уровень ЛПНП, триацилглицеролов в сыворотке при повышении концентраций ЛПВП. Клинически в экспериментальной группе было зафиксировано снижение систолического артериального давления [29].

Комбинированные пробиотики. S. Sabico et al. исследовали пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях 6-месячного приема комбинированных пробиотиков, содержащих несколько штаммов *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* В пробиотической группе по сравнению с плацебо – группой происходило уменьшение индекса массы тела, систолического и диастолического АД, уровня триглицеридов, общего холестерина и соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП, уровня эндотоксина, ФНО- α , IL-6 и С-реактивного белка. При этом в группе плацебо через 6 месяцев, наоборот, произошло увеличение ЛПС, отсутствовали изменения в концентрациях, указанных провоспалительных цитокинов [25].

R. Trotter et al. [27] исследовали в РКИ пробиотическую добавку *Bacillus subtilis* DE111 по сравнению с пробиотиком *Bifidobacterium lactis* и смесью *Bifidobacterium lactis* и *E. coli* бактериофага. Существенной разницы в изменении АД и индексе аугментации аорты не было выявлено между группами, но при этом в группе *Bacillus subtilis* DE111 зафиксировано значимое повышение индекса реактивной гиперемии, который показывает величину реперфузии сосудов после ишемии конечности. Также в этой группе по сравнению с плацебо и группами *B. lactis* уменьшился общий уровень холестерина, а также уровень ЛПНП [27]. В 12-недельном слепом РКИ оценивали роль низких и высоких доз лиофилизированного пробиотического препарата, содержащего в себе представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, у женщин с ожирением в постменопаузе. По сравнению с плацебо в экспериментальной группе при применении высоких доз пробиотиков происходило снижение систолического АД, концентраций фактора роста эндотелия сосудов в крови, IL-6, тромбомодулина – важного фактора свертываемости крови. Помимо этого, в экспериментальной группе нормализовались параметры пульсовой волны (скорость, индекс увеличения, пульсовое давление и т. д.), измеренные при помощи специального прибора – SphygmoCor Px[®] (США). При приеме низких доз пробиотического препарата концентрации в плазме VEGF, IL-6 и тромбомодулина существенно не менялись [30].

Выводы. Использование пробиотиков в коррекции сердечно-сосудистых заболеваний открывает большую перспективу для клиницистов. На данный момент существует достаточно большой спектр исследований, доказывающих клиническую эффективность применения пробиотических препаратов у пациентов с патологией сердечно-сосудистых заболеваний и обосновывающих такую терапию патогенетически. Потенциальных механизмов воздействия пробиотиков на сердечно-сосудистую систему может быть много: синтез короткоцепочечных жирных кислот, уменьшение эндотоксинемии в крови, регуляция свертывающей системы крови, уменьшение синтеза триметил-N-оксида и т. д. Помимо разнообразия механизмов, одним из преимуществ пробиотических препаратов является простота их применения и отсутствие выраженных побочных эффектов, что актуально ввиду все большего увеличения числа кардиологических пациентов. Тем не менее до внедрения пробиотиков в клиническую

практику врача-кардиолога необходимо решить несколько задач: определиться с пробиотическим препаратом, его клинически эффективными дозировками, продолжительностью лечения, а также с возможностью сочетания с привычной кардиологической терапией.

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., Драпкина О. М., Шляхто Е. В., Конради А. О., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В., Метельская В. А., Ощепкова Е. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20 (5). 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
2. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27 (6). 4952. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952.
3. Oniszczuk A., Oniszczuk T., Gancarz M., Szymańska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases // *Molecules*. 2021. Vol. 26 (4). 1172. doi: 10.3390/molecules26041172. PMID: 33671813; PMCID: PMC7926819.
4. Matsiras D., Bezati S., Ventoulis I., Verras C., Parissis J., Polyzogopoulou E. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut-Heart Axis // *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12 (7). 2567. doi: 10.3390/jcm12072567. PMID: 37048650; PMCID: PMC10095379.
5. Janeiro M. H., Ramírez M. J., Milagro F. I., Martínez J. A., Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (10). 1398. doi: 10.3390/nu10101398.
6. Carmela Cosola, Maria Teresa Rocchetti, Adamasco Cupisti, Loreto Gesualdo. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease // *Pharmacological Research*. 2018. Vol. 130. P. 132–142.
7. Lässiger-Herfurth A., Pontarollo G., Grill A., Reinhardt C. The Gut Microbiota in Cardiovascular Disease and Arterial Thrombosis // *Microorganisms*. 2019. Vol. 7 (12). 691. doi: 10.3390/microorganisms7120691. PMID: 31847071; PMCID: PMC6956001.
8. Mohammad S., Thiernemann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions // *Frontiers in Immunology*. 2021 Jan 11; 11:594150. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150. PMID: 33505393; PMCID: PMC7829348.
9. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2023. Vol. 20 (1). P. 24–37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2. PMID: 35840742; PMCID: PMC9284488.
10. Mawhin M. A., Tilly P., Zirka G., Charles A. L., Slimani F., Vonesch J. L., Michel J. B., Bäck M., Norel X., Fabre J. E. Neutrophils recruited by leukotriene B4 induce features of plaque destabilization during endotoxaemia // *Cardiovascular Research*. 2018. Vol. 114 (12). P. 1656–1666. doi: 10.1093/cvr/cvy130. PMID: 29800147.
11. Khan M. J., Gerasimidis K., Edwards C. A., Shaikh M. G. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature // *Journal of Obesity*. 2016; 2016: 7353642. doi: 10.1155/2016/7353642.
12. Kim J., Yang G., Kim Y., Kim J., Ha J. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities // *Experimental & Molecular Medicine*. 2016. Vol. 48 (4). e224. doi: 10.1038/emm.2016.16.
13. Natarajan N., Hori D., Flavahan S. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 // *Physiological Genomics*. 2016. Vol. 48 (11). P. 826–834. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016.
14. Yu H., Qin L., Hu H., Wang Z. Alteration of the Gut Microbiota and Its Effect on AMPK/NADPH Oxidase Signaling Pathway in 2K1C Rats // *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. 8250619. doi: 10.1155/2019/8250619.

15. Kamo T., Akazawa H., Suda W., Saga-Kamo A., Shimizu Y. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure // *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (3). e0174099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>.
16. Sun W., Du D., Fu T., Han Y., Li P., Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 12. 813289. doi: 10.3389/fmicb.2021.813289. PMID: 35173696; PMCID: PMC8843083.
17. Han Y., Gong Z., Sun G., Xu J., Qi C., Sun W., Jiang H., Cao P., Ju H. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction // *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12. 680101. doi: 10.3389/fmicb.2021.680101. PMID: 34295318; PMCID: PMC8290895 5.
18. Sadeghzadeh J., Vakili A., Sameni H. R., Shadnough M., Bandegi A. R., Zahedi Khorasani M. The Effect of Oral Consumption of Probiotics in Prevention of Heart Injury in a Rat Myocardial Infarction Model: a Histopathological, Hemodynamic and Biochemical Evaluation // *Iran Biomedical Journal*. 2017. Vol. 21 (3). P. 174–181. doi: 10.18869/acadpub.ijb.21.3.174. PMID: 27874107; PMCID: PMC5392220.
19. Borshchev Y. Y., Sonin D. L., Burovenko I. Y., Borshchev V. Y., Cheburkin Y. V., Borshcheva O. V., Galagudza M. M. The Effect of Probiotic Strains on Myocardial Infarction Size, Biochemical and Immunological Parameters in Rats with Systemic Inflammatory Response Syndrome and Polymorbidity // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022. Vol. 58 (6). P. 2058–2069. doi: 10.1134/S0022093022060321. PMID: 36573161; PMCID: PMC9773675.
20. Gan X. T., Ettinger G., Huang C. X., Burton J. P., Haist J. V., Rajapurohitam V., Sidaway J. E., Martin G., Gloor G. B., Swann J. R., Reid G., Karmazyn M. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat // *Circulation Heart Failure*. 2014. Vol. 7 (3). P. 491–499. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978. PMID: 2462536.
21. Wang J., Chen J., Li L., Zhang H., Pang D., Ouyang H., Jin X., Tang X. *Clostridium butyricum* and *Bifidobacterium pseudolongum* Attenuate the Development of Cardiac Fibrosis in Mice // *Microbiology Spectrum*. 2022. Vol. 10 (6). e0252422. doi: 10.1128/spectrum.02524-22. PMID: 36318049; PMCID: PMC9769846.
22. Sun B., Ma T., Li Y., Yang N., Li B., Zhou X., Guo S., Zhang S., Kwok L. Y., Sun Z., Zhang H. *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 Adjuvant Treatment Confers Added Benefits to Patients with Coronary Artery Disease via Target Modulation of the Gut-Heart-Brain Axes // *mSystems*. 2022. Vol. 7 (2). e0010022. doi: 10.1128/msystems.00100-22. PMID: 35343796; PMCID: PMC9040731.
23. Meng H., Ba Z., Lee Y., Peng J., Lin J., Fleming J. A., Furumoto E. J., Roberts R. F., Kris-Etherton P. M., Rogers C. J. Consumption of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in yogurt reduced expression of TLR-2 on peripheral blood-derived monocytes and pro-inflammatory cytokine secretion in young adults // *European Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 56 (2). P. 649–661. doi: 10.1007/s00394-015-1109-5. PMID: 26621631.
24. Moludi J., Kafil H. S., Qaisar S. A., Gholizadeh P., Alizadeh M., Vayghyan H. J. Effect of probiotic supplementation along with calorie restriction on metabolic endotoxemia, and inflammation markers in coronary artery disease patients: a double blind placebo controlled randomized clinical trial // *Journal of Nutrition*. 2021. Vol. 20 (1). P. 47. doi: 10.1186/s12937-021-00703-7. PMID: 34074289; PMCID: PMC8170788.
25. Sabico S., Al-Mashharawi A., Al-Daghri N. M., Wani K., Amer O. E., Hussain D. S., Ahmed Ansari M. G., Masoud M. S., Alokail M. S., McTernan P. G. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clinical Nutrition*. 2019. Vol. 38 (4). P. 1561–1569. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.009. PMID: 30170781.
26. Malik M., Suboc T. M., Tyagi S., Salzman N., Wang J., Ying R., Tanner M. J., Kakarla M., Baker J. E., Widlansky M. E. *Lactobacillus plantarum* 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease // *Circulation Research*. 2018. Vol. 123 (9). P. 1091–1102. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313565. PMID: 30355158; PMCID: PMC6205737.
27. Trotter R. E., Vazquez A. R., Grubb D. S., Freedman K. E., Grabos L. E., Jones S., Gentile C. L., Melby C. L., Johnson S. A., Weir T. L. *Bacillus subtilis* DE111 intake may improve blood lipids and endothelial function in healthy adults // *Beneficial Microbes*. 2020. Vol. 11 (7). P. 621–630. doi: 10.3920/BM2020.0039. PMID: 33161737; PMCID: PMC8773468.
28. Khongrum J., Yingthongchai P., Boonyapranai K., Wongtanasarasin W., Aobchecy P., Tateing S., Prachansuwan A., Sidthipol J., Niwasabutra K., Thaveethapitakul P., Phapugrangkul P., Chonpathompikunlert P. Safety and Effects of *Lactobacillus paracasei* TISTR 2593 Supplementation on Improving Cholesterol Metabolism and Atherosclerosis-Related Parameters in Subjects with Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial // *Nutrients*. 2023. Vol. 15 (3). P. 661. doi: 10.3390/nu15030661. PMID: 36771367; PMCID: PMC9921995.
29. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S., Quercia S., Baldini J., Swann J. R., Brigidi P., Gibson G. R. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults // *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (12). e0187964. doi: 10.1371/journal.pone.0187964. PMID: 29228000; PMCID: PMC5724841.
30. Szulińska M., Łoniewski I., Skrypnik K., Sobieska M., Korybalska K., Suliburska J., Bogdański P. Multi-species Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women-A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (11). P. 1672. doi: 10.3390/nu10111672. PMID: 30400570; PMCID: PMC6265939.

References

1. Boytsov S. A., Drapkina O. M., Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Balanova Yu. A., Zhernakova Yu. V., Metelskaya V. A., Oshchepkova E. V., Rotar O. P., Shalnova S. A. Study ESSE-R.F. (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 (In Russ.).
2. Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A. et al. Myocardial infarction in the population of some regions of Russia and its prognostic significance. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27 (6): 4952. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952> (In Russ.).
3. Oniszczuk A., Oniszczuk T., Gancarz M., Szymańska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2021; 26 (4): 1172. doi: 10.3390/molecules26041172. PMID: 33671813; PMCID: PMC7926819.
4. Matsiras D., Bezati S., Ventoulis I., Verras C., Parissis J., Polyzogopoulou E. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut-Heart Axis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12 (7): 2567. doi: 10.3390/jcm12072567. PMID: 37048650; PMCID: PMC10095379.
5. Janeiro M. H., Ramírez M. J., Milagro F. I., Martínez J. A., Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1398. doi: 10.3390/nu10101398.
6. Carmela Cosola, Maria Teresa Rocchetti, Adamasco Cupisti, Loreto Gesualdo. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease. *Pharmacological Research*. 2018; 130: 132–142.
7. Lässiger-Herfurth A., Pontarollo G., Grill A., Reinhardt C. The Gut Microbiota in Cardiovascular Disease and Arterial Thrombosis. *Microorganisms*. 2019; 7 (12): 691. doi: 10.3390/microorganisms7120691. PMID: 31847071; PMCID: PMC6956001.
8. Mohammad S., Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Frontiers in Immunology*. 2021; 11: 594150. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150. PMID: 33505393; PMCID: PMC7829348.
9. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2023; 20 (1): 24–37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35840742; PMCID: PMC9284488.
10. Mawhin M. A., Tilly P., Zirka G., Charles A. L., Slimani F., Vonesch J. L., Michel J. B., Bäck M., Norel X., Fabre J. E. Neutrophils recruited by leukotriene B4 induce features of plaque destabilization during endotoxaemia. *Cardiovascular Research*. 2018; 114 (12): 1656–1666. doi: 10.1093/cvr/cvy130. PMID: 29800147.
11. Khan M. J., Gerasimidis K., Edwards C. A., Shaikh M. G. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*. 2016; 2016: 7353642. doi: 10.1155/2016/7353642.
12. Kim J., Yang G., Kim Y., Kim J., Ha J. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016; 48 (4): e224. doi: 10.1038/emm.2016.16.
13. Natarajan N., Hori D., Flavahan S. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiological Genomics*. 2016; 48 (11): 826–834. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016.
14. Yu H., Qin L., Hu H., Wang Z. Alteration of the Gut Microbiota and Its Effect on AMPK/NADPH Oxidase Signaling Pathway in 2K1C Rats. *BioMed Research International*. 2019; 2019: 8250619. doi: 10.1155/2019/8250619.
15. Kamo T., Akazawa H., Suda W., Saga-Kamo A., Shimizu Y. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0174099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>.
16. Sun W., Du D., Fu T., Han Y., Li P., Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Frontiers in Microbiology*. 2022; 12: 813289. doi: 10.3389/fmicb.2021.813289. PMID: 35173696; PMCID: PMC8843083.
17. Han Y., Gong Z., Sun G., Xu J., Qi C., Sun W., Jiang H., Cao P., Ju H. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 680101. doi: 10.3389/fmicb.2021.680101. PMID: 34295318; PMCID: PMC8290895.
18. Sadeghzadeh J., Vakili A., Sameni H. R., Shadnough M., Bandegi A. R., Zahedi Khorasani M. The Effect of Oral Consumption of Probiotics in Prevention of Heart Injury in a Rat Myocardial Infarction Model: a Histopathological, Hemodynamic and Biochemical Evaluation. *Iran Biomedical Journal*. 2017; 21 (3): 174–181. doi: 10.18869/acadpub.ijb.21.3.174. PMID: 27874107; PMCID: PMC5392220.
19. Borshchev Y. Y., Sonin D. L., Burovenko I. Y., Borshchev V. Y., Cheburkin Y. V., Borshcheva O. V., Galagudza M. M. The Effect of Probiotic Strains on Myocardial Infarction Size, Biochemical and Immunological Parameters in Rats with Systemic Inflammatory Response Syndrome and Polymorbidity. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022; 58 (6): 2058–2069. doi: 10.1134/S0022093022060321. PMID: 36573161; PMCID: PMC9773675.
20. Gan X. T., Ettinger G., Huang C. X., Burton J. P., Haist J. V., Rajapurohitam V., Sidaway J. E., Martin G., Gloor G. B., Swann J. R., Reid G., Karmazyn M. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart

failure after myocardial infarction in the rat. *Circulation Heart Failure*. 2014; 7 (3): 491–499. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978. PMID: 2462536.

21. Wang J., Chen J., Li L., Zhang H., Pang D., Ouyang H., Jin X., Tang X. *Clostridium butyricum* and *Bifidobacterium pseudolongum* Attenuate the Development of Cardiac Fibrosis in Mice. *Microbiology Spectrum*. 2022; 10 (6): e0252422. doi: 10.1128/spectrum.02524-22. PMID: 36318049; PMCID: PMC9769846.

22. Sun B., Ma T., Li Y., Yang N., Li B., Zhou X., Guo S., Zhang S., Kwok L. Y., Sun Z., Zhang H. *Bifidobacterium lactis* ProBio-M8 Adjuvant Treatment Confers Added Benefits to Patients with Coronary Artery Disease via Target Modulation of the Gut-Heart/-Brain Axes. *mSystems*. 2022; 7 (2): e0010022. doi: 10.1128/msystems.00100-22. PMID: 35343796; PMCID: PMC9040731.

23. Meng H., Ba Z., Lee Y., Peng J., Lin J., Fleming J. A., Furumoto E. J., Roberts R. F., Kris-Etherton P. M., Rogers C. J. Consumption of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in yogurt reduced expression of TLR-2 on peripheral blood-derived monocytes and pro-inflammatory cytokine secretion in young adults. *European Journal of Nutrition*. 2017; 56 (2): 649–661. doi: 10.1007/s00394-015-1109-5. PMID: 26621631.

24. Moludi J., Kafil H. S., Qaisar S. A., Gholizadeh P., Alizadeh M., Vayghyan H. J. Effect of probiotic supplementation along with calorie restriction on metabolic endotoxemia, and inflammation markers in coronary artery disease patients: a double blind placebo controlled randomized clinical trial. *Journal of Nutrition*. 2021; 20 (1): 47. doi: 10.1186/s12937-021-00703-7. PMID: 34074289; PMCID: PMC8170788.

25. Sabico S., Al-Mashharawi A., Al-Daghri N. M., Wani K., Amer O. E., Hussain D. S., Ahmed Ansari M. G., Masoud M. S., Alokail M. S., McTernan P. G. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2019; 38 (4): 1561–1569. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.009. PMID: 30170781.

26. Malik M., Suboc T. M., Tyagi S., Salzman N., Wang J., Ying R., Tanner M. J., Kakarla M., Baker J. E., Widlansky M. E. *Lactobacillus plantarum* 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2018; 123 (9): 1091–1102. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313565. PMID: 30355158; PMCID: PMC6205737.

27. Trotter R. E., Vazquez A. R., Grubb D. S., Freedman K. E., Grabos L. E., Jones S., Gentile C. L., Melby C. L., Johnson S. A., Weir T. L. *Bacillus subtilis* DE111 intake may improve blood lipids and endothelial function in healthy adults. *Beneficial Microbes*. 2020; 11 (7): 621–630. doi: 10.3920/BM2020.0039. PMID: 33161737; PMCID: PMC8773468.

28. Khongrum J., Yingthongchai P., Boonyapranai K., Wongtanasarasin W., Aobchecy P., Tateing S., Prachansuwan A., Sitdhipol J., Niwasabutra K., Thaveethapitkul P., Phapugrangkul P., Chonpathompikunlert P. Safety and Effects of *Lactobacillus paracasei* TISTR 2593 Supplementation on Improving Cholesterol Metabolism and Atherosclerosis-Related Parameters in Subjects with Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2023; 15 (3): 661. doi: 10.3390/nu15030661. PMID: 36771367; PMCID: PMC9921995.

29. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S., Quercia S., Baldini J., Swann J. R., Brigidi P., Gibson G. R. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One*. 2017; 12 (12): e0187964. doi: 10.1371/journal.pone.0187964. PMID: 29228000; PMCID: PMC5724841.

30. Szulińska M., Łoniewski I., Skrypnik K., Sobieska M., Korybalska K., Suliburska J., Bogdański P. Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women-A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients*. 2018; 10 (11): 1672. doi: 10.3390/nu10111672. PMID: 30400570; PMCID: PMC6265939.

Информация об авторах

Ю. В. Червинец, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia_chervinets@mail.ru;

Э. В. Степанова, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0009-0003-5903-6702, e-mail: s-emma@list.ru;

В. М. Червинец, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-5304-1963, e-mail: chervinets@mail.ru;

В. С. Беляев, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-5077, e-mail: seva.belyaev.99@mail.ru;

А. О. Щукина, студентка 4 курса педиатрического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0009-0009-2617-3632, e-mail: aleksandra162002@mail.ru;

А. С. Погосян, студент 5 курса стоматологического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, ORCID: 0009-0005-3610-560X, e-mail: albert-pogosyan-2001@mail.ru.

Information about the authors

Yu. V. Chervinets, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia_chervinec@mail.ru;

E. V. Stepanova, postgraduate student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0009-0003-5903-6702, e-mail: s-emma@list.ru;

V. M. Chervinets, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-5304-1963, e-mail: chervinets@mail.ru;

V. S. Belyaev, Assistant, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-5077, e-mail: seva.belyaev.99@mail.ru;

A. O. Shchukina, student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0009-0009-2617-3632, e-mail: aleksandra162002@mail.ru;

A. S. Poghosyan, student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0009-0005-3610-560X, e-mail: albert-pogosyan-2001@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 12.01.2024; одобрена после рецензирования 28.10.2024; принята к публикации 01.04.2025.

The article was submitted 12.01.2024; approved after reviewing 28.10.2024; accepted for publication 01.04.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-002.2

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-16-24>

3.1.18. Внутренние болезни
(медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

**ДИАГНОСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
У ИМЕЮЩИХ ПАТОЛОГИЮ ПЕЧЕНИ РАБОТНИКОВ
КРУПНОГО ГАЗОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА**

Ольга Викторовна Базаева¹, Татьяна Алексеевна Эсаулова^{1,2},
Аделя Равильевна Умерова², Елена Николаевна Зязина³

¹Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³Медико-санитарная часть МВД России по Астраханской области, Астрахань, Россия

Аннотация. При работе человека в условиях вредного производства отмечается влияние дополнительных неблагоприятных воздействий окружающей среды на его организм. Поэтому актуальными являются разработка и внедрение способов оценки формирования и прогрессирования факторов риска развития хронических заболеваний, а также патологических состояний организма и условий окружающей среды, которые негативно влияют на трудовую деятельность работников. **Цель:** изучить признаки эндогенной интоксикации у имеющих патологию печени работников крупного газоперерабатывающего производства, связанного с добычей и переработкой газа с повышенным содержанием сероводорода. **Материалы и методы исследования:** изучены значения гематологического показателя интоксикации (по результатам показателей общего анализа крови) и молекул средних масс на основе применения гематологических и биохимических методов исследования у данной группы сотрудников (основная, 972 человека) по сравнению с аналогичными показателями у лиц, не работающих на производстве с воздействием вредных факторов, но наблюдающихся в том же лечебно-профилактическом учреждении (контрольная, 225 человек). **Результаты.** Выявлено наличие достоверных ($p < 0,001$) признаков эндогенной интоксикации у работников вредных производств, их достоверное ухудшение в зависимости от стажа работы во вредных условиях труда, преобладание у них повышенных значений молекул средней массы и гематологический показатель интоксикации по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают наличие дополнительной токсической нагрузки на организм работающих во вредных производствах.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, ксенобиотики, вредные производства, медицинские осмотры, среднестажированные работники, высокостажированные работники, углеводороды, газоперерабатывающее производство

Для цитирования: Базаева О. В., Эсаулова Т. А., Умерова А. Р., Зязина Е. Н. Диагностика эндогенной интоксикации у имеющих патологию печени работников крупного газоперерабатывающего производства. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 16–24. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-16-24>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**DIAGNOSIS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN WORKERS
OF LARGE GAS PROCESSING PLANTS WITH LIVER PATHOLOGY**

Olga V. Bazaeva¹, Tatyana A. Esaulova^{1,2}, Adela R. Umerova², Elena N. Zyazina³

¹Origo Medical Center, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Medical and Sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Astrakhan region, Astrakhan, Russia

Abstract. When a person works in conditions of harmful production, the influence of additional adverse environmental influences on his body is noted. Therefore, it is important to develop and implement methods for assessing

the formation and progression of risk factors for the development of chronic diseases, as well as pathological conditions of the body and environmental conditions that negatively affect the work of employees. Objective: to study the signs of endogenous intoxication in workers with liver pathology in large gas processing plants associated with the extraction and processing of gas with an increased content of hydrogen sulfide. Materials and methods of research: the values of the hematological index of intoxication (based on the results of a general blood test) and average weight molecules were studied based on the use of hematological and biochemical research methods in this group of employees (the main group, 972 people) compared with similar indicators for people who do not work in production with exposure to harmful factors, but observed in the same medical and preventive institution (control group, 225 people). Results. The presence of significant ($p < 0.001$) signs of endogenous intoxication in workers of harmful industries was revealed, their significant deterioration depending on the length of service in harmful working conditions, the predominance of increased values of medium-weight molecules and hematological index of intoxication compared with the control group. Conclusion. The results obtained confirm the presence of an additional toxic load on the body of workers in harmful industries.

Key words: Endogenous intoxication, xenobiotics, harmful industries, medical examinations, average skilled workers, highly skilled workers, hydrocarbons, gas processing production

For citation: Bazaeva O. V., Esaulova T. A., Umerova A. R., Zyazina E. N. Diagnostics of endogenous intoxication in workers of a large gas processing plant with liver pathology. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 16–24. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-16-24> (In Russ.).

Введение. Современные экономические аспекты развития Российской Федерации, а также приобретающая все более высокую остроту нехватка задействованных в различных областях промышленности специалистов, в том числе на вредных производствах, выводят на первый план профилактику развития профессиональных заболеваний, недопущение их прогрессирования, предотвращение развития болезней, характеризующихся стойкой утратой трудоспособности и оказывающих крайне негативное влияние на перспективы развития реального сектора экономики.

Ввиду вышесказанного особенно актуальными являются разработка и внедрение способов оценки формирования и прогрессирования факторов риска развития хронических заболеваний, а также патологических состояний организма и условий окружающей среды, которые негативно влияют на трудовую деятельность работников [1–5]. При этом особое место занимают способы оценки хронических патологических состояний организма, сочетающие в себе относительную дешевизну, простоту и скорость выполнения. Такие способы позволяют охватить наибольший процент рабочих трудоспособного возраста, что в перспективе может послужить важным критерием при проведении ежегодных профилактических осмотров декретированных групп населения, а также одним из основных прогностических показателей развития патологических состояний, приводящих к стойкой потере трудоспособности.

Среди ведущих отягощающих трудовой прогноз факторов у работников вредных производств находится синдром эндогенной интоксикации (ЭИ), который обуславливает увеличение риска развития заболеваний, приводящих как к длительной нетрудоспособности работающего персонала, так и к его инвалидизации. Оценка степени тяжести синдрома ЭИ строится на клинических и лабораторных данных. Клинические признаки скрытого течения ЭИ многие исследователи определяют с помощью различных тестов, основанных на физиологических параметрах состояния систем и органов, с помощью применения тестов и индексов интоксикации, включающих в себя показатели психосоциального статуса, кардиореспираторного резерва, гематологических и иммунологических показателей [6].

Первоначально синдром ЭИ был описан при критических состояниях [7], затем появилась тенденция к универсализации синдрома. Последующее пристальное изучение клинических и лабораторных изменений позволило выявить его наличие и при значительно более благоприятно протекающих заболеваниях, при которых ЭИ не представляет угрозы, но значительно ухудшает качество жизни больных.

В настоящее время существует довольно много способов определения наличия ЭИ и степени ее тяжести [8, 9]. Разнообразны и способы ее диагностики:

- кристаллография биологических жидкостей, активно используемая для диагностики признаков хронической интоксикации на основе исследования получаемого вида биологической жидкости, нанесенной на стекло и изменяющейся в результате дегидратации [10, 11];
- определение тяжести ЭИ при острых гнойно-септических заболеваниях [12], которое проводится путем электрофоретического исследования сыворотки крови по наличию на электрофореграмме белковых компонентов с молекулярной массой менее 12 кДа, что говорит о тяжелой ЭИ с формированием органной недостаточности;
- способы оценки ЭИ организма путем изучения и подсчета форменных элементов периферической крови, изучение свойств цитокинов и т. д. [13, 14];

- одним из наиболее специфических методов оценки ЭИ является определение уровня молекул средних масс (МСМ), играющих основную роль в оценке токсичности внутренней среды [15, 17]. МСМ представляют собой соединения с молекулярной массой до 5 000 Да.

При оценке актуальности синдрома ЭИ для Астраханской области необходимо учитывать, что на ее территории с 1981 г. функционирует Астраханский газовый комплекс (АГК), в настоящее время разделенный на Астраханское газодобывающее предприятие (АГП) и предприятие Газпромпереработка (ГПП), и являющийся крупнейшим предприятием юга России по добыче, переработке и транспортировке газа, серы, жидких углеводородов. Многолетняя работа АГК на территории области, добыча и переработка газа с повышенным содержанием сероводорода и других токсичных соединений, входящих в его состав, может оказывать отрицательное воздействие на состояние здоровья работников комплекса, а также населения, проживающего на прилегающей к комплексу территории [18, 19].

При этом одним из первоочередных органов, страдающих от воздействия негативных факторов окружающей среды, является печень. Поступившие в организм токсические вещества некоторое время циркулируют в крови. В последующем большинство из них подвергается частичному или полному обезвреживанию в результате таких реакций, как окисление, восстановление, гидролитическое расщепление, дезаминирование, ацетилирование, метилирование, соединение с другими веществами. Особенности патологического процесса при поражении ксенобиотиками являются преобладание токсико-дегенеративных поражений и отсутствие характерных морфологических признаков воспаления [20].

Метаболическая дисфункция, связанная с воздействием негативных факторов окружающей среды, играет ключевую роль, зачастую сочетаясь с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и симптомами ЭИ, в развитии патологии печени. НАЖБП – полиэтиологическое заболевание, наиболее распространенное среди людей в возрасте 40–59 лет [21].

Согласно международным исследованиям [22, 23], отмечается тенденция к росту заболеваемости НАЖБП среди людей в возрасте 18–39 лет (зафиксировано увеличение в пять раз за последние 20 лет). То есть речь идет об основной возрастной группе людей трудоспособного возраста, которые задействованы на вредных производствах, поэтому проблема НАЖБП приобретает особый социально-экономический аспект.

Патогенез заболевания связан с нарушением углеводного и липидного обмена, влекущего за собой и нарушение функций микробиоты, населяющей кишечник, в особенности лактобацилл и бифидобактерий в подвздошной кишке и грамположительных анаэробов в толстом кишечнике, что оказывает кумулятивный эффект на ЭИ, а также выступает фактором, резко повышающим риск развития желчнокаменной болезни. При этом необходимо учитывать, что с 2006 г. НАЖБП была включена в критерии метаболического синдрома (МС) в США и признана одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Отдельно отмечается, что МС тесно связан с артериальной гипертензией, дислипидемиями (в том числе атерогенными), абдоминальным ожирением, особенно обусловленным развитием инсулинорезистентности и нарушениями углеводного обмена, гиперурикемией и / или подагрой. Опубликованные данные прямо свидетельствуют о том, что МС тесно патогенетически связан с желчнокаменной болезнью [21–23].

Если суммировать факторы, влияющие на возникновение метаболических изменений в печени, то условно можно выделить следующие группы: генетическую предрасположенность, внешние токсические воздействия, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром избыточного бактериального роста и воздействие химических веществ. Особенности липидного метаболизма у работников газовой промышленности представляют актуальную проблему, требуют серьезного внимания и проведения научных исследований. Липидный метаболизм имеет большое значение для поддержания нормального функционирования организма, и его нарушения могут привести к различным состояниям, включая желчнокаменную болезнь и синдром ЭИ.

Цель: изучить признаки эндогенной интоксикации у имеющих патологию печени работников крупного газоперерабатывающего производства, связанного с добычей и переработкой газа с повышенным содержанием сероводорода.

Материалы и методы исследования. Для того чтобы подтвердить токсическое воздействие на организм работников Астраханского газового комплекса вредных производственных факторов и наличие у них признаков ЭИ, были изучены значения гематологического показателя интоксикации (ГПИ) [14] и молекул средней массы (МСМ) [15] у обследованных лиц. Статистическая обработка полученных значений проводилась с помощью непараметрического статистического U-критерия Манна –

Уитни, который используется для оценки различий между двумя независимыми и несвязанными малыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Также нами применялся дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису (непараметрический метод с использованием рангов исходных значений и их суммы в сравниваемых группах).

По результатам ежегодных периодических медицинских осмотров, проводимых в Медико-санитарной части АГК, нами выделены работники, у которых были обнаружены изменения в состоянии печени.

Все обследованные работники были разделены на две большие группы – основную (972 человека) и контрольную (225 человек).

Критериями отбора пациентов в основную группу стали: работа на вредном производстве Астраханского газового комплекса, мужской пол, наличие патологии гепатобилиарной системы по данным периодических медицинских осмотров, наличие признаков стеатоза, не связанных с ожирением и злоупотреблением алкоголем.

Исключением явились: женский пол, отсутствие изменений по данным обследований, наличие положительных результатов исследования на вирусные гепатиты.

Обследованные основной группы (972 человека) были разделены на две подгруппы:

- первая подгруппа – среднестажированные работники со стажем до 10 лет, 405 человек в возрасте от 41 до 60 лет, в среднем – $46 \pm 1,9$ лет;
- вторая подгруппа – высокостажированные работники со стажем более 10 лет, 567 человек в возрасте от 40 до 60 лет, средний возраст – $55 \pm 2,1$ лет.

В контрольную группу вошли 225 работников мужского пола, не работающих на производстве с воздействием вредных факторов.

Все обследованные работники, вошедшие в контрольную группу, были разделены на две подгруппы:

- 1) первая подгруппа – среднестажированные работники со стажем до 10 лет, 82 человека в возрасте от 40 до 60 лет, в среднем – $42 \pm 1,8$ года;
- 2) вторая подгруппа – высокостажированные работники со стажем более 10 лет, 143 человека в возрасте 50–58 лет, в среднем – $58 \pm 1,9$ лет.

Изучена токсичность плазмы у обеих группы пациентов на аппарате «Спектрофотометр СФ-26» (производство МТПК-ЛОМО, Россия). За норму приняты значения среднемолекулярных пептидов до 260 у. е. при длине волны 254 нм.

Результаты. В основной группе получены средние значения МСМ в пределах 265–362 у. е., в контрольной – 219–289 у. е. Расчет медианы значений МСМ в контрольной группе показал, что медиана находилась в пределах нормальных значений и составила 243 у. е. при интервале нижнего и верхнего квартилей 219–289 у. е. В основной группе этот показатель составил 310 у. е. при интервале нижнего и верхнего квартилей 265–362 у. е. (различия показателей были статистически значимы – $p < 0,001$).

При изучении встречаемости повышенного уровня МСМ (табл. 1) у обследованных лиц было установлено, что в контрольной группе нормальные показатели имели 199 человек (88,8 %), тогда как в основной группе число лиц с нормальными показателями составило 394 (40,6 %). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у 54,9 % лиц из основной группы имелись признаки эндогенной интоксикации.

Далее был проведен анализ МСМ у работников в зависимости от стажа работы на предприятии (табл. 2).

Медиана значений МСМ в контрольной среднестажированной группе составила 238 у. е., и ни у одного из обследованных не было показателей, превышающих норму. У лиц из высокостажированной контрольной группы были выявлены единичные повышения выше нормальных, но медиана также оставалась в пределах нормы (253 у. е.). Изучение показателя МСМ в основной группе выявило, что у среднестажированных работников медиана также превышала норму (289 у. е.), еще более выраженное отклонение отмечено у основной группы высокостажированных работников (321 у. е.).

Таким образом, при сопоставлении уровня МСМ у разностажированных работников в основной и контрольной группах установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса).

Исследование ГПИ в основной и контрольной группах показало следующие результаты (табл. 3).

Таблица 1. Частота встречаемости повышенного уровня МСМ среди работников основной и контрольной групп

Table 1. Frequency of occurrence of elevated MSM levels among workers of the main and control groups

Группа	Количество пациентов с нормальным уровнем МСМ (n, %)	Количество пациентов с повышенным уровнем МСМ (n, %)
Контрольная, n = 225	199 (88,8)	26 (11,2) $\chi^2 = 95,89; d_f = 1; p_1 < 0,001$
Основная, n = 972	394 (40,6) $\chi^2 = 48,03; d_f = 1; p_2 < 0,001$	578 (59,4) $\chi^2 = 23,27; d_f = 1; p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 70,99; d_f = 1; p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с работниками с нормальным уровнем МСМ в соответствующей группе работников; p_2 – по сравнению с работниками с N уровнем МСМ в основной группе работников; p_3 – по сравнению с работниками с повышенным уровнем МСМ в основной группе работников.

Note: p_1 – compared with workers with N MSM levels in the corresponding workers group; p_2 – compared with workers with N MSM levels in the main workers group; p_3 – compared with workers with elevated MSM levels in the main workers group.

Таблица 2. Анализ уровня МСМ в зависимости от стажа

Table 2. Analysis of the MSM level depending on the length of service

Группа / подгруппа	Число работников, n	МСМ (условн. ед.)		p
		Me	$Q_1 - Q_3$	
Контрольная, среднестажированные работники	82	238	219–256	< 0,001*
Контрольная, высокостажированные работники	143	253	231–289	
Основная, среднестажированные работники	405	289	265–333	
Основная, высокостажированные работники	567	321	287–362	

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0,001$).

Таблица 3. Частота встречаемости работников с повышенным уровнем ГПИ в исследуемых группах

Table 3. Frequency of occurrence of workers with elevated levels of GPI in the study groups

Группа	Количество пациентов с нормальным уровнем ГПИ (n, %)	Количество пациентов с повышенным уровнем ГПИ (n, %)
Контрольная, n = 225	195 (86,7)	30 (13,3) $\chi^2 = 84,44; d_f = 1; p_1 < 0,001$
Основная, n = 972	335 (34,5) $\chi^2 = 63,55; d_f = 1; p_2 < 0,001$	637 (65,5) $\chi^2 = 62,26; d_f = 1; p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 72,92; d_f = 1; p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с работниками с N уровнем ГПИ в соответствующей группе пациентов; p_2 – по сравнению с работниками с N уровнем ГПИ в основной группе пациентов; p_3 – по сравнению с работниками с повышенным уровнем ГПИ в основной группе пациентов.

Note: p_1 – compared with workers with N levels of GPI in the corresponding group of workers; p_2 – compared with workers with N levels of GPI in the main group of workers; p_3 – compared with workers with elevated levels of GPI in the main group of workers.

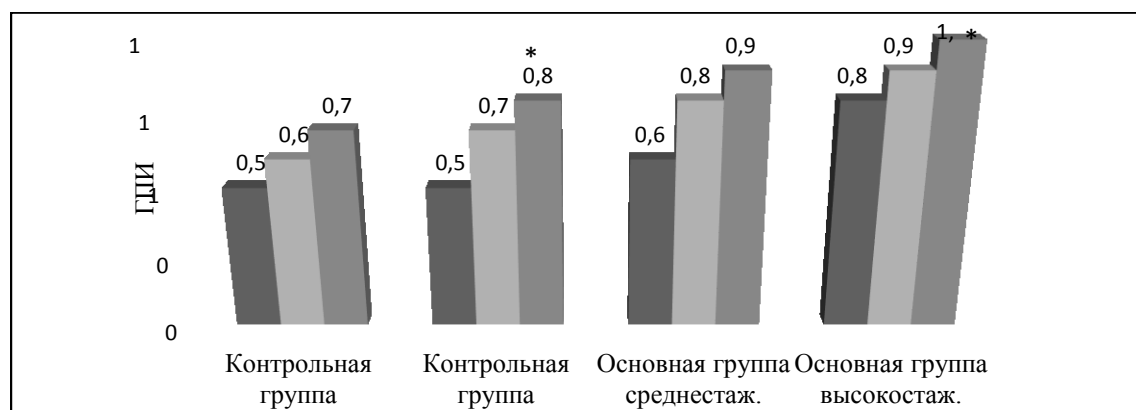


Рисунок. Уровни ГПИ в исследуемых группах

Примечание: *статистически значимые различия по сравнению с группой контроль в соответствующей группе

Figure. Levels of GPI in the studied groups

Note: *statistically significant differences compared to the control group in the corresponding group

В контрольной группе преобладали работники с нормальным уровнем ГПИ, что было статистически значимо выше по сравнению с числом лиц с повышенным уровнем ГПИ (рис.). Их количество составило 195 (86,5 %) работника, встречались такие работники статистически чаще ($p_1 < 0,001$).

Заключение. Проведенные исследования значений молекул средней массы крови и гематологического показателя интоксикации в обеих группах показали, что:

- у лиц, работающих на вредных производствах Астраханского газового комплекса, имелись достоверные признаки эндогенной интоксикации по результатам изучения значений молекул средней массы и гематологического показателя интоксикации;
- эти показатели достоверно превышали значения молекул средней массы и гематологического показателя интоксикации у лиц из основной группы по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы;
- данные показатели достоверно ухудшались в зависимости от стажа работы, особенно у лиц, работающих во вредных условиях труда.

Полученные результаты изучения маркеров эндогенной интоксикации могут применяться в практическом здравоохранении, в том числе при проведении медицинских осмотров у работников вредных производств газовой промышленности и разработке мероприятий по профилактике и лечению заболеваний, обусловленных отрицательным влиянием окружающей среды на организм работников.

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. Бадамшина Г. Г., Валеева О. В., Даукаев Р. А., Каримов Д. О., Алаев А. Н. Показатели периферической крови у работников нефтехимического производства // Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 62–67.
2. Бойко О. В., Ахминеева А. Х., Бойко В. И., Гудинская Н. И. Влияние Астраханского газоперерабатывающего завода на загрязнение воздуха производственных помещений и территории // Гигиена и санитария. 2016. Т. 2, № 95. С. 167–171.
3. Лазько А. Е., Ярошинская А. П., Зиндан С. Влияние газообразных серосодержащих поллютантов на систему микроциркуляции // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 249.
4. Оруджев Р. А., Джафарова Р. Э. Особенности токсического действия углеводородов нефти на организм человека // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16, № 4. С. 8–14.
5. Агаджанян Н. А., Власова И. Г., Ермакова Н. В., Торшин В. И. Основы физиологии человека. 2-е изд., испр. Москва: Российский ун-т дружбы народов, 2004. 409 с.
6. Зайцева Н. В. Программа ранней диагностики патологии гепатобилиарной системы вследствие воздействия ароматических углеводородов у работников предприятий нефтедобычи. Москва, 2011. 27 с.
7. Гольбрайх В. А., Маскин С. С., Матюхин В. В., Арутюнян А. Г. Эндотоксикоз в хирургии (современные представления о диагностике и лечении). Волгоград: Волгоградский гос. мед. ун-т, 2021. 80 с.
8. Пашина Е. В., Золотавина М. Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. С. 1–10.
9. Эделев Н. С., Обухова Л. М., Эделев И. С., Катиркина А. А. Анализ веществ низкой и средней молекулярной массы для дифференциальной диагностики смерти в результате острого мелкоочагового инфаркта миокарда и других форм патологии сердца // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. Т. 60, № 2. С. 7–10. doi: 10.17116/sudmed20176027-10.
10. Пат. 2807903C1 Рос. Федерация, МПК G01N33/86 G01N33/58 C12Q1/6806 C12Q1/6827 C12Q1/686 C12Q1/6883. Способ персонифицированного прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений в urgentной хирургии живота / Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. А., Власова Т. И., Мышкина Н. А., Романов Д. А., Мухаммад А., Ситдинов И. И., Шилов А. А.; заявитель и патентообладатель Исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва. № 2023101894; заявл. 30.01.2023; опубл. 21.11.2023.

11. Пат. RU2705415C1 Рос. Федерация, МПК G01N 33/56938 (2019.08); G01N 33/559 (2019.08); G01N 33/6854 (2019.08); G01N 33/6887 (2019.08). Способ диагностики стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции / Зурнаджянц В. А., Коханов А. В., Кчибеков Э. А., Мусажалиев А. А., Голубкина С. А.; заявитель и патентообладатель Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2019100763; заявл. 10.01.2019; опубл. 07.11.2019. Бюл. № 31.
12. Пат. 2763821C1 Рос. Федерация, МПК A61B 5/05 (2006.01); G01N 33/49 (2006.01); G01N 33/50 (2006.01). Способ ранней диагностики хронических заболеваний околоносовых пазух и небных миндалин / Трусов Д. В., Бычкова М. В., Кулюцина Е. Р., Починина Н. К.; заявитель и патентообладатель Трусов Д. В. № 2021107778; заявл. 23.03.2021; опубл. 11.01.2022. Бюл. № 2.
13. Пат. 2775803 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48, A61B 5/00. Способ выявления высокой степени экзогенной интоксикации организма работников молибденового производства оксидом молибдена, поступающим из воздуха рабочей зоны / Зайцева Н. В., Землянова М. А., Игнатова А. М., Кольдибекова Ю. В., Степанков М. С.; заявитель и патентообладатель ФНИЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения. № 2021134212; заявл. 23.11.2021; опубл. 11.07.2022. Бюл. № 20.
14. Мокашева Е. Н., Мокашева Е. Н. Лейкоцитарные индексы у пациентов терапевтического и хирургического профиля // Научное обозрение. Медицинские науки. 2024. № 3. С. 24–29.
15. Малахова М. Я. Метод биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) // Эфферентная терапия. 1995. Т. 1, № 3. С. 61–64.
16. Аваков В., Курбанов Э., Ибрагимов Н., Рахмонкулов Б., Абдихакимов Т., Мирахмедов А., Абдурахманова К. Молекулы средней массы – показатель эндогенной интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях // Вестник врача. 2014. № 1. С. 26–27.
17. Асранкулова Д. Б., Уринова Д. Эндогенная интоксикация и средномолекулярные пептиды при преэклампсии // Re-Health Journal. 2021. № 2 (10). С. 29–32.
18. Иванов А. А. Влияние химических факторов нефтеперерабатывающего предприятия и напряженности трудового процесса на показатели состояния здоровья персонала. Санкт-Петербург, 2008. 23 с.
19. Шамсияхметова Г. И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной промышленности // Молодой ученый. 2016. № 16 (120). С. 460–463.
20. Буторова Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. Москва, 2012. 53 с.
21. Неалкогольная жировая болезнь печени. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf.
22. Kleiner D. E., Brunt E. M., Natta M. Van, Behling C., Contos M. J., Cummings O. W., Ferrell L. D., Liu Y. C., Torbenson M. S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A. J., Sanyal A. J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2005. № 41 (6). P. 1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.
23. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J. F., Schattenberg J. M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J. G., Grønbaek H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C. P., Bedossa P., Adams L. A., Zheng M. H., Fouad Y., Chan W. K., Mendez-Sanchez N., Ahn S. H., Castera L., Bugianesi E., Ratz V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement // Journal of Hepatology. 2020. P. 202–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.

References

1. Badamshina G. G., Valeeva O. V., Daukaev R. A., Karimov D. O., Alaev A. N. Peripheral blood parameters in petrochemical workers. Analiz riska zdorovyu = Health risk analysis. 2015; 2: 62–67 (In Russ.).
2. Boyko O. V., Akhmineeva A. Kh., Boyko V. I., Gudinskaya N. I. Influence of the Astrakhan gas processing plant on air pollution in industrial premises and territories. Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation. 2016; 2 (95): 167–171 (In Russ.).
3. Lazko A. E., Yaroshinskaya A. P., Zindan S. Influence of gaseous sulfur-containing pollutants on the microcirculation system. Morfologiya = Morphology. 2016; 149 (3): 249 (In Russ.).
4. Orudzhev R. A., Dzhaifarova R. E. Features of the toxic effect of oil hydrocarbons on the human body. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2017; 16 (4): 8–14 (In Russ.).
5. Agadzhanian N. A., Vlasova I. G., Ermakova N. V., Torshin V. I. Osnovy fiziologii cheloveka = Fundamentals of Human Physiology. 2nd ed., corrected. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2004: 409 p. (In Russ.).
6. Zaytseva N. V. Programma ranney diagnostiki patologii gepatobiliarnoy sistemy vsledstvie vozdeystviya aromaticeskikh uglevodorodov u rabotnikov predpriyatij nefte dobychi = Program for early diagnosis of hepatobiliary system pathology due to exposure to aromatic hydrocarbons in workers of oil production enterprises. Moscow; 2011: 27 p. (In Russ.).

7. Golbraikh V. A., Maskin S. S., Matyukhin V. V., Arutyunyan A. G. Endotoksikoz v khirurgii (sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii) = Endotoxemia in surgery (modern concepts of diagnostics and treatment). Volgograd: Volgograd State Medical University; 2021: 80 p. (In Russ.).
8. Pashina E. V., Zolotavina M. L. Complex of biochemical indicators in assessing the formation of endogenous intoxication stages in a cell. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2019; 6: 1–10 (In Russ.).
9. Edelev N. S., Obukhova L. M., Edelev I. S., Katirkina A. A. Analysis of substances of low and medium molecular weight for differential diagnosis of death as a result of acute small focal myocardial infarction and other forms of heart pathology. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* = Forensic medical examination. 2017; 60 (2); 7–10. doi: 10.17116/sudmed20176027-10 (In Russ.).
10. Vlasov A. P., Al-Kubaysi Sh. A., Vlasova T. I., Myshkina N. A., Romanov D. A., Muhammad A., Sitdikov I. I., Shilov A. A. Patent 2807903C1 Russian Federation, IPC G01N33/86 G01N33/58 C12Q1/6806 C12Q1/6827 C12Q1/686 C12Q1/6883. Method for personalized prediction of thromboembolic complications development in urgent abdominal surgery. No. 2023101894; declared 30.01.2023; published 21.11.2023 (In Russ.).
11. Zurnadzhants V. A., Kokhanov A. V., Khibekov E. A., Musagaliev A. A., Golubkina S. A. Patent RU2705415C1 Russian Federation, IPC G01N 33/56938 (2019.08); G01N 33/559 (2019.08); G01N 33/6854 (2019.08); G01N 33/6887 (2019.08). Method for diagnosing staphylococcal abdominal surgical infection. No. 2019100763; declared 10.01.2019; published 07.11.2019. Bulletin No. 31 (In Russ.).
12. Trusov D. V., Bychkova M. V., Kulyutsina E. R., Pochinina N. K. Patent 2763821C1 Russian Federation, IPC A61B 5/05 (2006.01); G01N 33/49 (2006.01); G01N 33/50 (2006.01). Method for early diagnosis of chronic diseases of the paranasal sinuses and tonsils. No. 2021107778; declared 23.03.2021; published 11.01.2022. Bulletin No. 2 (In Russ.).
13. Zaytseva N. V., Zemlyanova M. A., Ignatova A. M., Koldibekova Yu. V., Stepankov M. S. Patent 2775803 Russian Federation, IPC G01N 33/48, A61B 5/00. Method for detecting a high degree of exogenous intoxication of the body of workers in molybdenum production with molybdenum oxide coming from the air of the working area. No. 2021134212; declared 23.11.2021; published 11.07.2022. Bulletin No. 20 (In Russ.).
14. Mokasheva E. N., Mokasheva E. N. Leukocyte indices in patients with therapeutic and surgical profiles. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki* = Scientific Review. Medical Sciences. 2024; 3: 24–29 (In Russ.).
15. Malakhova M. Ya. Method of biochemical registration of endogenous intoxication (first message). *Efferentnaya terapiya* = Efferent therapy. 1995; 1 (3): 61–64 (In Russ.).
16. Avakov V., Kurbanov E., Ibragimov N., Rakhmonkulov B., Abdikhakimov T., Mirakhmedov A., Abdurakhmanova K. Medium-weight molecules – an indicator of endogenous intoxication in purulent-inflammatory diseases. *Vestnik vracha* = Doctor's Bulletin. 2014; 1: 26–27 (In Russ.).
17. Asrankulova D. B., Urinova D. Endogenous intoxication and medium-molecular peptides in preeclampsia // *Re-Health Journal*. 2021; 2 (10): 29–32 (In Russ.).
18. Ivanov A. A. Vliyanie khimicheskikh faktorov neftepererabatyvayushchego predpriyatiya i napryazhenno-sti trudovogo protsessa na pokazateli sostoyaniya zdorovya personala = Influence of chemical factors of an oil refinery and intensity of the work process on health indicators of personnel. St. Petersburg; 2008: 23 p. (In Russ.).
19. Shamsiahmetova G. I. Occupational diseases at oil industry enterprises. *Molodoy uchenyy* = Young scientist. 2016; 16 (120): 460–463 (In Russ.).
20. Butorova L. I. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni kak proyavlenie metabolicheskogo sindroma: epidemiologiya, patogenez, osobennosti klinicheskogo proyavleniya, printsipy diagnostiki, sovremennye vozmozhnosti lecheniya = Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, features of clinical manifestation, principles of diagnosis, modern treatment options. Moscow; 2012: 53 p. (In Russ.).
21. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni = Non-alcoholic fatty liver disease. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf (In Russ.).
22. Kleiner D. E., Brunt E. M., Natta M. Van, Behling C., Contos M. J., Cummings O. W., Ferrell L. D., Liu Y. C., Torbenson M. S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A. J., Sanyal A. J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41 (6): 1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.
23. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J. F., Schattenberg J. M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J. G., Grønbaek H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C. P., Bedossa P., Adams L. A., Zheng M. H., Fouad Y., Chan W. K., Mendez-Sanchez N., Ahn S. H., Castéra L., Bugianesi E., Ratzin V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020: 202–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.

Информация об авторах

О. В. Базаева, врач-гастроэнтеролог, Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0000-6821-9007, e-mail: olga.karapetyan.89@mail.ru;

Т. А. Эсаулова, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; главный врач, Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-8572-6174, e-mail: esaulovat@mail.ru;

А. Р. Умерова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-3129-2443, e-mail: umerova-58@mail.ru;

Е. Н. Зязина, врач-терапевт военно-врачебной комиссии, Медико-санитарная часть МВД России по Астраханской области, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-4183-3490, e-mail: enzyazina@yandex.ru.

Information about the authors

O. V. Bazaeva, gastroenterologist, Origo Medical Center, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0000-6821-9007, e-mail: olga.karapetyan.89@mail.ru;

T. A. Esaulova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; Chief Physician, Origo Medical Center, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-8572-6174, e-mail: esaulovat@mail.ru;

A. R. Umerova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-3129-2443, e-mail: umerova-58@mail.ru;

E. N. Zyazina, general practitioner, Military Medical Commission of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Astrakhan region, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-4183-3490, e-mail: enzyazina@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 18.10.2024; одобрена после рецензирования 17.03.2025; принята к публикации 27.03.2025.

The article was submitted 18.10.2024; approved after reviewing 17.03.2025; accepted for publication 27.03.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.94-022.7:616-051

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-25-32>

УСТОЙЧИВОСТЬ СТАФИЛОКОККОВОЙ БИОТЫ МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА К БАКТЕРИОФАГАМ

Юлия Викторовна Захарова, Татьяна Сергеевна Купrienko,
Лариса Юрьевна Отдушкина

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Аннотация. Медицинский персонал многопрофильных лечебно-профилактических организаций представляет собой особую категорию населения, которая вовлечена в эпидемический процесс циркуляции госпитальных штаммов. Их микробиота приобретает особые биологические свойства из-за постоянного контакта с дезинфицирующими и антибактериальными средствами, поэтому актуальной является оценка литической активности коммерческих препаратов бактериофагов по отношению к микробиоте медицинских работников. **Цель исследования:** определение частоты и спектра устойчивости к коммерческим бактериофагам представителей рода *Staphylococcus*, выделенных из ротоглотки и кишечника медицинских сотрудников многопрофильного стационара. **Материалы и методы.** Проведена оценка литической активности коммерческих бактериофагов «Бактериофаг стафилококковый», «Пиобактериофаг поливалентный очищенный», «Секстафаг пиобактериофаг поливалентный», «Интести-бактериофаг» к 130 культурам стафилококков, изолированных из кишечника и ротоглотки медицинского персонала многопрофильного стационара: *Staphylococcus epidermidis* ($n = 54$), *Staphylococcus haemolyticus* ($n = 44$), *Staphylococcus aureus* ($n = 32$). Изучали литическую активность бактериофагов по методу Аппельмана, чувствительность культур к бактериофагам с помощью капельного метода на среде Мюллера – Хинтона. **Результаты исследования.** Среди копроизолятов *Staphylococcus epidermidis* в 2 раза чаще встречались устойчивые к 4 бактериофагам штаммы ($p = 0,01$). Копроизоляты проявляли резистентность к «Пиобактериофагу поливалентному очищенному» и к «Бактериофагу стафилококковому» в 1,8 раза ($p = 0,041$) и в 1,5 раза ($p = 0,05$) чаще, чем культуры из ротоглотки. Штаммы *Staphylococcus haemolyticus* из кишечного содержимого в 2,4 раза чаще были устойчивы к «Бактериофагу стафилококковому» ($p = 0,032$), в 3 раза чаще к «Интести-бактериофагу» ($p = 0,026$), а изоляты из зева в 1,6 раза чаще проявляли резистентность к «Пиобактериофагу поливалентному очищенному» ($p = 0,042$) по сравнению со штаммами из кишечника. *Staphylococcus aureus*, изолированные из различных биоматериалов, не имели различий в частоте и спектре бактериофагорезистентности ($p > 0,05$). **Заключение.** Стафилококки, выделенные из микробиоты медицинских сотрудников, характеризуются высокой частотой устойчивости к коммерческим бактериофагам. Спектр резистентности к бактериофагам у штаммов, изолированных из ротоглотки и кишечника, отличается.

Ключевые слова: медицинский персонал, бактериофаги, стафилококки, устойчивость

Для цитирования: Захарова Ю. В., Купrienko Т. С., Отдушкина Л. Ю. Устойчивость стафилококковой биоты медицинских сотрудников многопрофильного стационара к бактериофагам. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 25–32. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-25-32>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCAL BIOTA OF MEDICAL STAFF OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL TO BACTERIOPHAGES

Yulia V. Zakharova, Tatyana S. Kuprienko, Larisa Yu. Otdushkina
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract. The medical staff of multidisciplinary medical and preventive organizations represents a special category of the population that is involved in the epidemic process of circulation of hospital strains. Their microbiota acquires special biological properties due to constant contact with disinfectants and antibacterial agents, therefore it is relevant to

assess the lytic activity of commercial bacteriophage preparations in relation to the microbiota of medical workers. **The aim of the study** determination of the frequency and spectrum of resistance to commercial bacteriophages of representatives of the genus *Staphylococcus* isolated from the oropharynx and intestines of medical staff of a multidisciplinary hospital. **Materials and methods.** The assessment of the lytic activity of commercial bacteriophages “Staphylococcal bacteriophage”, “Pyobacteriophage polyvalent purified”, “Sextaphage pyobacteriophage polyvalent”, “Intesti-bacteriophage” to 130 cultures of staphylococcus isolated from the intestines and throat of the medical staff of a multidisciplinary hospital: *S. epidermidis* ($n = 54$), *S. haemolyticus* ($n = 44$), *S. aureus* ($n = 32$). The lytic activity of bacteriophages was studied using the Appelman method, and the sensitivity of cultures to bacteriophages was studied using the drop method on the Mueller-Hinton medium. **Results.** Among *Staphylococcus epidermidis* coproisolates, strains resistant to 4 bacteriophages were 2 times more common ($p = 0.01$). Coproisolates showed resistance to “polyvalent Pyobacteriophage purified” and to “Staphylococcal bacteriophage” 1.8 times ($p = 0.041$) and 1.5 times ($p = 0.05$) more often than oral cultures. *Staphylococcus haemolyticus* strains from intestinal contents were 2.4 times more likely to be resistant to “Staphylococcal bacteriophage” ($p = 0.032$), 3 times more likely to “Intestinal bacteriophage” ($p = 0.026$), and pharyngeal isolates 1.6 times more likely to show resistance to “polyvalent Pyobacteriophage” ($p = 0.042$) compared to intestinal strains. *Staphylococcus aureus* isolated from various biomaterials had no differences in the frequency and spectrum of bacteriophage resistance ($p > 0.05$). **Conclusion.** *Staphylococci* isolated from the microbiota of medical staff are characterized by a high frequency of resistance to commercial bacteriophages. The spectrum of resistance to bacteriophages in strains isolated from the oropharynx and intestines differs.

Key words: Medical personnel, bacteriophages, staphylococci, resistance

For citation: Zakharova Yu. V., Kuprienko T. S., Otdushkina L. Y. Resistance of staphylococcal biota of medical staff of a multidisciplinary hospital to bacteriophages. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 25–32. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-25-32> (In Russ.).

Введение. В эру роста антибиотикорезистентности для лечения различных гнойно-воспалительных, острых кишечных заболеваний, для коррекции нарушений микробиоты различных биоценозов, а также для дезинфекции госпитальной среды и предупреждения формирования госпитальных штаммов стали все чаще применяться бактериофаги [1–3]. Это связано с их высокой специфичностью действия, способностью элиминировать бактерии из биопленок, отсутствием побочных эффектов по сравнению с антибиотиками [2, 4, 5]. В то же время высокая штаммовая специфичность фагов обуславливает индивидуальный подход в выборе данных иммунобиологических препаратов [6].

Медицинские сотрудники многопрофильных стационаров являются особой категорией населения, так как их деятельность связана с многофакторным неблагоприятным воздействием окружающей среды стационара. В полужакрытой экологической системе стационаров они постоянно контактируют с большим количеством микроорганизмов различной природы, антибиотиками, дезинфицирующими и антисептическими средствами [7–9]. В связи с этим у медицинских сотрудников формируются специфические микробиоценозы, требующие коррекции. Кроме того, среди персонала стационаров отмечается высокая заболеваемость острыми формами инфекций вирусной и бактериальной природы [10], поэтому сами медицинские работники являются особыми пациентами, требующими персонализированных подходов к этиотропной терапии инфекционных заболеваний [11]. Вовлеченность медицинского персонала в эпидемический процесс формирования госпитальных штаммов делает актуальным изучение биологических свойств микросимбионтов различных биотопов не только для назначения эффективных средств лечения при различных заболеваниях, но и для мониторинга формирования госпитальных штаммов [12].

Цель: определить частоту и спектр устойчивости к коммерческим бактериофагам представителей рода *Staphylococcus*, выделенных из ротоглотки и кишечника медицинских сотрудников многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 130 штаммов микроорганизмов рода *Staphylococcus*, изолированных из кишечника и ротоглотки 159 медицинских сотрудников многопрофильного стационара, которые были обследованы по поводу нарушений микробиоты.

Характеристика группы участников исследования: исследование одномоментное, проведено на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева». На проведение исследования получено разрешение Комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 298 от 28.12.2022). Все участники подписывали добровольное информированное согласие, позволяющее использовать полученные данные для обработки и опубликования, а также разъясняющее цели, задачи, используемые методы и средства.

В исследование были включены медицинские сотрудники хирургического отделения ($n = 40$), реанимационно-анестезиологического отделения ($n = 33$), послеродового отделения ($n = 30$), терапевтического отделения ($n = 36$) и операционного блока ($n = 20$). Основным критерием включения в основную группу стал стаж работы в стационаре не менее 1 года. Критерии исключения: наличие острого заболевания бактериальной или вирусной этиологии, обострение хронического заболевания дыхательной или пищеварительной систем, прием антибактериальных средств менее чем за 1 месяц до исследования, вредные привычки (курение). Гендерный состав медицинских сотрудников: 17 (10,7 %) мужчин и 142 (89,3 %) женщины; высшее образование имели 25 (16,7 %) человек, среднее специальное – 134 (84,3 %) человека; средний возраст $-37,7 \pm 9$ лет.

Преаналитический внелабораторный и лабораторный этапы: забор фекалий для исследования медицинские работники проводили самостоятельно в утренние часы в стерильные одноразовые емкости (ООО «Полимерные изделия», Россия) в объеме не менее 1–3 г. Забор мазков из ротоглотки проводили с помощью сухих стерильных тампонов (тупфер) (“Unicornmed”, Россия) не ранее 2 ч после приема пищи и предварительного полоскания полости рта. Доставку материалов в научную лабораторию осуществляли в течение 2 ч от момента забора в сумках-холодильниках при температуре $+4...+6$ °С. На преаналитическом лабораторном этапе из фекалий готовили разведения от 10^{-1} до 10^{-9} , из ротоглотки – от 10^{-1} до 10^{-5} .

Выделение и идентификация стафилококков: изоляцию стафилококков из биоматериалов проводили на селективной питательной среде – желточно-солевом агаре, приготовленном на основе агара из гидролизата рыбной муки – ГРМ-агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). Было выделено 162 штамма микроорганизмов рода *Staphylococcus*. Идентификацию до вида проводили по биохимическим свойствам с помощью STAPHYtest 16 («Lachema diagnostica s.r.o», Чехия) на анализаторе Erba Scan (Lachema, Чехия). Отношение к бактериофагам определяли у доминирующих в структуре видов стафилококков ($n = 130$): *S. epidermidis* ($n = 54$), *S. haemolyticus* ($n = 44$), *S. aureus* ($n = 32$).

Определение литической активности фагов и бактериофагочувствительности культур. В работе использованы коммерческие бактериофаги: «Бактериофаг стафилококковый» («НПО «Микроген», Пермь, Россия), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» («НПО «Микроген», Нижний Новгород, Россия), «Секстафаг пиобактериофаг поливалентный» («НПО «Микроген», Пермь, Россия), «Интести-бактериофаг» («НПО «Микроген», Нижний Новгород, Россия). Все коммерческие бактериофаги имели срок годности до 2024 г. и хранились согласно инструкции производителя в темноте при температуре $+4...+6$ °С.

Изучение литической активности бактериофагов проводили по Аппельману в трех повторах. В качестве тест-штамма использовали *S. aureus*, чувствительный к бактериофагам, изолированный из кишечника людей с микробиологическими нарушениями, что можно рассматривать как ограничение данного исследования, вследствие отсутствия контрольных производственных штаммов. В день исследования готовили ряд последовательных разведений бактериофагов в мясо-пептонном бульоне от минус 1 до минус 9 степени. Далее в каждое разведение титруемого фага добавляли по 0,03 мл взвеси суточной культуры *S. aureus*, содержащей 10^9 микробных клеток и инкубировали при 37 °С в течение 18 ч. Результаты учитывали по отсутствию видимого роста бактерий в присутствии фага.

Чувствительность культур к бактериофагам осуществляли капельным методом [13] на среде Мюллера – Хинтона (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия), чувствительными считали культуры полностью лизированные фагом в месте его нанесения. В остальных случаях (наличие единичных и множественных колоний вторичного роста) регистрировали отсутствие литической активности фага [13].

Статистические методы. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics / PS IMAGO (IBM/Predictive Solutions Sp z.o.o., США). Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Описательная статистика представлена относительными показателями, сравнение которых осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Количественное содержание стафилококков в биоматериале представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; Q_1 – Q_3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. По итогам исследования микробиоты медицинских сотрудников установлено, что среди стафилококков доминировали три вида – *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. aureus* (рис.).

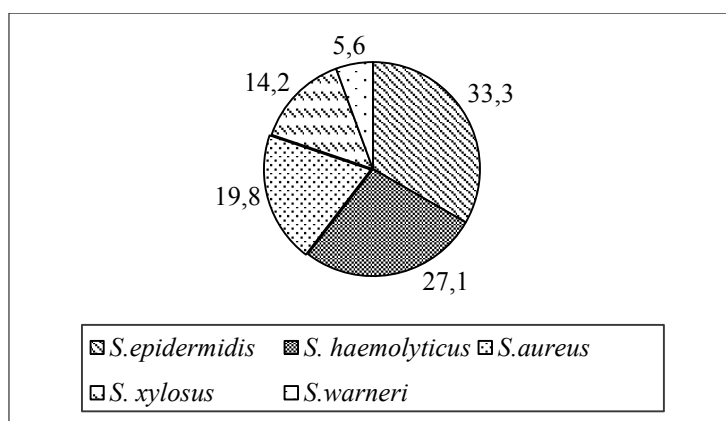


Рисунок. Видовая структура микроорганизмов рода *Staphylococcus*, изолированных от медицинских сотрудников многопрофильного стационара (%)
Figure. Species structure of microorganisms of the genus *Staphylococcus* isolated from medical staff of a multi-profile hospital (%)

Постоянными представителями кишечной микрофлоры медицинских сотрудников, независимо от отделения, были *S. epidermidis*, так как частота их обнаружения составила 80–90 % (табл. 1).

Таблица 1. Частота обнаружения и количественное содержание стафилококков в кишечной микрофлоре медицинских сотрудников
Table 1. Frequency of detection and quantitative content of staphylococci in the intestinal microbiota of medical staff

Отделение	<i>S. epidermidis</i>		<i>S. haemolyticus</i>		<i>S. aureus</i>	
	Абс/ %	Lg КОЕ/г	Абс/ %	Lg КОЕ/г	Абс/ %	Lg КОЕ/г
ПП/PN, n = 30	27/90,0	3 (2; 5)	4/13,3	5 (2; 6)	3/10,0	2 (2; 3)
РАО/ICAU, n = 33	28/ 84,8	3 (2; 4)	7/21,2	5 (3; 6)	4/12,1	3 (2; 5)
X/S, n = 40	34/85,0	3 (2; 5)	6/15,0	5 (2; 5)	6/15,0	4 (2; 5)
ОБ/OU, n = 20	16/20,0	4 (3; 5)	1/5,0	3 (2; 4)	2/10,0	3 (2; 4)
T/T, n = 36	29/80,6	3,5 (2; 5)	6/16,7	6 (2; 7)	4/11,1	3 (2; 5)

Примечание: ПП – послеродовое; РАО – реанимационно-анестезиологическое, X – хирургическое; ОБ – операционный блок; T – терапевтическое.

Note: PN – postnatal; ICAU – intensive care and anesthesiology unit; S – surgical; OU – operating unit; T – therapeutic.

S. epidermidis также часто в 83,3–55,6 % случаев входили в состав ротоглоточной микрофлоры сотрудников послеродового, реанимационного, хирургического и терапевтического отделений (табл. 2). *S. haemolyticus* были изолированы из кишечного содержимого с частотой, не превышающей 21,2 %, из зева в 26,7 % случаев. *S. aureus* выделяли из кишечника всех сотрудников практически с одинаковой частотой, не превышающей 15 %, тогда как в микрофлоре зева у работников операционного блока регистрировали самые низкие показатели обнаружения этого вида стафилококка, что связывают с соблюдением антисептического режима в операционном блоке и недлительным контактом с пациентами [12] (табл. 2).

Таблица 2. Частота обнаружения и количественное содержание стафилококков в ротоглоточной микрофлоре медицинских сотрудников
Table 2. Frequency of detection and quantitative content of staphylococcus in the oropharyngeal microbiota of medical staff

Отделение	<i>S. epidermidis</i>		<i>S. haemolyticus</i>		<i>S. aureus</i>	
	Абс/ %	Lg КОЕ/г	Абс/ %	Lg КОЕ/г	Абс/ %	Lg КОЕ/г
ПП/PN (n = 30)	25/83,3	4 (2; 5)	8/26,7	5 (2; 6)	5/16,7	2 (2; 3)
РАО/ICAU (n = 33)	25/75,0	4 (2; 4)	3/9,1	5 (2; 6)	4/12,1	3 (1; 3)
X/S (n = 40)	15/62,5	3 (2; 5)	4/16,7	5 (1; 5)	3/12,5	2 (1; 4)
ОБ/OU (n = 20)	3/15,0	4 (3; 5)	1/ 5,0	4 (2; 5)	1/5,0	2 (1; 3)
T/T(n = 36)	20/55,6	2 (1; 3)	6/16,7	3 (1; 4)	4/11,1	2 (1; 4)

Примечание: ПП – послеродовое; РАО – реанимационно-анестезиологическое, X – хирургическое; ОБ – операционный блок; T – терапевтическое.

Note: PN – postnatal; ICAU – intensive care and anesthesiology unit; S – surgical; OU – operating unit; T – therapeutic.

Литическая активность коммерческих бактериофагов была не менее 10^{-4} . Так, активность препаратов «Бактериофаг стафилококковый», «Пиобактериофаг поливалентный очищенный», «Секстафаг пиобактериофаг поливалентный» составил 10^{-5} , а «Интести-бактериофага» («НПО «Микроген», Нижний Новгород, Россия) – $10^{-4,3}$ (табл. 3).

Таблица 3. Активность коммерческих бактериофагов
Table 3. Activity of commercial bacteriophages

Препарат	Первый повтор	Второй повтор	Третий повтор	Среднее значение титра
«Бактериофаг стафилококковый»	10^{-5}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-5}
«Пиобактериофаг поливалентный очищенный»	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}
«Секстафаг пиобактериофаг поливалентный»	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-5}
«Интести-бактериофаг»	10^{-4}	10^{-4}	10^{-5}	$10^{-4,3}$

Среди *S. epidermidis* из фекального биотопа только 22,7 % были резистентны к одному бактериофагу, чаще всего (54,5 %) стафилококки этого вида были устойчивы ко всем препаратам ($p = 0,01$). Среди *S. haemolyticus* устойчивость к трем бактериофагам была высокой и составила 39,1 %, к одному из препаратов были резистентными 26,1 % штаммов. Устойчивость к двум бактериофагам у *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* была низкой и составила 9,1 и 17,6 % соответственно ($p = 0,568$). Среди золотистых стафилококков 23,5 % штаммов были устойчивы ко всем коммерческим фагам, 29,4 % – только к одному препарату.

Среди изолятов ротоглоточного биотопа, независимо от вида, регистрировали полифагорезистентность. Так, устойчивыми к трем препаратам бактериофагов были 28,1 % культур *S. epidermidis*, среди *S. haemolyticus* – 28,6 %, среди *S. aureus* – 26,7 % штаммов ($p = 0,432$). Среди эпидермальных и золотистых стафилококков 28,1 и 20 % соответственно не лизировались двумя коммерческими фагами ($p = 0,786$), а среди *S. haemolyticus* чаще обнаруживали штаммы, не чувствительные к одному бактериофагу (28,6 %). *S. aureus* и *S. epidermidis* только в 13,3 и 18,8 % случаев были устойчивы к одному фаговому биофармаку. Таким образом, *S. epidermidis* фекального биотопа характеризуются высокой частотой обнаружения полифагорезистентных штаммов. В ротоглоточном биотопе, независимо от вида, устойчивость к трем коммерческим бактериофагам не превышала 28,6 %.

Среди кишечных изолятов *S. epidermidis* 72,7 и 63,6 % культур проявляли устойчивость к стафилококковому и к поливалентному пиобактериофагу. Частота обнаружения устойчивых к данным коммерческим бактериофагам штаммов из ротоглоточного биотопа была ниже и составила 38,8 % ($p = 0,041$) и 43,8 % соответственно ($p = 0,05$). К секстафагу устойчивыми были 29,3 % эпидермальных стафилококков из кишечника и 31,5 % из ротоглотки ($p = 0,243$).

Копроизолиты *S. haemolyticus* чаще проявляли устойчивость к стафилококковому фагу (79,6 %, против 32,5 %, $p = 0,032$), а изоляты из зева – к пиобактериофагу (61,9 % против 37,8 %, $p = 0,042$). Также среди копроизолитов *S. haemolyticus* отмечали высокую устойчивость к интести-фагу, которая составила 54,5 %, тогда как из ротоглотки штаммы были устойчивы к этому препарату только в 18,5 % случаев ($p = 0,026$).

Золотистые стафилококки, независимо от биотопа, в 58,5–61,3 % случаев были не чувствительны к стафилококковому бактериофагу. К поливалентным фагам – пиобактериофагу и секстафагу – были резистентны 46,5 и 48,8 % копроизолитов ($p = 0,987$). Среди изолятов из ротоглотки устойчивость к этим коммерческим бактериофагам была сходной и составила 51,2 и 49,2 % соответственно ($p = 0,998$). Интестибактериофаг не лизировал 52,3 % штаммов из кишечного биотопа и 39,3 % из ротоглоточного ($p = 0,087$).

Таким образом, установлена высокая частота полифагоустойчивости стафилококковой микрофлоры медицинского персонала к коммерческим бактериофагам, что может быть связано с высокой интенсивностью микробного фактора, действующего в госпитальной среде и циркуляцией устойчивых к различным антибактериальным препаратам бактерий. Стафилококки, изолированные от медицинского персонала, имеют экологически детерминированную устойчивость к бактериофагам, что свидетельствует о разной эпидемиологической значимости биотопов медицинских сотрудников. Полученные данные можно использовать в рамках эпидемиологического надзора за формированием внутрибольничных штаммов и при персонализированном выборе бактериофагов для медицинских сотрудников.

Выводы:

1. Среди копроизолятов *Staphylococcus epidermidis* в 2 раза чаще встречались устойчивые к четырем коммерческим бактериофагам штаммы ($p = 0,01$). Копроизоляты проявляли резистентность к «Пиобактериофагу поливалентному очищенному» и к «Бактериофагу стафилококковому» в 1,8 раза ($p = 0,041$) и в 1,5 раза ($p = 0,05$) чаще, чем из ротоглотки.
2. Штаммы *Staphylococcus haemolyticus* из кишечного биотопа в 2,4 раза чаще были устойчивы к «Бактериофагу стафилококковому» ($p = 0,032$), в 3 раза чаще к «Интести-бактериофагу» ($p = 0,026$), а изоляты из зева в 1,6 раза чаще проявляли резистентность к «Пиобактериофагу поливалентному очищенному» ($p = 0,042$).
3. *Staphylococcus aureus* из различных биотопов не имели различий в частоте и спектре бактериофагорезистентности ($p > 0,05$).

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. Абдуллаева А. М., Блинкова Л. П., Уша Б. В., Удавлиев Д. И., Першина Т. А., Пахомов Ю. Д. Анализ использования бактериофагов в качестве безопасных средств микробной деконтаминации пищевых продуктов // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2020. Т. 34, № 2. С. 220–227.
2. Баркова И. А., Ижбердеева М. П., Сауткина А. А. Эндолизины бактериофагов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т. 100, № 1. С. 126–134.
3. Жгулева А. А., Алтынпара А. И., Лузанова О. А. Профилактика и лечение бактериофагами инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии // Forcipe. 2020. Т. 3, № 1. С. 465–466.
4. Леванова Л. А., Захарова Ю. В., Марковская А. А., Отдушкина Л. Ю. Чувствительность к бактериофагам условно-патогенной микробиоты при микрoэкологическxх нарушениях кишечника у детей города Кемерово // Фундаментальная и клиническая медицина. 2022. Т. 7, № 3. С. 40–45.
5. Конышев И. В., Дудина Л. Г., Морозова Н. А., Бывалов А. А. Адгезивность специфических бактериофагов к клеткам иерсиний, оцененная методом лазерной ловушки // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 573–578.
6. Начаров П. В., Кривопалов А. А., Шустова Т. И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 7. С. 170–175.
7. Чезганова Е. А., Ефимова О. С., Сахарова В. М., Ефимова А. Р., Созинов С. А., Исмагилов З. Р., Брусина Е. Б. Дополнительный резервуар госпитальных микроорганизмов в медицинских организациях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. Т. 98, № 3. С. 266–275.
8. Chezganova E., Brusina E., Efimova O., Sozinov S., Ismagilov Z., Sakharova V., Kutikhin A., Efimova A. Ventilation-associated particulate matter is a potential reservoir of multidrug-resistant organisms in health facilities // Life. 2021. Т. 11, № 7. Р. 639–659.
9. Ахметшина В. Т., Бакиров А. Б., Бадамшина Г., Фищенко Р. Р. Особенности микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кожи у медицинских работников // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 7 (256). С. 48–49.
10. Иванов Д. Ю., Дроздова О. М., Ан Р. Н., Кобылина А. Г. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями медицинского персонала стоматологических организаций // Здоровье населения и среда обитания. 2023. Т. 31, № 10. С. 78–86.
11. Головки Е. А., Несина И. А., Смирнова Е. Л., Потеряева Е. Л., Фигуренко Н. Н., Демешко К. О. Анализ состояния здоровья медицинских работников по результатам проведения обязательных периодических медицинских осмотров // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13, № 4. С. 22–27.

12. Бондаренко А. П., Шмыленко В. А., Троценко О. Е., Зайцева Т. А. Некоторые аспекты развития эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2019. Т. 36, № 36. С. 92–97.
13. МР 3.5.1.0101-15 «Биологический метод дезинфекции с использованием бактериофагов». Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. 12 с.

References

1. Abdullaeva A. M., Blinkova L. P., Usha B. V., Udavliev D. I., Pershina T. A., Pakhomov Yu. D. Analysis of the use of bacteriophages as safe means of microbial decontamination of food products. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii* = Russian Journal of Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology. 2020; 34 (2): 220–227 (In Russ.).
2. Barkova I. A., Izhberdeeva M. P., Sautkina A. A. Bacteriophage endolysins. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2023; 100 (1): 126–134 (In Russ.).
3. Zhguleva A. A., Altynpara A. I., Luzanova O. A. Prevention and treatment of infectious complications by bacteriophages in obstetrics and gynecology. *Forcipe* = Forcep. 2020; 3 (1): 465–466 (In Russ.).
4. Levanova L. A., Zakharova Yu. V., Markovskaya A. A., Otdushkina L. Yu. Sensitivity to bacteriophages of conditionally pathogenic microbiota in microecological intestinal disorders in children of Kemerovo. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina* = Fundamental and clinical medicine. 2022; 7 (3): 40–45 (In Russ.).
5. Konyshchev I. V., Dudina L. G., Morozova N. A., Byvalov A. A. The adhesion of specific bacteriophages to *Yersinia* cells, evaluated by the laser trap method. *Infektsiya i immunitet* = Infection and immunity. 2023; 13 (3): 573–578 (In Russ.).
6. Nacharov P. V., Krivopalov A. A., Shustova T. I. General characteristics, results and prospects of clinical application of bacteriophage therapy. *Meditsinskiy sovet* = Medical advice. 2023; 17 (7): 170–175 (In Russ.).
7. Chezganova E. A., Efimova O. S., Sakharova V. M., Efimova A. R., Sozinov S. A., Ismagilov Z. R., Brusina E. B. Additional reservoir of hospital microorganisms in medical organizations. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2021; 98 (3): 266–275 (In Russ.).
8. Chezganova E., Brusina E., Efimova O., Sozinov S., Ismagilov Z., Sakharova V., Kutikhin A., Efimova A. Ventilation-associated particulate matter is a potential reservoir of multidrug-resistant organisms in health facilities. *Life*. 2021; 11 (7): 639 (23).
9. Akhmetshina V. T., Bakirov A. B., Badamshina G., Fishchenko R. R. Features of the microflora of the mucous membranes of the upper respiratory tract and skin of medical workers. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya* = Public health and habitat. 2014; 7 (256): 48–49 (In Russ.).
10. Ivanov D. Yu., Drozdova O. M., An R. N., Kobylina A. G. Incidence of acute respiratory infections of medical personnel of dental organizations. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya* = Public health and habitat. 2023; 31 (10): 78–86 (In Russ.).
11. Golovko E. A., Nesina I. A., Smirnova E. L., Poteryaeva E. L., Figurenko N. N., Demeshko K. O. Analysis of the health status of medical workers based on the results of mandatory periodic medical examinations. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii* = Medical Bulletin of the South of Russia. 2022; 13 (4): 22–27 (In Russ.).
12. Bondarenko A. P., Shmylenko V. A., Trotsenko O. E., Zaytseva T. A. Some aspects of the development of the epidemic process of infections associated with medical care (literature review). *Dalnevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* = Far Eastern Journal of Infectious Pathology. 2019; 36 (36): 92–97 (In Russ.).
13. МР 3.5.1.0101-15 “Biological disinfection method using bacteriophages”. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2016: 12 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Ю. В. Захарова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-3475-9125, e-mail: yvz@bk.ru;

Т. С. Куприенко, ординатор кафедры микробиологии и вирусологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия, ORCID: 0009-0004-9107-2989, e-mail: rts0621@yandex.ru;

Л. Ю. Отдушкина, старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0003-4126-4312, e-mail: lara276@mail.ru.

Information about the authors

Yu. V. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-3475-9125, e-mail: yvz@bk.ru;

T. S. Kuprienko, Resident, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, ORCID: 0009-0004-9107-2989, e-mail: rts0621@yandex.ru;

L. Yu. Otdushkina, Senior Lecturer, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0003-4126-4312, e-mail: lara276@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 05.04.2024; одобрена после рецензирования 21.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 05.04.2024; approved after reviewing 21.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК: 616.718.5-001;616.379-008.64-092.9

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-33-39>

ПРОЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ У КРЫС С СИМТОМАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПОВТОРНЫМ ПЕРЕЛОМОМ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ И КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ КАЛЬЦИЯ

Надежда Александровна Мосягина, Владислав Игоревич Лузин

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия

Аннотация. Сахарный диабет оказывает негативное влияние на различные органы и системы, включая систему скелета. При диабете возрастает риск переломов костей скелета, заживление которых также осложнено. При этом влияние последствий повторного перелома на фоне сахарного диабета на прочность костей скелета практически не изучено. **Цель.** Изучение прочностных характеристик большеберцовых костей крыс с диабетом 2 типа после повторного перелома и поиск возможностей коррекции нарушений при помощи общего и местного источников кальция. **Материалы и методы.** Объектом исследования послужили крысы-самки (168 животных), которым на фоне гипергликемии и избыточной массы тела моделировали повторный перелом в виде отверстий в бедренной и большеберцовой костях. Дефект большеберцовой кости наносили после заживления дефекта бедренной кости. После нанесения дефекта большеберцовой кости у части животных дефект оставляли не заполненным, у части животных дефект заполняли биогенным гидроксиапатитным материалом ОК-015, часть животных с незаполненным дефектом получала препарат кальция Кальцецин Адванс внутривенно в терапевтической дозировке. Отдельная группа животных с заполненным дефектом большеберцовой кости также получала препарат Кальцецин Адванс. **Результаты.** У животных с диабетом и незаполненным дефектом отмечалось нарушение всех прочностных характеристик кости без признаков восстановления на поздних сроках эксперимента. У животных, получавших Кальцецин Адванс, улучшение прочностных характеристик за счет минерального компонента отмечалось на более поздних сроках эксперимента, однако восстановление конструктивной прочности зафиксировано и на ранних сроках наблюдения. У животных с имплантацией биогенного гидроксиапатита отмечается снижение конструктивной прочности при сопутствующем улучшении прочностных характеристик ткани органа. При одновременном использовании препарата Кальцецин Адванс и керамического гидроксиапатита отмечается улучшение всех прочностных характеристик за счет местного и системного действия кальция. **Заключение.** Повторный перелом при диабете 2 типа вызывает значительные нарушения прочности большеберцовой кости. Применение препарата Кальцецин Адванс и имплантация гидроксиапатитного материала улучшают прочностные характеристики кости после повторного перелома. Наиболее оптимальным является сочетание имплантации гидроксиапатитного материала и назначение препарата Кальцецин Адванс внутрь.

Ключевые слова: крысы, большеберцовая кость, повторный перелом, гидроксиапатит, сахарный диабет

Для цитирования: Мосягина Н. А., Лузин В. И. Прочностные характеристики большеберцовой кости у крыс с сахарным диабетом 2 типа и повторным переломом большеберцовой кости и коррекция выявленных изменений под влиянием системного и местного действия кальция. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 33–39. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-33-39>.

STRENGTH FEATURES IN RATS WITH DIABETES SYMPTOMS AFTER REPEATED FRACTURE OF THE TIBIA AND TREATMENT OF ALTERATIONS BY MEANS SYSTEMIC AND LOCAL CALCIUM SOURCES

Nadezhda A. Mosyagina, Vladyslav I. Luzin

Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

Abstract. Diabetes exerts negative effects on different organs and systems including skeletal system. Diabetes features increase of risk of fractures and healing of such fractures is also complicated. However, the effects of fracture consequences of repeated fracture on bone strength is not well known. **Aim.** To test strength features of the tibia in diabetic rats after repeated fracture and to consider administration of systemic and local calcium sources for treatment purposes. **Material and methods.** The study involved 168 female rats with hyperglycemia and obesity. Repeated fracture was modeled as formation of consecutive openings in the femur and the tibia. Fracture of the tibia was modeled after healing of the femur fracture healing. After formation of the defect in the tibia, in several animals the defect remained empty and in other animals the defect was filled with biogenic hydroxyapatite implants (OK-015). A group of animals with empty openings received intragastric calcium drug Calcemin Advance in therapeutic dosage. Another group of animals with the implants also received intragastric Calcemin Advance. **Results.** Diabetic animals with empty defects exhibited deranged strength features without restoration signs up to the end of observation. In animals that received Calcemin Advance, restoration of strength was observed in later terms mostly due to restoration of mineral contents however constructional features began recovering into the beginning of observation. In animals with hydroxyapatite implants constructional features worsened yet tissue strength increased. Application of both Calcemin Advance and OK-015 results in restoration of all strength features due to systemic and local administration of calcium sources. **Conclusion.** Repeated fracture in animals with type 2 diabetes results in considerable derangement of strength of the tibia. Administration of Calcemin Advance and implantation of hydroxyapatite material result in restoration of strength feature of the bone. Combined action of intragastric Calcemin Advance and hydroxyapatite implants appears to be the most optimal for recovery of the tibia strength.

Key words: rats, tibia, repeated fracture, hydroxyapatite, diabetes

For citation: Mosyagina N. A., Luzin V. I. Strength features in diabetic rats after repeated fracture of the tibia and treatment of alterations by means systemic and local calcium sources. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 33–39. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-33-39> (In Russ.).

Введение. Снижение качества костной ткани и повышенный риск переломов являются постоянными осложнениями сахарного диабета (СД). Риск переломов повышается за счет множества факторов, которые приводят либо к падениям, либо к снижению прочности костей. При СД 2 типа снижение прочности кости происходит несмотря на нормальную, а иногда и повышенную минеральную плотность костной ткани («диабетический парадокс») [1].

Важную роль в снижении качества костной ткани могут играть такие факторы, как прямое влияние гипергликемии на клетки костной ткани, накопление конечных продуктов гликирования, гиповитаминоз витамина D, гормональные нарушения, в частности, гиперинсулинемия, ожирение, повышение уровня склеростина, прием некоторых сахароснижающих препаратов и нарушения обмена кальция [2–4].

Также существуют данные о нарушении конструкционной прочности кости ввиду нарушения геометрии костей [4]. Существует множество исследований, посвященных риску развития переломов при СД как 1, так и 2 типа, однако в доступных источниках практически не освещены вопросы развития повторного перелома при СД, а также последствий такового для прочности поврежденной кости. В доступных источниках отсутствуют сведения об эффективности общей и местной коррекции возможных изменений прочности костей в условиях повторного перелома. Можно предположить, что повторный перелом на фоне СД 2 типа может иметь значительные негативные последствия, однако экспериментальные подтверждения данного предположения отсутствуют.

Цель: изучить прочностные характеристики большеберцовых костей крыс после повторного перелома на фоне гипергликемии и ожирения и оценить эффективность коррекции возникающих изменений при помощи имплантации гидроксиапатитного материала в область перелома, назначения препарата кальция Кальцемин Адванс и сочетания этих корректирующих воздействий.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на 168 самках нелинейных лабораторных крыс с исходной массой тела 155–160 г. Содержание животных и все необходимые манипуляции и воздействия проводили в соответствии с международными рекомендациями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986), с Директивой Совета Европейских сообществ от 22.09.2010 (2010/63/EU) по уходу за лабораторными животными, а также с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации согласно «Принципам надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 33044-2014, 2015) и приказу «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» Минздрав РФ, № 199-н от 01.04.2016).

Все животные были распределены на группы по 6 животных в каждой. Группу 1 составляли интактные животные. В группе 2 животные находились на адипогенной диете, представлявшей собой добавки в стандартный рацион сахарозы (20 % от суточной калорийности) и топленого свиного сала (40 % от суточной калорийности) [5]. Диета длилась 60 дней до начала экспериментальных воздействий. Животным группы 3 выполняли моделирование повторного перелома путем последовательного нанесения дефектов в бедренную и большеберцовую кости под общей ингаляционной анестезией хлороформом. Дефект бедренной кости выполняли в виде несквозного отверстия диаметром 2 мм на границе дистального метафиза и диафиза кости при помощи стоматологического твердосплавного бора соответствующего диаметра. По прошествии 60 дней, отведенных для заживления дефекта бедренной кости, наносили сквозной дефект большеберцовой кости на границе проксимального метафиза и диафиза. В обоих случаях место для дефекта было выбрано таким образом, чтобы при наличии перелома функциональная нагрузка на кость сохранялась. В группе 4 проводили манипуляции, идентичные животным группы 3, однако использовались животные с гипергликемией и ожирением. Крысам группы 5 проводили воздействия, идентичные группе 4, а в качестве корректора использовали препарат кальция 4 поколения Кальцецин Адванс в терапевтической дозировке, которая рассчитывалась на массу тела животного с учетом видового коэффициента выносливости. Препарат вводили внутривентрикулярно при помощи зонда. В группе 6 животным с диабетом и переломами дефект большеберцовой кости во время операции заполняли биогенным гидроксипатитным материалом ОК-015 без примесей. Животным группы 7 также на фоне диабета и переломов производилась имплантация материала ОК-015 в большеберцовую кость и одновременно назначался препарат Кальцецин Адванс.

Животные содержались в условиях вивария с неограниченным доступом к пище. Адипогенные добавки меняли при каждом приеме пищи. Сроки наблюдения составляли 7, 15, 30 и 60 суток. По истечении сроков наблюдения животных выводили из эксперимента путем декапитации под общей анестезией и выполняли забор крови для биохимического анализа, а также необходимых для исследования органов. Выделенные большеберцовые кости фиксировали в 10 % растворе формалина и в дальнейшем направляли для исследования прочностных характеристик. Исследование прочности кости проводили с использованием трехточечной модели нагрузки при изгибающей деформации. Перемещения нагружающего органа фиксировали при помощи индикатора микроперемещений с шагом 0,1 мм. Нагрузку объекта проводили до полного разрушения. Из полученных значений нагрузки на каждый шаг индикатора вычисляли следующие показатели: модуль упругости, удельная стрела прогиба, предел прочности и минимальная работа разрушения [6]. Статистическую обработку данных производили при помощи программного обеспечения MS Excel. Для каждой группы рассчитывали среднее значение и стандартные ошибки, для сравнения между группами использовали двусторонний t-критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У интактных животных значения удельной стрелы прогиба снижались с $2,68 \pm 0,11$ до $2,49 \pm 0,04$ мкм/Н (табл.). Значения модуля упругости увеличивались с $5,91 \pm 0,41$ до $6,72 \pm 0,19$ ГПа. Значения предела прочности увеличились с $226,77 \pm 9,29$ ГПа до $263,17 \pm 10,27$ ГПа. Значения минимальной работы разрушения также увеличивались с $146,59 \pm 5,70$ до $151,84 \pm 4,65$ МДж. Такая динамика является характерной для интактных животных, поскольку в отсутствие патогенных факторов происходит стабильное накопление минеральной массы, а следовательно, и увеличение прочности.

У животных группы 2 по сравнению с группой 1 значения удельной стрелы прогиба увеличивались на 15 и 60 сутки на 9,6 и 11,02 % соответственно, а значения модуля упругости достоверно не изменялись. Значения предела прочности снизились на 15, 30 и 60 сутки наблюдения на 4,61, 8,64 и 10,34 % соответственно. Значения минимальной работы разрушения в те же сроки также уменьшились на 11,69, 10,89 и 15,76 % соответственно. Таким образом, прочностные характеристики большеберцовой кости у животных с гипергликемией и ожирением ухудшаются преимущественно на поздних

сроках эксперимента, при этом нарушения конструкционной прочности более значительны, нежели нарушения со стороны материала.

В группе 3 также по сравнению с группой 1 отмечалось снижение значений предела прочности в период с 7 по 60 сутки на 12,54, 15,73, 17,86 и 19,37 % соответственно. Значения минимальной работы разрушения снижались на 15 и 30 сутки на 7,5 и 14,4 % соответственно. На 60 сутки достоверных отклонений не отмечалось, что является следствием неосложненного заживления перелома, поскольку реакция на процессы регенерации ослабляется. Также зафиксировано снижение значения модуля упругости на 60 сутки – на 12,14 %. Уменьшение вышеуказанных значений говорит о снижении прочностных характеристик как ткани, так и конструкции преимущественно за счет минерального компонента [7]. Такая картина характерна для заживления перелома в отсутствие неблагоприятных факторов.

У животных группы 4 по сравнению с группой 3 отмечалось ухудшение всех прочностных характеристик в большинстве сроков наблюдения. Так, значения удельной стрелы прогиба увеличились во все сроки эксперимента на 9,66, 7,00, 1,85 и 14,46 % соответственно, а предел прочности снизился на 11,27, 13,48, 12,77 % и на 14,59 % соответственно в те же сроки. Также в период с 7 по 60 сутки модуль упругости снизился на 7,28, 22,08, 23,45 и 22,63 % соответственно, а минимальная работа разрушения в те же сроки снижалась на 6,88, 10,61, 11,21 и 17,73 % соответственно. В данной группе отмечается значительное ухудшение состояния как тканевом, так и на органном уровне, при этом тенденций к восстановлению прочностных характеристик, в отличие от предыдущей группы, не наблюдалось. Биомеханические исследования показывают нарушения прочностных характеристик костей при СД 2 типа [8–10], при этом остеопороз, развивающийся после перелома, приводит к значительной потере костной ткани, и, следовательно, к повторным переломам [11].

В настоящем исследовании повторный перелом привел к тяжелым нарушениям прочностных характеристик. У животных группы 5, по сравнению с крысами группы 4, значения удельной стрелы прогиба увеличивались на 7, 30 и 60 сутки на 6,55, 3,31 и 8,63 % соответственно. Значения предела прочности на 30 и 60 сутки увеличились на 3,23 и 6,50 % соответственно. Значения модуля упругости увеличивались во все сроки наблюдения на 6,55, 13,27, 15,67 и 13,55 % соответственно, а значения минимальной работы разрушения в период с 15 по 60 сутки увеличились на 8,55, 13,34 и 11,08 % соответственно. Данные изменения свидетельствуют об улучшении прочностных характеристик большеберцовых костей на фоне приема препарата кальция, преимущественно на более поздних сроках эксперимента. При этом уже на ранних сроках эксперимента отмечаются признаки восстановления конструкционной прочности и прочности ткани за счет органического компонента костной ткани. Таким образом, препарат Кальцемин Адванс, содержащий кальций, магний и витамин D, оказывает положительное влияние на костную ткань при гипергликемии и ожирении [12].

У животных группы 6 по сравнению с группой 4 отмечалось увеличение значений удельной стрелы прогиба во все сроки эксперимента на 8,56, 8,65, 13,54 и 15,39 % соответственно. Значение модуля упругости в те же сроки увеличивалось на 8,49, 4,78, 14,98 и 15,33 % соответственно. Значения предела прочности в период с 15 по 60 сутки также увеличивались – на 6,27, 3,65 и 12,83 % соответственно. При этом значения минимальной работы разрушения во все сроки эксперимента снижались на 12,44, 7,9, 3,47 и 3,53 % соответственно. Описанные изменения могут свидетельствовать о снижении конструкционной прочности кости, связанной как с органическим, так и с минеральными компонентами ткани, однако прочностные свойства ткани при этом улучшаются. Такие процессы могут быть вызваны интенсивной резорбцией имплантата в области дефекта, поскольку интенсивность и площадь резорбируемой поверхности при имплантации гидроксиапатитного материала увеличиваются на ранних сроках, но оптимизируются на поздних.

У животных группы 7, по сравнению с группой 6, значения удельной стрелы прогиба уменьшались в период с 7 по 60 сутки на 6,3, 12,05, 13,27 и 15,59 % соответственно. Значения предела прочности в этот же период увеличились на 8,79, 8,45, 9,67 и 5,27 % соответственно. Значения модуля упругости также на протяжении всего эксперимента увеличивались на 13,68, 8,8, 4,86 и 3,8 % соответственно, а значения минимальной работы разрушения увеличились на 9,79, 11,5, 14,14 и 12,43 % соответственно. Следовательно, сочетание местного и системного применения кальция является наиболее оптимальным способом коррекции повторного перелома при СД 2 типа.

Таблица. Биомеханические характеристики большеберцовых костей крыс в зависимости от вида воздействия и длительности эксперимента ($X \pm S_x$)

Table. Biomechanical features of rat tibiae depending on experimental factors and duration if the experiment ($X \pm S_x$)

Группа	Срок, сут.	Уд. стрела прогиба, мкМ/Н	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
1	7	$2,68 \pm 0,11$	$226,77 \pm 9,29$	$5,91 \pm 0,41$	$146,59 \pm 5,70$
	15	$2,62 \pm 0,10$	$229,42 \pm 2,94$	$6,09 \pm 0,36$	$144,01 \pm 2,82$
	30	$2,62 \pm 0,03$	$235,92 \pm 7,67$	$6,19 \pm 0,27$	$147,79 \pm 3,72$
	60	$2,49 \pm 0,04$	$243,17 \pm 10,27$	$6,72 \pm 0,19$	$151,84 \pm 4,65$
2	7	$2,73 \pm 0,05$	$220,92 \pm 2,04$	$6,64 \pm 0,03$	$139,19 \pm 0,83$
	15	$2,87 \pm 0,03^*$	$218,84 \pm 1,61^*$	$6,48 \pm 0,05$	$127,17 \pm 1,48^*$
	30	$2,68 \pm 0,01$	$215,55 \pm 0,76^*$	$6,55 \pm 0,02$	$131,69 \pm 1,05^*$
	60	$2,77 \pm 0,02^*$	$218,02 \pm 1,57^*$	$6,68 \pm 0,03$	$127,91 \pm 0,55^*$
3	7	$2,64 \pm 0,04$	$198,33 \pm 1,07^*$	$5,36 \pm 0,04$	$134,65 \pm 1,27$
	15	$2,69 \pm 0,01$	$193,34 \pm 1,41^*$	$133,21 \pm 0,01$	$133,21 \pm 1,03^*$
	30	$2,79 \pm 0,02$	$193,78 \pm 0,39^*$	$5,85 \pm 0,06$	$126,51 \pm 0,92^*$
	60	$2,53 \pm 0,04$	$196,07 \pm 0,80^*$	$5,90 \pm 0,02^*$	$141,48 \pm 1,28$
4	7	$2,90 \pm 0,02^{\wedge}$	$175,97 \pm 1,89^{*\wedge}$	$4,97 \pm 0,06^{*\wedge}$	$125,38 \pm 1,97^{*\wedge}$
	15	$2,88 \pm 0,08^{\wedge}$	$167,27 \pm 1,56^{*\wedge}$	$4,54 \pm 0,06^{*\wedge}$	$118,44 \pm 1,23^{*\wedge}$
	30	$2,84 \pm 0,01^{*\wedge}$	$169,04 \pm 0,75^{*\wedge}$	$4,47 \pm 0,03^{*\wedge}$	$113,09 \pm 1,07^{*\wedge}$
	60	$2,90 \pm 0,08^{*\wedge}$	$167,46 \pm 0,46^{*\wedge}$	$4,57 \pm 0,01^{*\wedge}$	$116,40 \pm 1,30^{*\wedge}$
5	7	$2,71 \pm 0,02$	$173,72 \pm 0,71^*$	$5,29 \pm 0,04$	$129,63 \pm 1,10^*$
	15	$2,91 \pm 0,003^*$	$170,95 \pm 1,91^*$	$5,14 \pm 0,01^*$	$128,56 \pm 0,88^*$
	30	$2,74 \pm 0,03^*$	$174,50 \pm 0,43^*$	$5,18 \pm 0,01^*$	$128,17 \pm 0,32^*$
	60	$2,65 \pm 0,08$	$178,33 \pm 0,71^*$	$5,18 \pm 0,05^*$	$129,30 \pm 0,51^*$
6	7	$3,15 \pm 0,03^*$	$172,90 \pm 1,19^*$	$5,39 \pm 0,04$	$109,78 \pm 2,28^*$
	15	$3,13 \pm 0,03^*$	$177,75 \pm 1,12^*$	$4,75 \pm 0,04^*$	$109,08 \pm 1,70^*$
	30	$3,22 \pm 0,03^*$	$175,21 \pm 1,26^*$	$5,15 \pm 0,03^*$	$109,17 \pm 1,39^*$
	60	$3,35 \pm 0,05^*$	$188,95 \pm 1,20^*$	$5,27 \pm 0,01^*$	$112,29 \pm 0,72^*$
7	7	$2,95 \pm 0,02^{\#}$	$188,10 \pm 1,77^{\#\#}$	$6,12 \pm 0,04^{\#}$	$120,52 \pm 0,95^{\#\#}$
	15	$2,75 \pm 0,06^{\#}$	$192,77 \pm 2,92^{\#\#}$	$5,17 \pm 0,02^{\#}$	$121,63 \pm 0,83^{\#\#}$
	30	$2,80 \pm 0,02^{\#}$	$192,16 \pm 2,01^{\#\#}$	$5,40 \pm 0,05^{\#}$	$124,61 \pm 1,04^{\#\#}$
	60	$2,83 \pm 0,03^{\#}$	$198,92 \pm 1,93^{\#\#}$	$5,47 \pm 0,05^{\#\#}$	$126,25 \pm 0,44^{\#\#}$

Примечание: *достоверное отличие от группы 1; $\wedge$ достоверное отличие от группы 3; $\#$ достоверное отличие от группы 6.

Note: *significant difference from the group 1; $\wedge$ significant difference from the group 3; $\#$ significant difference from the group 6.

Закключение. У животных с гипергликемией и ожирением без переломов отмечается нарушение прочностных характеристик большеберцовой кости, преимущественно связанных с состоянием кости как конструкции, хотя отмечаются и нарушения со стороны минерального компонента. Развитие данных нарушений на поздних сроках может указывать на адаптацию кости к изменениям нагрузки, связанной с увеличением массы тела. У животных с повторным переломом без симптомов сахарного диабета 2 типа отмечаются нарушения как на органном, так и на тканевом уровне, преимущественно за счет минерального компонента. При этом отмечались признаки сглаживания негативных условий эксперимента на поздних сроках наблюдения, поскольку при неосложненном заживлении перелома реакция неповрежденной ткани на процессы регенерации ослабляется.

При повторном переломе на фоне гипергликемии и ожирения отмечалось ухудшение всех прочностных характеристик во все сроки эксперимента без признаков восстановления. Описываемые явления могут являться результатом сочетания гипергликемии, ожирения и повторного перелома. При назначении препарата Кальцецин Адванс восстановление упругих свойств костной ткани отмечается на ранних сроках эксперимента, несмотря на снижение жесткости конструкции. Данные изменения, возможно, связаны с нормализацией процессов синтеза коллагена и ослаблением воспалительной реакции, хотя вопрос о влиянии препарата на процессы гликирования коллагена остается открытым. Нормализация параметров, зависящих от состояния минерального компонента, является результатом поступления достаточного количества кальция, хотя наступление таковой на поздних сроках может

свидетельствовать о замедленном обмене кальция при гипергликемии и ожирении. Имплантация гидроксиапатитного материала в область дефекта приводит к снижению конструкционной прочности, что вызывается увеличением площади резорбируемой поверхности и интенсивности процессов резорбции, однако наличие местного источника кальция способствует оптимизации ремоделирования костной ткани. Назначение препарата Кальцецин Адванс при имплантации материала ОК-015 в дефект на фоне гипергликемии, ожирения и повторного перелома приводит к улучшению всех прочностных характеристик большеберцовой кости по сравнению с группой с имплантами, что можно считать наиболее оптимальным способом коррекции нарушений прочности кости.

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. Van Hulst V., Rasmussen N., Driessen J. H. M., Burden A. M., Kvist A., van den Bergh J. P. Fracture Patterns in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review of Recent Literature // *Current Osteoporosis Reports*. 2021. Vol. 19. P. 644–655. doi: 10.1007/s11914-021-00715-6.
2. Guja C., Guja L., Dănciulescu Miulescu R. Effect of type 2 diabetes medications on fracture risk // *Annals of Translational Medicine*. 2019. Vol. 7, no. 20. P. 580. doi: 10.21037/atm.2019.09.51.
3. Araújo I. M. de, Mascarenhas Moreira M. L., Albuquerque de Paula F.J. Diabetes and bone // *Archives Of Endocrinology Metabolism*. 2022. Vol 66, no. 5. P. 633–641. doi: 10.20945/2359-3997000000552.
4. Мосягина Н. А., Савенко Л. Д. Химический состав регенерата большеберцовой кости при имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа // *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии* 2022. № 6, вып. 174. С. 36–46.
5. Monahan G. E., Schiavi-Tritz J., Britton M., Vaughan T. J. Longitudinal alterations in bone morphometry, mechanical integrity and composition in Type-2 diabetes in a Zucker diabetic fatty (ZDF) rat. // *Bone*. 2023. No. 170. P. 116672. doi: 10.1016/j.bone.2023.116672.
6. Лещенко Д. В., Костюк Н. В., Белякова М. Б., Егорова Е. Н., Миняев М. В., Петрова М.Б. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) // *Верхневолжский медицинский журнал* 2015. Т. 14, вып. 2. С. 34–39.
7. Торба А. В. Влияние нанесения дефекта большеберцовых костей ювенильным белым крысам с стрептозотоциновым диабетом на прочность плечевой кости // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022. № 1. С. 71–79. doi: 10.21685/2072-3032-2022-1-7.
8. Лузин В. И., Панкратьев А. А., Ивченко А. В., Головченко В. В., Бибик В. В., Соловьева И. В., Демьяненко Е. В. Химический состав большеберцовых костей после внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного и костно-керамического регенерата // *Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова*. 2021. Т. 19, № 2. С. 66–73.
9. Karim L., Rezaee T., Vaidya R. The Effect of Type 2 Diabetes on Bone Biomechanics // *Current Osteoporosis Reports*. 2019. Vol. 17, no. 5. P. 291–300. doi: 10.1007/s11914-019-00526-w.
10. Lekka S., Taylor E. A., Hunt H. B., Donnelly E. Effects of diabetes on bone material properties // *Current Osteoporosis Reports*. 2019. Vol. 17, no. 6. P. 455–464. doi: 10.1007/s11914-019-00538-6.
11. Mosyagina N. Strength features of the tibia in diabetic rats after repeated fracture // *Bone Reports*. 2022. Vol. 16. P. 101347. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101347.
12. Xuan-Qi Zheng, Jie Huang, Jia-liang Lin, Chun-Li Song Pathophysiological mechanism of acute bone loss after fracture // *Journal of Advanced Research*. 2023. Vol. 49. P. 63–80. doi: 10.1016/j.jare.2022.08.019.
13. Imran Ullah Shah, Aysha Sameen, Muhammad Faisal Manzoor, Zahoor Ahmed, Jian Gao, Umar Farooq, Sultan Mehmood Siddiqi, Rabia Siddique, Adnan Habib, Changhao Sun, Azhari Siddeeg Association of dietary calcium, magnesium, and vitamin D with type 2 diabetes among US adults: National health and nutrition examination survey 2007–2014 – A cross-sectional study // *Food Science and Nutrition*. 2021. Vol. 9, no. 3. P. 1480–1490. doi: 10.1002/fsn3.2118.

References

1. Van Hulst V., Rasmussen N., Driessen J. H. M., Burden A. M., Kvist A., van den Bergh J. P. Patterns in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review of Recent Literature Current Osteoporosis Reports. 2021; 19: 644–655. doi: 10.1007/s11914-021-00715-6.
2. Guja C., Guja L., Dănciulescu Miulescu R. Effect of type 2 diabetes medications on fracture risk. Annals of Translational Medicine. 2019; 7 (20): 580. doi: 10.21037/atm.2019.09.51.
3. de Araújo I. M., Mascarenhas Moreira M. L., Albuquerque de Paula F. J. Diabetes and bone. Archives Of Endocrinology Metabolism. 2022; 66 (5): 633–641. doi: 10.20945/2359-3997000000552.
4. Mosyagina N. A., Savenko L. D. Chemical content of bone regenerate after implantation of hydroxyapatite material into the tibia in diabetic rats after repeated fracture. Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii = Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. 2022; 6 (174): 36–46 (In Russ.).
5. Monahan G. E., Schiavi-Tritz J., Britton M., Vaughan T. J. Longitudinal alterations in bone morphometry, mechanical integrity and composition in Type-2 diabetes in a Zucker diabetic fatty (ZDF) rat. Bone. 2023; 170: 116672. doi: 10.1016/j.bone.2023.116672.
6. Leshchenko D. V., Kostyuk N. V., Belyakova M. B., Egorova E. N., Minyaev M. V., Petrova M. B. Diet-induced animal models of metabolic syndrome (literature review). Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Upper Volga Medical Journal. 2015; 14 (2): 34–39 (In Russ.).
7. Torba A. V. The effect of tibia perforation on the strength of humerus in juvenile rats with streptozotocin-induced diabetes. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. = University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2022; (1): 71–79. doi: 10.21685/2072-3032-2022-1-7 (In Russ.).
8. Luzin V. I., Pankratev A. A., Ivchenko A. V., Golovchenko V. V., Bibik V. V., Soloveva I. V., Demyanenko E. V. Chemical composition of tibial bones after intravenous administration of mesenchymal stem cells at different stages of bone and bone-ceramic regenerate formation. Morfologicheskiy al'manakh imeni V. G. Koveshnikova = V. G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2021; 19 (2): 66–73 (In Russ.).
9. Karim L., Rezaee T., Vaidya R. The Effect of Type 2 Diabetes on Bone Biomechanics. Current Osteoporosis Reports. 2019; 17 (5): 291–300. doi: 10.1007/s11914-019-00526-w.
10. Lekkala S., Taylor E. A., Hunt H. B., Donnelly E. Effects of diabetes on bone material properties. Current Osteoporosis Reports. 2019; 17 (6): 455–464. doi: 10.1007/s11914-019-00538-6.
11. Mosyagina N. Strength features of the tibia in diabetic rats after repeated fracture Bone Reports. 2022; 16: 101347. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101347.
12. Xuan-Qi Zheng, Jie Huang, Jia-liang Lin, Chun-Li Song Pathophysiological mechanism of acute bone loss after fracture. Journal of Advanced Research. 2023; 49: 63–80. doi: 10.1016/j.jare.2022.08.019.
13. Imran Ullah Shah, Aysa Sameen, Muhammad Faisal Manzoor, Zahoor Ahmed, Jian Gao, Umar Farooq, Sultan Mehmood Siddiqi, Rabia Siddique, Adnan Habib, Changhao Sun, Azhari Siddeeg Association of dietary calcium, magnesium, and vitamin D with type 2 diabetes among US adults: National health and nutrition examination survey 2007-2014 – A cross-sectional study. Food Science and Nutrition 2021; 9: 1480–1490. doi: 10.1002/fsn3.2118.

Информация об авторах

Н. А. Мосягина, ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0001-9176-8549, e-mail: mosyaginan@bk.ru;

В. И. Лузин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0001-8983-2257, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

Information about the authors

N. A. Mosyagina, Assistant Professor, Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0001-9176-8549, e-mail: mosyaginan@bk.ru;

V. I. Luzin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0001-8983-2257, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11.03.2024; одобрена после рецензирования 18.02.2025; принята к публикации 24.03.2025.

The article was submitted 11.03.2024; approved after reviewing 18.02.2025; accepted for publication 24.03.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12-008.1-072.7

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-40-52>

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В 12 ОБЩЕПРИНЯТЫХ ОТВЕДЕНИЯХ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Андрей Игоревич Нагаев, Елена Александровна Шергина,
Наталья Леонидовна Карпина

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация. У больных туберкулезом легких имеется наиболее высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе формирование условий для электрической нестабильности миокарда. **Цель исследования:** оптимизация выявления электрической нестабильности миокарда у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и гипертонической болезнью в период проведения противотуберкулезной терапии. **Материалы и методы.** Обследовано 78 больных туберкулезом легких, в том числе 31 человек с сопутствующим сахарным диабетом и 16 больных с сопутствующей гипертонической болезнью. Электрокардиограмму регистрировали в 12 отведениях. Проводили анализ электрокардиограммы, аксонометрию Т, вычисление пространственного и фронтального углов QRS-T. Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows и STATISTICA 10. **Результаты исследования.** Наибольшее значение частоты сердечных сокращений имели больные со значением $sQRS-T \geq 90^\circ$, $p < 0,05$. В группе больных туберкулезом легких с нормальным значением пространственного угла QRS медиана $fQRS-T$ принимала положительные значения, а в группе больных туберкулезом легких с $sQRS-T \geq 90^\circ$ – отрицательные, $p < 0,05$. Величина $sQRS-T$ увеличивалась у больных туберкулезом легких старше 45 лет и при сочетании туберкулеза легких и сахарного диабета, $p < 0,05$. Величина $fQRS-T$ не зависела от распространенности специфического процесса, от типа сахарного диабета и стадии гипертонической болезни, $p > 0,05$. Наиболее часто выявляли увеличение $sQRS-T$ у мужчин и женщин в группе больных туберкулезом легких и сахарным диабетом – в 19 / 31 (61,3 %) случаев, менее часто, чем в группе больных туберкулезом легких и гипертонической болезнью в 11 / 31 (43,7 %) случаев и только туберкулезом легких 13 / 31 (42 %) случаев. **Заключение.** При выявлении значений $sQRS-T \geq 90^\circ$ у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом следует их направить на консультацию к врачу-кардиологу.

Ключевые слова: пространственный угол QRS, фронтальный угол QRS, туберкулез легких

Для цитирования: Нагаев А. И., Шергина Е. А., Карпина Н. Л. Возможности электрокардиограммы в 12 общепринятых отведениях для ранней диагностики электрической нестабильности миокарда у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и гипертонической болезнью. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 40–52. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-40-52>.

Original article

THE POSSIBILITIES OF A CONVENTIONAL 12-LEAD ECG FOR EARLY DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN PULMONARY TB PATIENTS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS OR HYPERTENSION

Andrey I. Nagaev, Elena A. Shergina, Natalia L. Karpina

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Abstract. Patients with pulmonary TB are at the highest risk of developing cardiovascular complications, including developing conditions for electrical instability of the heart. **Objective.** To optimize the detection of electrical instability of the myocardium in pulmonary TB patients with concomitant diabetes mellitus or hypertension during TB treatment. **Materials and methods.** We studied 78 pulmonary TB patients, including 31 patients with concomitant diabetes mellitus and 16 patients with concomitant hypertension. We recorded a 12-lead ECG. We performed ECG analysis, T axonometric, and evaluation of the spatial and frontal angles of QRS-T. The results were processed using statistical software package MS EXCEL 2016 for Windows and STATISTICA 10. **Research results.** The highest values of the heart rate were in patients with $sQRS-T \geq 90^\circ$, $p < 0.05$. In pulmonary TB patients with the normal spatial QRS angle the fQRS-T median had a positive value, while in patients with $sQRS-T \geq 90^\circ$ it had a negative value, $p < 0.05$. The sQRS-T value was higher in pulmonary TB patients over 45 years old or with concomitant diabetes mellitus, $p < 0.05$. The fQRS-T value did not depend on TB process spread, diabetes mellitus type, or the stage of hypertension, $p > 0.05$. The increased sQRS-T was more frequently detected in men and women with pulmonary TB / diabetes mellitus – 19/31 (61.3 %) cases, and less frequently – in patients with pulmonary TB/hypertension or just TB – 11 / 31 (43.7 %) and 13 / 31 (42 %) cases respectively. **Conclusion.** Patients with $sQRS-T \geq 90^\circ$ should be referred to a cardiologist for consultation.

Key words: the spatial QRS-T (sQRS-T) angle, the frontal QRS-T (fQRS-T) angle, pulmonary TB

For citation: Nagaev A. I., Shergina E. A., Karpina N. L. The possibilities of a conventional 12-lead ECG for early diagnosis of myocardial electrical instability in pulmonary TB patients with concomitant diabetes mellitus or hypertension. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 40–52. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-40-52> (In Russ.).

Введение. Сердечно-сосудистая патология является одним из ведущих компонентов патогенеза и танатогенеза при различных инфекционных заболеваниях, причем ее развитие может быть связано как с прямым патогенным действием возбудителя или его токсинов на структуры сердца, так и опосредовано каскадом патогенетических механизмов, реализуемых через метаболиты инфекционного процесса [1–3]. Кроме того, возможен кардиотоксический эффект противоинфекционной терапии, в частности ассоциированный с развитием токсической кардиомиопатии у больных туберкулезом [4–6].

Туберкулезу может сопутствовать различный коморбидный фон, в том числе сахарный диабет (СД) и гипертоническая болезнь (ГБ). У таких больных имеется наиболее высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе формирование условий для электрической нестабильности в миокарде. Именно поэтому ранняя и своевременная диагностика является актуальной задачей в комплексе лечебных мероприятий туберкулеза.

Наиболее широкое распространение для выявления нарушений в работе сердца получила электрокардиография (ЭКГ), современные методы которой позволяют не только диагностировать эти нарушения, но и выявлять ранние (доклинические) изменения, а также определять ряд показателей, обладающих прогностической способностью [7].

Практически с самого зарождения метода ЭКГ стал проявляться интерес к изучению с ее помощью взаимоотношений процесса де- и реполяризации желудочков сердца. Достаточно длительное время этот интерес был чисто теоретическим. В 1934 г. в “American Heart Journal” была опубликована работа “Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode”, в которой Wilson F.N. с соавторами предложили концепцию электрокардиографического желудочкового градиента (ЖГ), что дало старт развитию нового направления в ЭКГ [8]. На основе концепции ЖГ были разработаны и внедрены в практику показатели, характеризующие электрохимические процессы в миокарде – «угол QRS-T». Этот угол характеризует расхождение векторов деполяризации и реполяризации в пространстве и является интегральным между векторами QRS и T.

В 2003 г. работой I. Kardys и соавторов продемонстрировано прогностическое значение увеличения пространственного угла QRS-T (sQRS-T) [9]. По данным исследования установлена ценность sQRS-T в прогнозировании фатальных сердечных событий. Однако, несмотря на высокие прогностические возможности sQRS-T, он пока не вошел в широкую клиническую практику, так как для его определения необходимо наличие ортогональных отведений XYZ для классического построения векторов QRS и T.

В разное время были предложены способы трансформации, с помощью которых становится возможным определение sQRS-T по данным обычной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. В последние годы вместо пространственного угла для тех же целей предлагается использование фронтального угла QRS (fQRS-T), расчет которого довольно прост [10]. Тем не менее исследования данных показателей относятся в основном к клинической кардиологии. Предполагается выявление ассоциации увеличения значения QRS-T с различными факторами риска развития ССЗ.

Работ, посвященных анализу углов QRS-T как показателей электрической нестабильности миокарда у больных туберкулезом легких (ТБЛ) при сочетании с СД или ГБ, в отечественной литературе не обнаружено.

Цель: оптимизировать диагностику электрической нестабильности миокарда у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и гипертонической болезнью по результатам исследования электрокардиографии в 12 общепринятых отведениях в период проведения противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы. Одноцентровое обсервационное проспективное сплошное исследование выполнено на базе отделения функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Критерии включения: возраст больных старше 18 лет, подтвержденный диагноз ТБЛ по общепринятым критериям, подтвержденный диагноз СД 1 или 2 типов, подтвержденный диагноз ГБ 1 и 2 стадий.

Из исследования были исключены больные с декомпенсацией сердечной недостаточности, ухудшением течения ГБ, с искусственным водителем ритма, с установленным диагнозом постинфарктного кардиосклероза. Не допускалось наличие у обследуемых клинически выраженной ишемической болезни сердца и прием антиаритмических препаратов. При выявлении у обследуемых на ЭКГ фибрилляции или трепетания предсердий больные также не были включены в исследование в связи с невозможностью достоверной оценки изучаемых параметров ЭКГ. С учетом критериев исключения в исследование включено 78 человек. Из 78 больных было 49 (62,8 %) мужчин, средний возраст которых составил $45 \pm 10,57$ лет, 29 (37,2 %) женщин, средний возраст $52,17 \pm 16,32$ года. Среди больных преобладали лица старшего возраста 45–59 лет (42,3 %); средний возраст составил $47,67 \pm 13,36$ лет (табл. 1).

Таблица 1. Половозрастная и клиническая характеристики обследованных больных
Table 1. Gender, age, and clinical characteristics of the studied patients

Признак	Больные ТБЛ, n = 78 (%)
	Значение
Пол	
Мужской	49 (62,8)
Женский	29 (37,2)
Возраст	
До 20 лет	1 (1,3)
20–35 лет	13 (16,7)
36–44 лет	15 (19,2)
45–59 лет	33 (42,3)
Более 60 лет	16 (20,5)
Категория случаев заболевания	
Впервые выявленные	57 (73,1)
Ранее леченные	14 (17,9)
Рецидив	7 (9,0)
Клиническая форма ТБЛ	
Туберкулема	27 (34,6)
Очаговая	3 (3,8)
Инфильтративная	25 (32,1)

Продолжение табл. 1

Признак	Больные ТБЛ, n = 78 (%)
	Значение
Диссеминированная	3 (3,8)
Фиброзно-кавернозная	16 (20,5)
Цирротическая	4 (5,1)
Клиническая форма СД	
СД 1 типа	11 (35,5)
СД 2 типа	20 (64,5)
Клиническая стадия ГБ	
ГБ 1 стадии	4 (25,0)
ГБ 2 стадии	12 (75,0)

В 57 (73,1 %) случаев диагноз ТБЛ был установлен впервые, в остальных случаях это были случаи повторного лечения или рецидив заболевания. Превалировала инфильтративная клиническая форма ТБЛ 25 (32,1 %) случаев и туберкулема 26 (34,6 %) случаев. Среди клинических форм СД преобладал СД 2 типа, 20 / 31 (64,5 %) случаев. Среди обследованных с ГБ преобладали больные со 2 стадией ГБ, 12 / 16 (75,0 %) случаев.

Выбор режима и формирование схемы химиотерапии осуществлены лечащими врачами-фтизиатрами в соответствии с действующими нормативными документами [11, 12], по результатам теста на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза. В схемы лечения ТБЛ чаще всего были включены фторхинолоны (преимущественно Левофлоксацин), аминогликозиды / Капреомицин и Пиразинамид (43, 41, 32 % соответственно).

Верификация и лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний осуществлялись врачом-кардиологом. Подбор терапии проводили согласно клиническим рекомендациям по лечению [13–15]. Коррекцию гликемии проводил врач-эндокринолог [16]. Лечение проходило в условиях стационара, средний медицинский персонал выдавал пациентам препараты и контролировал их принятие.

Для регистрации ЭКГ в 12 отведениях использовали электрокардиограф «CardiMax FX-7202» (FUKUDA DENSHI, Япония). Регистрацию ЭКГ проводили при калибровке 1 mV и скорости лентопротяжки 50 мм/с, после 10–15-минутного отдыха и не ранее чем через 2 ч после еды в положении лежа на спине. Для снижения кожно-гальванического сопротивления кожу в местах наложения электродов предварительно тщательно обрабатывали раствором кожного антисептика. У всех обследуемых определяли стандартные показатели ЭКГ во II стандартном отведении, в том числе частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), интервал QT (мс) – методом наклона [17], скорректированный интервал QT (QTcB), рассчитываемый по формуле Bazett, оценивали электрическую ось сердца, электрическую ось зубца Т. Выявляли признаки гипертрофии камер сердца (индекс Peguero-LoPresti (PLP) и корнельский вольтажный индекс (КИ)), нарушения возбудимости и проводимости, признаки локального и диффузного поражения миокарда. Нормативными значениями считали следующие: верхняя граница нормальных значений интервала QTcB – 450 мс для мужчин и 460 мс – для женщин [18], PLP, патологический при значениях > 28 мм у мужчин и > 23 мм у женщин, и КИ, патологический при значениях > 28 мм у мужчин и > 20 мм у женщин.

sQRS-T рассчитывали с использованием регрессионного преобразования Jan A. Kors как наиболее простого способа, с использованием соответствующих коэффициентов [19] (табл. 2).

Таблица 2. Коэффициенты трансформации регрессионного преобразования Jan A. Kors

Table 2. Corse regression transformation coefficients

Отведение	I	II	V1	V2	V3	V4	V5	V6
X	0,38	–0,07	–0,13	0,05	–0,01	0,14	0,06	0,54
Y	–0,07	0,93	0,06	–0,02	–0,05	0,06	–0,17	0,13
Z	0,11	–0,23	–0,43	–0,06	–0,14	–0,20	–0,11	0,31

Рассчитывали величину фронтального угла (fQRS-T) как модуля разницы между осью QRS и осью Т (во фронтальной плоскости). При разнице больше 180° значение угла приводилось к минимальному путем вычитания из 360°.

Для определения электрической оси зубца Т использовали тот же метод, что и для вычисления электрической оси комплекса QRS.

Отклонением от нормы считали значения оси Т $\geq 90^\circ$ sQRS-T $\geq 90^\circ$, fQRS-T $\geq 90^\circ$ для всех больных [20]. Кроме того, учитывали и другие пороговые значения для sQRS-T $\geq 75^\circ$ для мужчин, $\geq 59^\circ$ для женщин [21]; при наличии сахарного диабета sQRS-T $\geq 73^\circ$ для мужчин, $\geq 67^\circ$ для женщин [22], fQRS-T $\geq 100^\circ$ [23]; sQRS-T $\geq 79^\circ$ для больных с артериальной гипертензией [24].

Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows и STATISTICA 10 (Dell Inc., США). Исследуемые данные представлены в виде медианы и 25 нижнего и 75 верхнего квартилей, Me [Q₁; Q₃]. Проведено округление цифровых величин до значимых значений. Характер распределения данных оценивали с использованием квантильных диаграмм Q-Q plots и критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Колмогорова-Смирнова; для сравнения по качественным признакам – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Достоверной считалась разница при уровне $p < 0,05$.

Ограничения проведенного исследования. В данном исследовании была изучена относительно небольшая группа больных, в связи с чем полученные результаты могут быть высокоспецифичными для изучаемой выборки. Однако анализ проводили с учетом ненормального ассиметричного распределения данных, что повышает репрезентативность полученных результатов.

Результаты исследования. Проведен анализ параметров ЭКГ у больных ТБЛ, ТБЛ/СД, ТБЛ/ГБ, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3. Значения анализируемых показателей в группах больных ТБЛ, сравнение показателей между группами, Me [Q₂₅; 75 %], $n = 78$
Table 3. Values of the analyzed parameters in the groups of pulmonary TB patients, comparison between the groups, Me [Q₂₅; 75 %], $n = 78$

Показатель, ед. изм.	Референсное значение	Полученное значение			Критерий Краскела – Уоллиса
		I группа (ТБЛ), $n = 31$	II группа (ТБЛ/СД), $n = 31$	III группа (ТБЛ/ГБ), $n = 16$	
ЧСС, уд./мин.	60–90	75 [68; 84]	87 [72; 94]	78 [70; 92]	$H = 3,12, d_f = 2, p = 0,2$
угол QRS, град.	0...+89	61 [26; 76]	29 [–4; 57]	20 [–15; 52]	$H = 8,85, d_f = 2, p = 0,01$
угол Т, град.	0...+90	45 [12; 63]	37 [25; 60]	50 [17; 60]	$H = 0,083, d_f = 2, p = 0,95$
fQRS-T, град.	0...+90	15 [–4; 40]	–18 [–59; 16]	–3,5 [–59; 20]	$H = 7,82, d_f = 2, p = 0,02$
sQRS-T, град.	0...+90	62 [43; 79]	82 [63; 101]	69 [46; 89]	$H = 8,46, d_f = 2, p = 0,01$
QTcB, мс	< 450 мс у мужчин и < 460 мс у женщин	408 [403; 437]	428 [420; 450]	406 [401; 438]	$H = 0,15, d_f = 2, p = 0,92$
PLP, мм	< 28 мм у мужчин и < 23 мм у женщин	17 [12; 24]	21 [16; 26]	20 [13; 24]	$H = 6,17, d_f = 2, p = 0,04$
КИ, мм	< 28 мм у мужчин и < 20 мм у женщин	10 [7; 16]	14 [10; 19]	15 [13; 18]	$H = 4,64, d_f = 2, p = 0,09$

Медианы углов QRS в группах, обследуемых имели нормальные значения, но достоверно различались между собой, $p = 0,01$.

Медианы значений fQRS-T в группах II и III принимали отрицательные значения, а sQRS-T во всех группах имели нормальные значения и достоверно различались между собой, $p = 0,02$ и $p = 0,01$, соответственно.

Медианы значений вольтажных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка во всех группах, обследованных не превышали референсные, но их различия были статистически достоверными по критерию PLP, $p = 0,04$.

При анализе медиан ЧСС и QTcB их значения находились в пределах референсных во всех группах обследованных и статистически не различались, $p > 0,05$.

Проведен анализ частоты выявления увеличения значений fQRS-T и sQRS-T $\geq 90^\circ$ у всех обследованных больных, результаты которого представлены на рисунке 1.

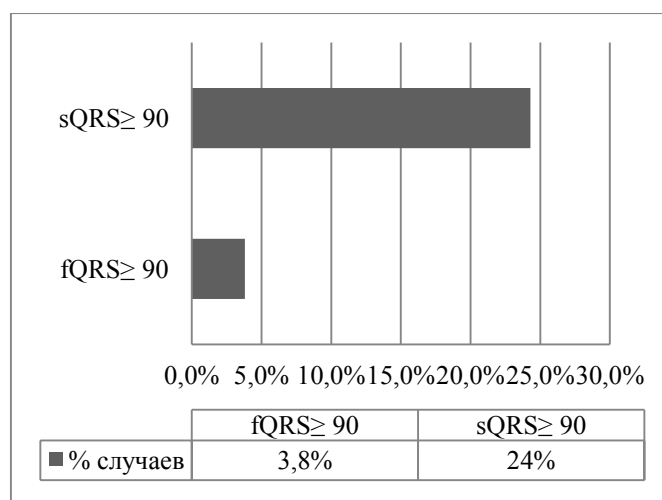


Рисунок 1. Частота выявления увеличения значений анализируемых показателей, % случаев
Figure 1. The incidence of increased values of the analysed parameters, % of cases

Так, наиболее часто выявлялись случаи увеличения sQRS-T среди всех больных обследуемой когорты, 19 / 78 (24,4 %) случаев. Взаимное увеличенное значение fQRS-T и sQRS-T $\geq 90^\circ$ было выявлено в 3 / 78 (3,8 %) случаев, при этом медиана sQRS-T составила $101,39^\circ$ [96,68; 123,67], а медиана fQRS-T 141° [138; 167].

В таблице 4 представлены значения анализируемых показателей и результаты попарного сравнения медиан исследуемых показателей между группами обследуемых по показателю sQRS-T $< 90^\circ$ и sQRS-T $\geq 90^\circ$ с использованием критерия Колмогорова – Смирнова.

Таблица 4. Значения анализируемых показателей в группах sQRS-T $< 90^\circ$ и sQRS-T $\geq 90^\circ$, Me [Q25; 75], n = 78

Table 4. Values of the analysed parameters in groups with sQRS-T $< 90^\circ$ and sQRS-T $\geq 90^\circ$, Me [Q25; 75], n = 78

Показатель	sQRS-T $< 90^\circ$, n = 59	sQRS-T $\geq 90^\circ$, n = 19	Критерий Колмогорова – Смирнова, p
ЧСС, уд./мин.	77 [68; 90]	89 [79; 94]	$< 0,05$
угол QRS, град.	46 [10; 68]	15 [-54; 67]	$> 0,10$
угол T, град.	44 [25; 60]	50 [5; 66]	$> 0,10$
fQRS-T, град.	6 [-19; 26]	-45 [-113; 10]	$< 0,05$
QTcB, мс	419 [404; 437]	437 [404; 450]	$> 0,10$
PLP, мм	20 [13; 26]	16 [15; 23]	$> 0,10$
КИ, мм	14 [9; 19]	13 [7; 16]	$> 0,10$

Так, нами обнаружены статистически значимые отличия в ЧСС и значении fQRS-T между группами больных, имевших нормальное и увеличенное значение пространственного угла QRS-T. Наибольшее значение ЧСС имели больные со значением sQRS-T $\geq 90^\circ$, $p < 0,05$. В группе больных ТБЛ с нормальным значением пространственного угла QRS-T медиана fQRS-T имела положительные значения, а в группе больных ТБЛ с sQRS-T $\geq 90^\circ$ – отрицательные, $p < 0,05$.

В таблице 5 представлены результаты исследования ассоциации увеличенных fQRS-T и sQRS-T с клиническими данными больных с использованием двустороннего критерия Фишера по показателю fQRS-T $\geq 90^\circ$ и sQRS-T $\geq 90^\circ$.

Таблица 5. Ассоциации клинических данных и fQRS-T $\geq 90^\circ$, sQRS-T $\geq 90^\circ$, n = 78

Table 5. The association between clinical data and fQRS-T $\geq 90^\circ$, sQRS-T $\geq 90^\circ$, n = 78

Параметр ассоциации	fQRS-T	sQRS-T
Пол, м / ж	$\chi^2 = 3,1$ $d_f = 1$, $p = 0,82$	$\chi^2 = 0,024$ $d_f = 1$, $p = 0,87$
Возраст, до 45 и старше 45 лет	$\chi^2 = 7,39$ $d_f = 1$, $p = 1,22$	$\chi^2 = 6,56$ $d_f = 1$, $p = 0,01$
Анамнез заболевания, впервые / ранее леченные	$\chi^2 = 4,92$ $d_f = 1$, $p = 0,9$	$\chi^2 = 0,022$ $d_f = 1$, $p = 0,89$
Распространенность ТБЛ	$\chi^2 = 13,14$ $d_f = 1$, $p = 0,52$	$\chi^2 = 0,56$ $d_f = 1$, $p = 1,0$
Наличие СД	$\chi^2 = 17,39$ $d_f = 1$, $p = 1,0$	$\chi^2 = 0,097$ $d_f = 1$, $p = 0,02$
Наличие ГБ	$\chi^2 = 4,92$ $d_f = 1$, $p = 1,0$	$\chi^2 = 0,24$ $d_f = 1$, $p = 0,71$
Наличие признаков повышения электрической активности левого желудочка	$\chi^2 = 0,17$ $d_f = 1$, $p = 1,0$	$\chi^2 = 5,06$ $d_f = 1$, $p = 0,63$

В результате проведенного анализа было выявлено, что между возрастом больных ТБЛ и увеличением пространственного угла $QRS \geq 90^\circ$, а также наличием СД у больных ТБЛ имеются статистически значимые различия $p = 0,01$ и $p = 0,02$, соответственно.

Результаты анализа зависимости величины sQRS от распространенности туберкулеза легких, типа СД, стадии ГБ представлены на рисунке 2.

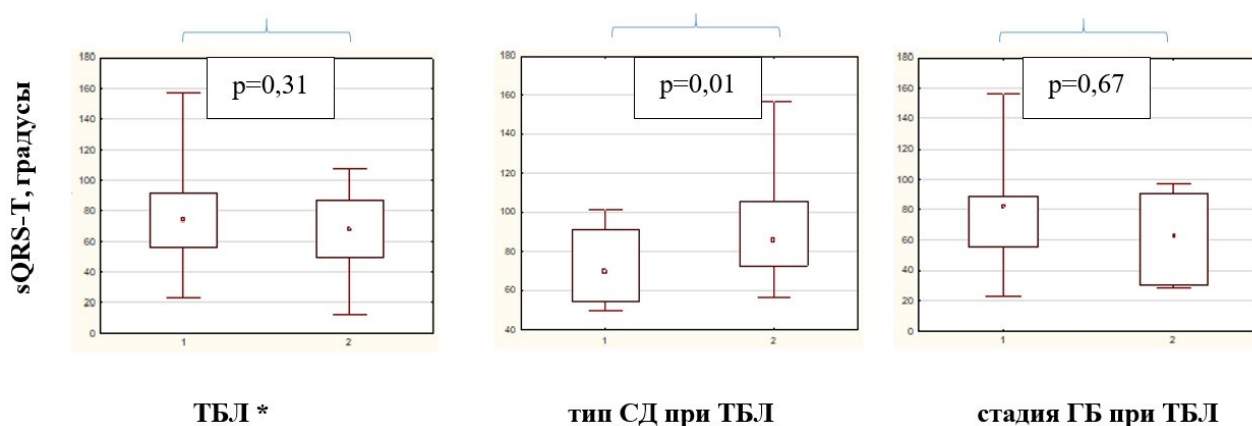


Рисунок 2. Величина пространственного угла QRS в зависимости от распространенности ТБЛ, типа СД, стадии ГБ, Me [Q25;75], $n = 78$

Примечание: *ТБЛ: 1 (распространенные процессы) – диссеминированная, фиброзно-кавернозная, цирротическая; 2 (ограниченные процессы) – туберкулема, очаговая форма, инфильтративная. СД: 1 – СД 1 типа; 2 – СД 2 типа. ГБ: 1 – 1 стадия гипертонической болезни; 2 – 2 стадия гипертонической болезни.

Figure 2. The value of the spatial QRS angle and its dependence on severity of pulmonary TB, type of diabetes mellitus, stage of hypertension, Me [Q25;75], $n = 78$

Note: *TB: 1 (common processes) – disseminated, fibrous-cavernous, cirrhotic; 2 (limited processes) – tuberculoma, focal form, infiltrative. Diabetes mellitus: 1 – type 1; 2 – type 2 diabetes. Hypertension: 1 – 1 stages; 2 – 2 stages of hypertension.

Как видно из рисунка 2, величина sQRS-T не зависела от распространенности специфического процесса, $p = 0,31$, увеличивалась при СД 2 типа, $p = 0,01$, и не зависела от стадии ГБ, $p = 0,67$.

Величины фронтального угла QRS в зависимости от распространенности ТБЛ, типа СД, стадии ГБ представлены на рисунке 3.

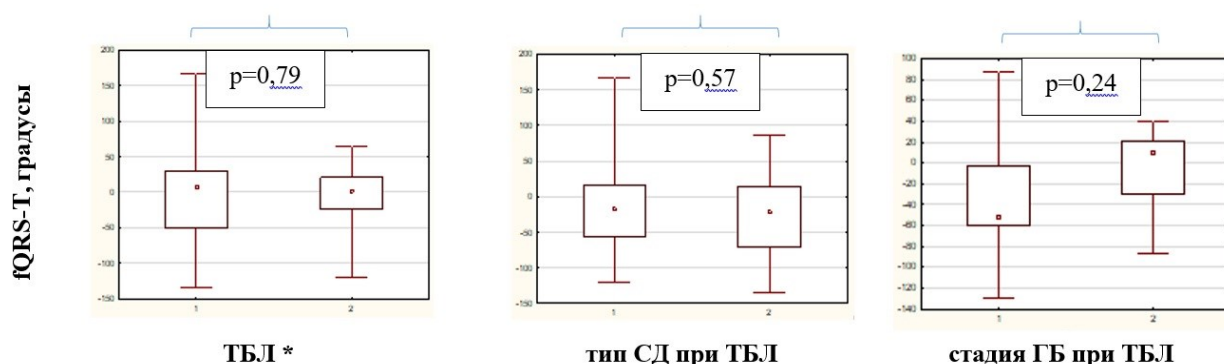


Рисунок 3. Величина фронтального угла QRS в зависимости от распространенности ТБЛ, типа СД, стадии ГБ, Me [Q25;75], $n = 78$

Примечание: *ТБЛ: 1 (распространенные процессы) – диссеминированная, фиброзно-кавернозная, цирротическая; 2 (ограниченные процессы) – туберкулема, очаговая форма, инфильтративная. СД: 1 – СД 1 типа; 2 – СД 2 типа. ГБ: 1 – 1 стадия гипертонической болезни; 2 – 2 стадия гипертонической болезни.

Figure 3. The value of the frontal QRS angle and its dependence on severity of pulmonary TB, type of diabetes mellitus, stage of hypertension, Me [Q25;75], $n = 78$

Note: *TB: 1 (common processes) – disseminated, fibrous-cavernous, cirrhotic; 2 (limited processes) – tuberculoma, focal form, infiltrative. Diabetes mellitus: 1 – type 1; 2 – type 2 diabetes. Hypertension: 1 – 1 stages; 2 – 2 stages of hypertension.

Как видно из рисунка 3, величина fQRS-T не зависела от распространенности специфического процесса, $p = 0,79$, от типа СД, $p = 0,57$ и стадии ГБ, $p = 0,24$.

Учитывая, что используемые пороговые значения углов QRS-T по-прежнему значительно различаются в разных исследованиях, мы провели анализ с учетом референсных значений, рассчитанных и рекомендуемых для проведения анализа в зависимости от клинической ситуации и гендерной принадлежности больных (рис. 4).

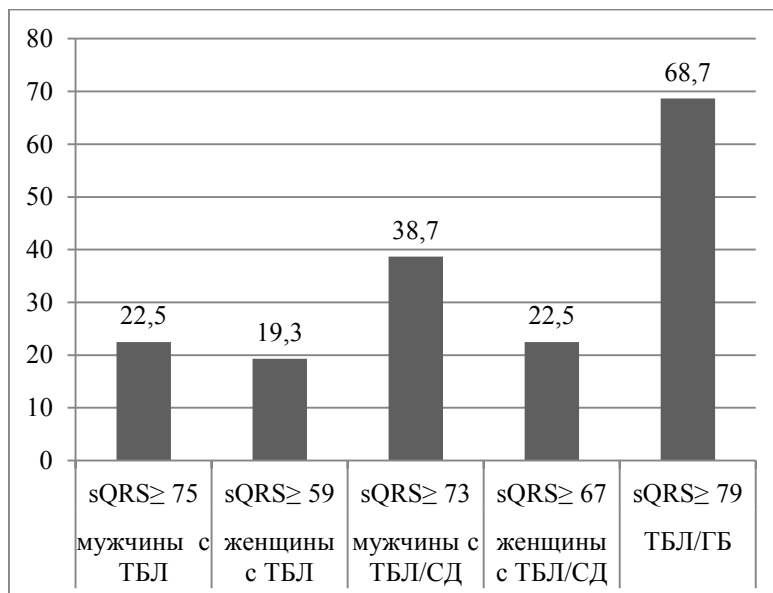


Рисунок 4. Частота случаев увеличения значений анализируемых показателей, %
Figure 4. The incidence of increased values of the analysed parameters, %

Так, по результатам проведенного анализа наиболее часто выявлялось увеличение sQRS-T в группе ТБЛ / ГБ в 11 / 16 (68,7 %) случаев, у мужчин и женщин в группе больных ТБЛ / СД в 19 / 31 (61,3 %) случаев и менее часто в группе ТБЛ 13 / 31 (41,8 %) случаев, $p > 0,05$. Сравнение рисунков 3 и 4 свидетельствует о повышении в 2 раза частоты выявления увеличения sQRS-T в 43 / 78 (55,1 %) случаев относительно данных, полученных при использовании референсных значений $sQRS-T \geq 90^\circ$, для всех больных, 19 / 78 (24,4 %) случаев, $p > 0,05$.

Обсуждение. Увеличенный QRS-T угол считается интегральным показателем изменения электрической активности сердца, отражающим как деполяризацию желудочков, так и их реполяризацию. Нарушения деполяризации отражают патологию желудочковых структур, а реполяризация – аномалию однородности потенциалов действия миокарда, приводящих к электрической нестабильности [25–31].

Пространственный угол QRS-T служит объективным маркером гетерогенности периода перехода от фазы деполяризации к фазе реполяризации. Наметилась тенденция к более частому использованию фронтального, а не пространственного угла QRS-T.

По результатам данного исследования выявлено, что по мере увеличения sQRS-T фронтальный угол QRS приобретает более отрицательные значения, причем максимально отклоняется влево при сочетании ТБЛ и СД. Полученные отрицательные значения fQRS-T требуют дальнейшего изучения.

В работе продемонстрировано, что увеличение пространственного угла QRS характерно именно для больных ТБЛ старшего возраста (старше 45 лет) и больных ТБЛ и СД, причем при сочетании ТБЛ с СД 1 типа. Кроме того, заслуживает внимания его большие значения при сочетании ТБЛ с ГБ 1 и 2 стадий даже при медикаментозно достигнутой нормотензии, в то время как в работах по кардиологии отмечался рост sQRS-T по мере увеличения степени артериальной гипертензии [24].

Необходимо отметить, что используемые пороговые значения осей QRS-T значительно разнятся в разных исследованиях, а в отечественной литературе недостаточно освещен анализ направления осей QRS при наличии инфекционных заболеваний. По результатам данного исследования установлено, что использование дифференцированного подхода при выборе порогового значения угла QRS-T приводит к увеличению количества выявляемых отклонений, а, следовательно, обеспечивает увеличение количества охваченных скринингом больных.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что у больных ТБЛ с СД и ГБ имеется разобщение синергичности процессов де- и реполяризации, что в конечном итоге приводит к электрической нестабильности миокарда и повышению эктопической активности.

Исходя из вышесказанного, с учетом того факта, что по результатам данного исследования медиана вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка в когорте обследованных больных была нормальной, следует заключить, что нарушений деполяризации выявлено не было, а патология желудочковых структур отсутствовала. Поэтому изменение QRS-T связано именно с нарушением реполяризации, наиболее уязвимого периода потенциала действия.

Несмотря на высокие прогностические возможности sQRS-T, он пока не вошел в широкую врачебную практику. Для определения sQRS-T необходимо наличие ортогональных отведений XYZ для классического построения векторов QRS и T, которые могут быть получены с помощью специальных программ, малодоступных в клинической практике. Для этой цели можно использовать регрессионное преобразование Корса [18] как наиболее простой способ расчета. Однако в настоящее время наметилась тенденция к использованию фронтального, а не пространственного угла QRS-T, расчет которого существенно проще и представляет собой разницу между осями QRS и T во фронтальной плоскости.

Согласно нормативным документам [12], контроль за ЭКГ больных, получающих противотуберкулезные препараты, должен осуществляться ежемесячно, а врачам необходимо обращать внимание на QTc. В данном исследовании доказано, что в отсутствие изменений процесса реполяризации при приеме фторхинолонов, находящих отражение в удлинении QTc, наиболее чувствительным маркером электрической нестабильности при сочетании ТБЛ / СД оказался sQRS-T.

Представленное исследование подтвердило наличие у больных туберкулезом легких электрической нестабильности миокарда. Почти у четверти (24,4 %) обследованных выявлено увеличение пространственного угла QRS-T $> 90^\circ$, существенно реже, у 3,8 % увеличение фронтального угла QRS-T $> 90^\circ$, причем при нормальных значениях QTc, увеличение которого в настоящее время является основным критерием нарушений процессов реполяризации миокарда у больных ТБЛ.

Учитывая тот факт, что ЭКГ позволяет выявлять нарушения процессов реполяризации миокарда на доклинической стадии, необходимо осуществлять динамическое ЭКГ-наблюдение, особенно у больных группы риска. Современные возможности электрокардиографии, в частности расчет углов QRS-T, значительно повышает диагностические возможности метода.

Заключение. Больные туберкулезом легких с сахарным диабетом имеют неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз в отсутствие верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо выявление дополнительных сердечно-сосудистых рисков у больных туберкулезом легких с сахарным диабетом для профилактики неблагоприятных исходов. По результатам нашего исследования выявлено что, в группу риска входят больные туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом в возрасте старше 45 лет. При выявлении значений $sQRS-T \geq 90^\circ$ у больных туберкулезом легких старше 45 лет и больных туберкулезом легких с сахарным диабетом следует направлять их на консультацию к врачу-кардиологу.

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. Филиппов П. Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях. Москва, 2001. 185 с.
2. Моисеева О. М., Митрофанова Л. Б., Пахомов А. В., Митрофанов Н. А., Накацева Е. В., Зверев Д. А. Спорные вопросы диагностики миокардитов // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010. Т 9 (4). С. 234–241.

3. Price S., Anning P. B., Mitchell J. A., Evans T. W. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications // *European Heart Journal*. 1999. Vol. 20, no. 10. P. 715–724.
4. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. Москва: Компьютербург, 2004. 208 с.
5. Панкова Л. И. Появление побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при лечении больных активным туберкулезом легких // *Современные проблемы кардиологии*. Харьков: Харьковский мед. ин-т, 1990. С. 130–131.
6. Якушин С. С., Филиппов Е. В. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения // *Клиницист*. 2011. Т. 2. С. 6–12.
7. Engel G., Beckerman J. G., Froelicher V. F., Yamazaki T., Chen H. A., Richardson K., McAuley R. J., Ashley E. A., Chun S., Wang P. J. Electrocardiographic Arrhythmia Risk Testing // *Current Problems in Cardiology*. 2004. Vol. 29. P. 357–432. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2004.02.007.
8. Wilson F. N., Johnston F. D., Macleod A. G., & Barker P. S. Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode // *American Heart Journal*. 1934. No. 9. P. 447–458.
9. Kardys I., Kors J. A., Meer I. M. van der, Hofman A., Kuip D. A. M. van der, Witteman J. C. M. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population // *European Heart Journal*. 2003. Vol. 24. P. 1357–1364.
10. Zhu-Ming Zhang, Prineas R. J., Case D., Soliman E. Z., Rautaharju P. M. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in community's study) // *American Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 100. P. 844–849. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.104.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Москва – Тверь: Триада, 2014. 56 с.
12. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». URL: http://disuria.ru/_ld/11/1173_kr22A15A19MZ.pdf.
13. Руководство по кардиологии: в 3 т. / под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. 1. 672 с.
14. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине: в 4 т.: пер. с англ. / под общ. ред. Р. Г. Оганова. Москва: Рид Элсивер, 2010. Т. 1. 624 с.
15. Утвержденные клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 30.01.2023).
16. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». URL: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220>.
17. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2017. 504 с.
18. Ардашев А. В., Озерофф О., Сансалоне Р., Желяков Е. Г., Каппато Р., Снежицкий В. А. и др. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Кардиология*. 2020. Т. 60 (10). С. 1–9.
19. Vondrak J., Penhaker M., Jurek F. Selected transformation methods and their comparison for VCG leads deriving // *Alexandria Engineering Journal*. 2022. Vol. 61. P. 3475–3485.
20. Raposeiras-Roubín S., Virgós-Lamela A., Bouzas-Cruz N., López-López A., Castiñeira-Busto M., Fernández-Garda R., García-Castelo A., Rodríguez-Mañero M., García-Acuña J. M., Abu-Assi E., González-Juanatey J. R. Usefulness of the QRS-T Angle to Improve Long-Term Risk Stratification of Patients With Acute Myocardial Infarction and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction // *American Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 113, no. 8. P. 1312–1319. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.406.
21. Zhu-Ming Zhang, Rautaharju P. M., Prineas R. J., Whitsel E. A., Tereshchenko L., Soliman E. Z. A wide QRS/T angle in bundle branch blocks is associated with increased risk for coronary heart disease and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Journal of Electrocardiology*. 2015. Vol. 48, no. 4. P. 672–677. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.014.
22. May O., Graversen C. B., Johansen M., Arildsen H. A large frontal QRST angle is a strong predictor of the long-term risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the diabetic population // *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016. Vol. 31, no. 3. P. 551–555. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.001.
23. Terho H. K., Tikkanen J. T., Kenttä T. V., Junttila J. M., Aro A. L., Anttonen O., Kerola T., Rissanen H. A., Knekt P., Huikuri H. V. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease // *International Journal of Cardiology – Heart and Vasculture*. 2018. Vol. 20. P. 50–55. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.08.002.
24. Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Саидова М. А. Значение пространственного угла QRS–T для оценки тяжести поражения сердца у больных артериальной гипертонией // *Кардиология*. 2021. Т. 61 (11). С. 49–56. doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1647.

25. Selvaraj S., Ilkhanoff L., Burke M. A., Freed B. H., Lang R. M., Martinez E. E., Shah S. J. Association of the frontal QRS-T angle with adverse cardiac remodeling, impaired left and right ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction // *Journal of the American Society Echocardiography*. 2013. Vol. 27. P. 74–82. doi: 10.1016/j.echo.2013.08.023.
26. Rautaharju P. M., Ge S., Nelson J. C., Marino Larsen E. K., Psaty B. M., Furberg C. D., Zhu-Ming Zhang, Robbins J., Gottdiener J. S., Chaves P. H. M. Comparison of mortality risk for electrocardiographic abnormalities in men and women with and without coronary heart disease (from the Cardiovascular Health Study) // *American Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 97 (3). P. 309–315.
27. Zhang Z. M., Prineas R. J., Case D., Soliman E. Z., Rautaharju P. M. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in community's study) // *American Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 100 (5). P. 844–849.
28. Torbal A. de, Kors J. A., Herpen G. van, Meij S., Nelwan S., Simoons M. L., Boersma E. The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain // *Cardiology*. 2004. Vol. 101. P. 199–207.
29. Rautaharju P. M., Kooperberg C., Larson J. C., LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative // *Circulation*. 2015. Vol. 113. P. 473–489. doi: 10.1371/journal.pone.0136174 August 18, 2015 16 / 18 13.
30. Bie M. K. de, Koopman M. G., Gaasbeek A., Dekker F. W., Maan A. C., Swenne C. A., Scherptong R. W., Dessel P. F. van, Wilde A. A., Schalij M. J., Rabelink T. J., Jukema J. W. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients // *Europace*. 2013. Vol. 15. P. 290–296. doi: 10.1093/europace/eus306.

References

1. Filippov P. G. Porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy pri nekotorykh infektsionnykh boleznyakh = Cardiovascular damage in some infectious diseases. Moscow; 2001: 185 p. (In Russ.).
2. Moiseeva O. M., Mitrofanova L. B., Pakhomov A. V., Mitrofanov N. A., Nakatseva E. V., Zverev D. A. Controversial issues in the diagnosis of myocarditis. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachev = Heart: a journal for practicing physicians. 2010; 9 (4): 234–241 (In Russ.).
3. Price S., Anning P. B., Mitchell J. A., Evans T. W. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *European Heart Journal*. 1999; 20 (10): 715–724.
4. Mishin V. Yu., Chukanov V. I., Grigorev Yu. G. Pobochnoe deystvie protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii = Side effects of anti-tuberculosis drugs in standard and individualized chemotherapy regimens. Moscow: Kompyuterburg; 2004: 208 p. (In Russ.).
5. Pankova L. I. The appearance of adverse reactions from the cardiovascular system in the treatment of patients with active pulmonary tuberculosis. *Sovremennye problemy kardiologii* = Modern problems of cardiology. Kharkiv: Kharkiv Medical Institute; 1990: 130–131 (In Russ.).
6. Yakushin S. S., Filippov E. V. HIV infection and cardiovascular complications. *Klinicist* = Clinician. 2011; 2: 6–12 (In Russ.).
7. Engel G., Beckerman J. G., Froelicher V. F., Yamazaki T., Chen H. A., Richardson K., McAuley R. J., Ashley E. A., Chun S., Wang P. J. Electrocardiographic Arrhythmia Risk Testing. *Current Problems in Cardiology*. 2004; 29: 357–432. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2004.02.007.
8. Wilson F. N., Johnston F. D., Macleod A. G., & Barker P. S. Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. *American Heart Journal*. 1934; 9: 447–458.
9. Kardys I., Kors J. A., Meer I. M. van der, Hofman A., Kuip D. A. M. van der, Witteman J. C. M. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *European Heart Journal*. 2003; 24: 1357–1364.
10. Zhu-Ming Zhang, Prineas R. J., Case D., Soliman E. Z., Rautaharju P. M. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in community's study). *American Journal of Cardiology*. 2007; 100: 844–849, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.104.
11. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya = Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory organs. Moscow – Tver: Triada; 2014: 56 p. (In Russ.).
12. Klinicheskie rekomendatsii “Tuberkulez u vzroslykh” = Clinical guidelines “Tuberculosis in adults”. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1173_kr22A15A19MZ.pdf (In Russ.).
13. Rukovodstvo po kardiologii: v trekh tomakh = Handbook of cardiology: in 3 volumes. Ed. by G. I. Storozhakov, A. A. Gorbachenkov. Moscow: GEOTAR-Media; 2008; 1: 672 p. (In Russ.).
14. Bolezni serdtsa po Braunvaldu: rukovodstvo po serdechnososudistoy medicine: v chetyrekh tomakh = Heart diseases according to Braunwald: a guide to cardiovascular medicine: in 4 volumes. Ed. by R. G. Oganov. Moscow: Reed Elsevier; 2010: 624 p.

15. Utverzhennyye klinicheskie rekomendatsii = Approved clinical guidelines. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (accessed: 30.01.2023) (In Russ.).
16. Klinicheskie rekomendatsii "Saharnyy diabet 2 tipa u vzroslykh" Clinical guidelines "Type 2 diabetes mellitus in adults". URL: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220> (In Russ.).
17. Makarov L. M. Kholterovskoe monitorirovaniye = Holter monitoring. 4th ed. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2017: 504 p. (In Russ.).
18. Ardashev A. V., Ozeroff O., Sansalone R., Zhelyakov E. G., Kappato R., Snezhickiy V. A. et al. Recommendations of the Eurasian Arrhythmology Association (EURA), the Argentine Arrhythmia Society (SADEC) and the European Arrhythmology Society (ECAS) for antiarrhythmic therapy in patients with cardiac rhythm and conduction disorders and coronavirus infection COVID-19. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020; 60 (10): 1–9 (In Russ.).
19. Vondrak J., Penhaker M., Jurek F. Selected transformation methods and their comparison for VCG leads deriving. *Alexandria Engineering Journal*. 2022; 61: 3475–3485.
20. Raposeiras-Roubin S., Virgós-Lamela A., Bouzas-Cruz N., López-López A., Castiñeira-Busto M., Fernández-Garda R., García-Castelo A., Rodríguez-Mañero M., García-Acuña J. M., Abu-Assi E., González-Juanatey J. R. Usefulness of the QRS-T Angle to Improve Long-Term Risk Stratification of Patients With Acute Myocardial Infarction and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*. 2014; 113 (8): 1312–1319. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.406.
21. Zhu-Ming Zhang, Rautaharju P. M., Prineas R. J., Whitsel E. A., Tereshchenko L., Soliman E. Z. A wide QRS/T angle in bundle branch blocks is associated with increased risk for coronary heart disease and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of Electrocardiology*. 2015; 48 (4): 672–677, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.014.
22. May O., Graversen C. B., Johansen M., Arildsen H. A large frontal QRST angle is a strong predictor of the long-term risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the diabetic population. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016; 31 (3): 551–555. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.001.
23. Terho H. K., Tikkanen J. T., Kenttä T. V., Junttila J. M., Aro A. L., Anttonen O., Kerola T., Rissanen H. A., Knekt P., Huikuri H. V. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. *International Journal of Cardiology – Heart and Vasculture*. 2018; 20: 50–55, doi: 10.1016/j.ijcha.2018.08.002.
24. Sahnova T. A., Blinova E. V., Saidova M. A. The Importance of the QRS–T Spatial Angle for Assessing the Severity of Heart Damage in Patients with Arterial Hypertension. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021; 61 (11): 49–56, doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1647 (In Russ.).
25. Selvaraj S., Ilkhanoff L., Burke M. A., Freed B. H., Lang R. M., Martinez E. E., Shah S. J. Association of the frontal QRS-T angle with adverse cardiac remodeling, impaired left and right ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Society Echocardiography*. 2013; 27: 74–82. doi: 10.1016/j.echo.2013.08.023.
26. Rautaharju P. M., Ge S., Nelson J. C., Marino Larsen E. K., Psaty B. M., Furberg C. D., Zhu-Ming Zhang, Robbins J., Gottdiener J. S., Chaves P. H. M. Comparison of mortality risk for electrocardiographic abnormalities in men and women with and without coronary heart disease (from the Cardiovascular Health Study). *American Journal of Cardiology*. 2006; 97 (3): 309–315.
27. Zhang Z. M., Prineas R. J., Case D., Soliman E. Z., Rautaharju P. M. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in community's study). *American Journal of Cardiology*. 2007; 100 (5): 844–849.
28. Torbal A. de, Kors J. A., Herpen G. van, Meij S., Nelwan S., Simoons M. L., Boersma E. The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain. *Cardiology*. 2004; 101: 199–207.
29. Rautaharju P. M., Kooperberg C., Larson J. C., LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2015; 113: 473–489. doi: 10.1371/journal.pone.0136174 August 18, 2015 16 / 18 13.
30. Bie M. K. de, Koopman M. G., Gaasbeek A., Dekker F. W., Maan A. C., Swenne C. A., Scherptong R. W., Dessel P. F. van, Wilde A. A., Schali J. M. J., Rabelink T. J., Jukema J. W. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace*. 2013; 15: 290–296. doi: 10.1093/europace/eus306.

Сведения об авторах

А. И. Нагаев, врач-кардиолог, центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-2498-4329, e-mail: fdcnit@yandex.ru;

Е. А. Шергина, кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, заведующая отделением функциональной диагностики, центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Центральный

научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1433-5720, e-mail: fdcniit@yandex.ru;

Н. Л. Карпина, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9337-3903, e-mail: fdcniit@yandex.ru.

Information about the authors

A. I. Nagaev, cardiologist, Central TB Research Institute, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-2498-4329, e-mail: fdcniit@yandex.ru;

E. A. Shergina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Central TB Research Institute, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-1433-5720, e-mail: fdcniit@yandex.ru;

N. L. Karpina, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Central TB Research Institute, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0001-9337-3903, e-mail: fdcniit@yandex.ru.*

Статья поступила в редакцию 15.04.2024; одобрена после рецензирования 23.01.2025; принята к публикации 24.03.2025.

The article was submitted 15.04.2024; approved after reviewing 23.01.2025; accepted for publication 24.03.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3-06

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-53-61>

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Алина Олеговна Сафонова^{1,2}, Юлия Алексеевна Дударева¹,
Анна Юрьевна Галкина¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул, Россия

Аннотация. Проблема йододефицитных заболеваний в стране и мире остается достаточно актуальной и сегодня, несмотря на внедрение на некоторых территориях обогащения йодом продуктов, потребляемых населением. Дефицит йода – наиболее частая причина интеллектуальных нарушений во всем мире, основа которых закладывается во внутриутробном периоде. **Цель исследования.** Изучить влияние функционального состояния щитовидной железы при йододефицитных заболеваниях на течение беременности. **Материалы и методы.** Выполнено когортное поперечное сравнительное исследование состояния репродуктивного, соматического здоровья, особенности течения беременности 152 женщин с одноплодной беременностью, родоразрешенных в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул). Основную группу составили 94 женщины с йододефицитными заболеваниями, при этом у 53 рожениц выявлен гипотиреоз ($n = 53$), остальные беременные ($n = 41$) имели йододефицитные заболевания, без нарушения функционального состояния щитовидной железы. В контрольную группу вошли 58 женщин с отсутствием заболеваний щитовидной железы, выявленных до или во время беременности, проживающих в районах Алтайского края, не находящихся в зоне риска природного йододефицита. **Результаты и обсуждение.** При анализе экстрагенитальной патологии выявлено, что пациентки основной группы, вне зависимости от функционального состояния щитовидной железы, значимо чаще по сравнению с женщинами контрольной группы имели ожирение (57,4 и 13,8 %, $p < 0,001$), гестационный сахарный диабет (45,2 и 48,8 %, $p < 0,001$), железодефицитную анемию беременных (42,6 и 7,0 %; $p < 0,001$). Среди осложнений беременности в основной группе преобладали, вне зависимости от функционального состояния, плацентарная дисфункция, маловодие, маловесный плод или замедление роста плода. Дистресс плода чаще всего наблюдался в родах у пациенток с гипотиреозом. **Заключение.** Адекватная прегравидарная подготовка у женщин с наличием йододефицитного заболевания является необходимым этапом с целью улучшения перинатальных и акушерских исходов. Она должна включать в себя оценку структуры и функции щитовидной железы, а также выявление метаболических нарушений, латентного железодефицита, нарушения в углеводном обмене со своевременной коррекцией, подбором эффективного немедикаментозного и медикаментозного лечения.

Ключевые слова: йододефицитное заболевание, беременность, плацентарная дисфункция, перинатальный исход

Для цитирования: Сафонова А. О., Дударева Ю. А., Галкина А. Ю. Влияние функционального состояния щитовидной железы при йододефицитных заболеваниях на течение беременности. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 53–61. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-53-61>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

INFLUENCE OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND IN IODINE DEFICIENCY DISEASES ON THE COURSE OF PREGNANCY

Alina O. Safonova^{1,2}, Yulia A. Dudareva¹, Anna Yu. Galkina¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia

Abstract. The problem of iodine deficiency diseases in the country and the world remains quite relevant even now, despite the introduction of iodine enrichment products consumed by the population in some territories. Iodine deficiency

is the most common cause of intellectual disabilities worldwide, which can be traced back to the prenatal period. **The aim of the study** to study the influence of the functional state of the thyroid gland in iodine deficiency diseases on the course of pregnancy. **Materials and methods.** A cohort cross-sectional comparative study of the reproductive, somatic, and pregnancy course of 152 women with single pregnancy delivered at the Altai Regional Clinical Perinatal Center (Barnaul) was conducted. The main group consisted of 94 women with iodine deficiency diseases, while 53 women had hypothyroidism ($n = 53$) and 41 women without thyroid dysfunction. The control group included 58 women living in the Altai Territory who were not at risk of natural iodine deficiency and had no thyroid disease detected before or during pregnancy. **Results and discussion:** the analysis of extragenital pathology revealed that patients of the main group, regardless of the functional state of the thyroid gland, were significantly more likely to be obese compared with women of the control group (57.4 and 13.8 %, respectively, $p < 0.001$), gestational diabetes mellitus (45.2 and 48.8 %, respectively, $p < 0.001$), iron deficiency anemia of pregnant women (42.6 and 7.0 %, respectively; $p < 0.001$). Among the complications of pregnancy, placental dysfunction, lack of water, an underweight fetus or a slowdown in fetal growth prevailed in the main group, regardless of the functional state). Fetal distress was most often observed in childbirth in patients with hypothyroidism. **Conclusion.** Thus, one of the possible ways to improve obstetric and perinatal outcomes in women with iodine deficiency diseases is pre-gravidar training, which should include not only an assessment of the structure and function of the thyroid gland, but also the identification of latent iron deficiency, metabolic disorders, disorders of carbohydrate metabolism with timely correction, selection of effective drug and non-drug treatment.

Key words: iodine deficiency disease, pregnancy, placental dysfunction, perinatal outcome

For citation: Safonova A. O., Dudareva Yu. A., Galkina A. Yu. The influence of the functional state of the thyroid gland in iodine deficiency diseases on the course of pregnancy. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 53–61. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-53-61> (In Russ.).

Введение. Во всем мире йододефицитные заболевания (ЙДЗ) до сих пор являются серьезной медико-социальной проблемой, так как около 2 млрд человек потребляют недостаточное количество йода [1]. Согласно данным всемирной организации здравоохранения, 2007 г.: «Йододефицитные заболевания – термин, объединяющий состояния и нарушения, вызванные йодным дефицитом» [2].

По клиническим рекомендациям «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода», ЙДЗ включают в себя не только нарушение структуры щитовидной железы, но и состояния, связанные с дефицитом тиреоидных гормонов [2]. В настоящее время имеются сведения, подтверждающие негативное влияние экологической ситуации в регионе, связанное с дефицитом йода, на функционирование щитовидной железы и формирование патологии [3]. На данный момент опубликованы научно-обоснованные доказательства неблагоприятных перинатальных и акушерских исходов при нарушенном функционировании щитовидной железы у женщины [3, 4]. От концентрации гормона T_4 (тироксина) в крови матери зависит развитие нервной системы плода, так как данный гормон может проникать через плодовый гематоэнцефалический барьер [5].

Гормоны щитовидной железы влияют на миграцию нейронов, соединение, миелинизацию и синаптогенез. Эти гормоны необходимы, прежде всего, для нормального развития нервной системы плода. Имеются данные, где отражено, что дисбаланс гормонов щитовидной железы в период беременности у матери влечет за собой нарушение когнитивных и умственных способностей их детей [6]. При беременности и в период грудного вскармливания необходимость в йоде увеличивается. При недостаточной дотации йода в эти периоды нарушается функциональное состояние щитовидной железы, что влечет за собой снижение синтеза гормонов щитовидной железы, необходимых для роста и развития плода [7].

Проведенные исследования подтверждают неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы у женщин при манифестном гипотиреозе. Так, согласно мнению T. Männistö, P. Mendola, J. Grewal, Y. Xie, Z. Chen, S. K. Laughon, некомпенсированный манифестный гипотиреоз у беременных повышает риск абдоминального родоразрешения, преждевременных родов, преэклампсии, гестационного сахарного диабета [8].

Выявленная взаимосвязь материнского субклинического гипотиреоза и невынашивания беременности отражена в трудах ряда авторов [9–12]. В акушерстве существует концепция риска, которая предусматривает выделение групп женщин, у которых беременность и роды могут осложняться различными акушерскими и перинатальными осложнениями [13]. Изучение особенностей течения беременности, осложнений, перинатальных исходов позволит выявить предикторы тех или иных нарушений во время беременности при соматической патологии женщины, а также улучшить исходы беременности путем прогнозирования, подбора персонализированной прегравидарной подготовки и профилактики наиболее часто встречающихся осложнений беременности.

Цель: изучить особенности течения беременности и перинатальных исходов у женщин с йододефицитными заболеваниями в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

Материалы и методы.

Дизайн исследования. В поперечном одномоментном сравнительном исследовании, которое включало в себя анализ медицинской документации (индивидуальные карты беременных, истории родов), оценку клинико-анамнестических данных, результатов лабораторного обследования, проводилось изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с ЙДЗ в сочетании или без нарушения функционального состояния щитовидной железы.

Все женщины ($n = 152$) были родоразрешены в условиях одного медицинского учреждения.

Далее пациентки были разделены на две группы, где основную группу ($n = 94$) составили женщины, проживающие в районах с высоким риском природного йододефицита (Алейский район, Чарышский район Алтайского края), с ЙДЗ, выявленными до или во время беременности. Данная группа разделена в зависимости от функционального состояния щитовидной железы: группа 1А – это женщины с нарушением функции щитовидной железы в виде гипотиреоза ($n = 53$) и группа 1В – женщины с ЙДЗ, но без нарушения функции щитовидной железы ($n = 41$).

Контрольную группу составили беременные ($n = 58$), которые проживают в районах, не находящихся в зоне риска природного йододефицита (Славгородский район, Ребрихинский район Алтайского края) и отсутствием выявленного ЙДЗ до или во время беременности. Все пациентки наблюдались совместно с эндокринологом, при выявлении гипотиреоза всем назначали заместительную гормональную терапию (левотироксин натрия) в лечебной эффективной дозе, согласно существующим клиническим рекомендациям. Кроме того, все беременные получали дотацию препаратами йода в общепринятой дозировке 200 мкг [2, 14].

Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу исследования явились: ЙДЗ, выявленное до или во время беременности, одноплодная самостоятельная беременность, отсутствие врожденных пороков развития у плода, согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие ЙДЗ у женщины, выявленного до или в период беременности, отсутствие врожденных пороков развития у плода, одноплодная самостоятельная беременность, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из обеих групп исследования: беременность более чем одним плодом, беременность в цикле вспомогательной репродуктивной технологии, тяжелые экстрагенитальные заболевания, отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ. Для расчетов применяли пакет статистических программ Microsoft office (Word 2007, Excel 2007), пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проведен анализ соответствия на нормальное распределение критерием Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде: среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Критерий Манна – Уитни использовали для сравнения по количественным переменным в независимых выборках. Статистическую значимость (p) оценивали исходя из значений доверительного интервала 95 %. Все полученные значения при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Согласно проведенному анализу, статистически значимые различия в семейном положении обследованных пациенток не выявлены, но обращает на себя внимание существенная доля одиноких женщин (20,2 %) в основной группе, по сравнению с пациентками (12,1 %) группы контроля ($p = 0,196$). Оценка уровня образования показала, что практически треть женщин основной группы была отнесена в категорию «без образования» (35,1 и 1,7 % соответственно; $p < 0,001$), что говорит об их низком социально-экономическом статусе при сопоставимых условиях и районах проживания. Полученные данные позволяют предположить, что низкий социально-экономический уровень женщин может влиять на характер питания, выбор продуктов, прежде всего, на ограничение потребления морепродуктов с максимальным содержанием йода, прием продуктов, обогащенных йодом, что для женщин, проживающих на территории природного йододефицита, крайне негативно влияет на состояние здоровья как вне, так и во время беременности.

Возраст женщин варьировал в пределах 20–42 лет, в среднем был определен для основной группы как $31,0 \pm 5,9$ года – для группы 1А, $32,0 \pm 5,3$ лет – для группы 1В и $29,0 \pm 4,6$ года – для контрольной группы, без статистически значимых различий ($p = 0,38$).

При сравнении экстрагенитальной патологии выявлено, что пациентки основной группы, вне зависимости от функционального состояния щитовидной железы, значимо чаще имели ожирение по сравнению с женщинами контрольной группы (57,4 и 13,8 % соответственно, $p < 0,001$) (табл. 1). Средний индекс массы тела женщин с гипотиреозом составил $28,3 \pm 7,55$, в группе 1В – $28,01 \pm 6,99$, в контрольной группе – $24,04 \pm 4,97$ ($p = 0,004$).

Частота артериальной гипертензии и патология мочевыделительной системы в сравниваемых группах не различалась ($p > 0,05$), в то же время железодефицитная анемия беременных чаще встречалась у пациенток с ЙДЗ ($p < 0,001$), при этом в группе беременных с нарушением функционального состояния щитовидной железы в 7,0 раз чаще, а в группе с ЙДЗ без нарушения функции щитовидной железы в 4,9 раза чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$, табл. 1).

Гестационный сахарный диабет выявлен практически у половины женщин с ЙДЗ, вне зависимости от функционального состояния щитовидной железы ($p < 0,001$, табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика соматической патологии в группах сравнения
Table 1. Comparative characteristics of somatic pathology in comparison groups

Нозология	Основная группа (n = 94)		Контроль- ная группа, n = 58 (%)	Уровень значимости		
	группа 1А, n = 53 (%)	группа 1В, n = 41 (%)		p_1	p_2	p_3
Ожирение	32 (60,3)	22 (53,7)	8 (13,8)	0,514	< 0,001	< 0,001
Артериальная гипертензия	10 (18,9)	9 (22)	4 (7,0)	0,713	0,058	0,029
Железодефицитная анемия беременных	26 (49,0)	14 (34,1)	4 (7,0)	0,148	< 0,001	< 0,001
Патология мочевыделительной системы	13 (24,5)	10 (24,4)	8 (13,8)	0,988	0,150	0,179
Гестационный сахарный диабет	24 (45,2)	20 (48,8)	3 (5,2)	0,737	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в группах сравнения; p_1 – между группой 1А и группой 1В; p_2 – между группой 1А и контрольной группой; p_3 – между группой 1В и контрольной группой.

Note: p – level of statistically significant differences in comparison groups; p_1 – between group 1А and group 1В; p_2 – between group 1А and the control group; p_3 – between group 1В and the control group.

Оценка уровня тиреотропного гормона показала значительное (практически в 2,3 раза) превышение нормального уровня показателя у пациенток с гипотиреозом на фоне ЙДЗ ($5,8 \pm 10,7$ мкМЕ/мл), при этом в группе 1В – $1,46 \pm 1,52$ мкМЕ/мл ($p = 0,033$), в контрольной группе $1,8 \pm 1,2$ мкМЕ/мл ($p = 0,045$).

Проведен сравнительный анализ акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от функционального состояния щитовидной железы при наличии ЙДЗ. У женщин основной группы по сравнению с контрольной значимо чаще выявлялись признаки плацентарной дисфункции – 47,9 и 8,6 % соответственно ($p < 0,001$), проявлениями которой стали: маловодие у 7 (7,4 %) пациенток, маловесный плод к сроку гестации / задержка роста плода – у 11 (11,7 %) женщин, многоводие – у 6 (6,4 %) рожениц (табл. 2). Многоводие, вероятно, обусловлено достаточно частым сочетанием ЙДЗ и гестационного сахарного диабета. Согласно проведенному анализу, в сопоставляемых группах с ЙДЗ в зависимости от функционального состояния щитовидной железы (гипотиреоз / эутиреоз) значимых различий по осложнениям беременности не получено ($p > 0,05$).

По способу родоразрешения значимых различий между группами не получено, обращает на себя внимание увеличение частоты индуцированных родов в группе пациенток с ЙДЗ, 60,3 и 13,8 % соответственно в группе контроля ($p < 0,001$).

У женщин с гипотиреозом статистически чаще роды осложнялись интранатальным дистрессом плода по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$), (табл. 3). Анализ осложнений родов (аномалии родовой деятельности, преждевременный разрыв плодных оболочек) в сравниваемых группах не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

Таблица 2. Осложнения течения беременности у пациенток сравниваемых групп
Table 2. Pregnancy complications in patients of the compared groups

Нозология	Группа				Уровень значимости			
	основная, $n = 94$ (%)	1А, $n = 53$ (%)	1В, $n = 41$ (%)	контрольная, $n = 58$ (%)	p	p_1	p_2	p_3
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	21 (22,3)	14 (26,4)	7 (17)	9 (15,5)	0,305	0,281	0,158	0,836
Угрожающие преждевременные роды	9 (9,6)	6 (11,3)	3 (7,3)	6 (10,3)	0,876	0,513	0,869	0,606
Плацентарная недостаточность	45 (47,9)	25 (47,2)	20 (48,8)	5 (8,6)	< 0,001	0,877	< 0,001	< 0,001
Маловодие	7 (7,4)	3 (5,7)	4 (9,6)	1 (1,7)	0,125	0,454	0,267	0,073
Многоводие	6 (6,4)	3 (5,7)	3 (7,3)	2 (3,4)	0,432	0,745	0,575	0,387
Маловесный плод к сроку гестации/задержка роста плода	11 (11,7)	7 (13,2)	4 (9,6)	1 (1,7)	0,027	0,606	0,02	0,073

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в группах сравнения; p_1 – между группой 1А и группой 1В; p_2 – между группой 1А и контрольной группой; p_3 – между группой 1В и контрольной группой.

Note: p – level of statistically significant differences in comparison groups; p_1 – between group 1А and group 1В; p_2 – between group 1А and the control group; p_3 – between group 1В and the control group.

Таблица 3. Осложнения родов у пациенток сравниваемых групп
Table 3. Complications of childbirth in patients of the compared groups

Нозология	Группа				Уровень значимости			
	основная, $n = 94$ (%)	1А, $n = 53$ (%)	1В, $n = 41$ (%)	контрольная, $n = 58$ (%)	p	p_1	p_2	p_3
Преждевременный разрыв плодных оболочек	9 (9,6)	5 (9,4)	4 (9,8)	4 (6,9)	0,567	0,959	0,625	0,608
Аномалии родовой деятельности	3 (3,2)	3 (5,7)	–	3 (5,17)	0,543	0,122	0,910	0,140
Интранатальный дистресс плода	9 (9,6)	7 (13,2)	2 (4,9)	1 (1,7)	0,058	0,174	0,02	0,368

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в группах сравнения; p_1 – между группой 1А и группой 1В; p_2 – между группой 1А и контрольной группой; p_3 – между группой 1В и контрольной группой.

Note: p – level of statistically significant differences in comparison groups; p_1 – between group 1А and group 1В; p_2 – between group 1А and the control group; p_3 – between group 1В and the control group.

Анализ перинатальных исходов выявил следующее: процент новорожденных с весом менее 2 500 г в доношенном сроке от матерей с гипотиреозом составил 11,3 % ($p = 0,038$) (табл. 4), при этом средний вес новорожденных – $1\,839,0 \pm 579$ г, в контрольной группе – $3\,560,0 \pm 278$ г ($p = 0,035$). Как показано в таблице 4, вес более 4 000 г наиболее характерен для новорожденных в группе с ЙДЗ в сочетании с эутиреозом – 14,6 % ($n = 6$) и 3,45 % ($n = 2$); $p = 0,045$ соответственно, при этом остальные новорожденные имели нормальную массу в соответствии со сроком гестации при родоразрешении ($3\,455,8 \pm 579$ г).

Таблица 4. Вес новорожденных у пациенток сравниваемых групп
Table 4. Weight of newborns in patients of the compared groups

Нозология	Группа				Уровень значимости			
	Основная, n = 94 (%)	1А, n = 53 (%)	1В, n = 41 (%)	контрольная, n = 58 (%)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Менее 2 500 г	9 (9,6)	6 (11,3)	3 (7,3)	1 (1,7)	0,002	0,513	0,038	0,164
Более 4 000 г	9 (9,6)	3 (5,7)	6 (14,6)	2 (3,45)	0,157	0,143	0,575	0,045

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в группах сравнения; p₁ – между группой 1А и группой 1В; p₂ – между группой 1А и контрольной группой; p₃ – между группой 1В и контрольной группой

Note: p – level of statistically significant differences in comparison groups; p₁ – between group 1А and group 1В; p₂ – between group 1А and the control group; p₃ – between group 1В and the control group

При оценке структуры перинатальных осложнений у новорожденных детей сравниваемых групп выявлено, что основная доля осложнений приходится на гипоксически-ишемическую энцефалопатию (50,0 %), неонатальную желтуху (20,2 %), при этом статистической разницы между группой 1А и 1В не выявлено ($p = 0,245$), но значимо чаще, чем в контрольной группе у беременных, не имеющих ЙДЗ (3,4 % ($n = 2$) и 5,2 % ($n = 3$) соответственно, $p = 0,035$).

В данном исследовании отражены особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с гипотиреозом. Продемонстрировано, что данная нозология связана с высоким удельным весом ожирения, гестационного сахарного диабета и железодефицитной анемии. Полученные данные не противоречат другим исследованиям, которые показали уменьшение активности эритропоэза и влияние дефицита йода на механизм всасывания железа организмом человека [15–18].

Проведенный анализ показал, что у женщин с ЙДЗ вне зависимости от функционального состояния (гипотиреоз / эутиреоз) чаще выявлялись признаки плацентарной дисфункции. Новорожденные пациенток основной группы чаще рождались маловесными к сроку гестации, перинатальный период у них сопровождался гипоксически-ишемической энцефалопатией, неонатальной желтухой, что является крайне неблагоприятным фактором в прогнозе неврологических исходов у этих детей, с учетом дополнительного повреждающего фактора – внутриутробное развитие в условиях дефицита материнских тиреоидных гормонов.

Столь высокая частота осложненного течения беременности и родов у женщин с ЙДЗ, особенно проживающих в зоне природного йододефицита, причем как с наличием, так и без нарушения функционального состояния щитовидной железы, требует персонализированного ведения акушеров гинекологов, эндокринологов, начиная с этапа прегравидарной подготовки и ранних сроков беременности.

Заключение. Адекватная прегравидарная подготовка у женщин с наличием йододефицитного заболевания является необходимым этапом для улучшения перинатальных и акушерских исходов. Она должна включать в себя оценку структуры и функции щитовидной железы, а также выявление метаболических нарушений, латентного железодефицита, нарушений в углеводном обмене со своевременной коррекцией, подбором эффективного немедикаментозного и медикаментозного лечения.

Дальнейшим перспективным направлением данной работы станет разработка системы прогнозирования перинатальных осложнений у женщин в зависимости от функционального состояния щитовидной железы при йододефицитных заболеваниях в зависимости от степени компенсации гипотиреоза, от того, когда выявлен гипотиреоз (до или во время беременности).

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

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

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

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

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

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

Список источников

1. Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Йододефицитные заболевания в России: Простое решение сложной проблемы // Тиронет. 2002. № 3. С. 168.
2. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». URL: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr620.pdf.
3. Сафонова А. О., Дударева Ю. А. Особенности течения и исходы беременности у женщин, проживающих в условиях йодного дефицита // Мать и дитя в Кузбассе. 2023. Т. 3, № 94. С. 24–28. doi: 10.24412/2686-7338-2023-3-24-28.
4. Lee S. Y., Cabral H. J., Aschengrau A., Pearce E. N. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020. Vol. 105, no. 5. P. 2015–2023. doi: 10.1210/clinem/dgz275.
5. Grossklaus R., Liesenkötter K.-P., Doubek K., Völzke H., Gaertner R. Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disruptors Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review // Nutrients. 2023. Vol. 15, no. 10. P. 2249. doi: org/10.3390/nu15102249.
6. Chen Y., Xue F. The impact of gestational hypothyroxinemia on the cognitive and motor development of offspring // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2020. Vol. 33, no. 11. P. 1940–1945. doi: 10.1080/14767058.2018.1529749.
7. Harding K. B., Peña-Rosas J. P., Webster A. C., Yap C. M., Payne B. A., Ota E., De-Regil L. M. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Vol. 3, no. 3. P. 138.
8. Männistö T., Mendola P., Grewal J., Xie Y., Chen Z., Laughon S. K. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a con- temporary US cohort // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013. Vol. 98, no. 7. P. 2725–2733.
9. Lopez-Tinoco C., Rodriguez-Mengual A., Lara-Barea A., Barcala J., Larrán L., Saez-Benito A., Aguilar-Diosdado M. Impact of positive thyroid autoimmunity on pregnant women with subclinical hypothyroidism // Endocrinology, Diabetes, Nutrition (Engl. ed.). 2018. Vol. 65, no. 3. P. 150–155.
10. Korevaar T. I. M., Derakhshan A., Taylor P. N., Meima M., Chen L., Bliddal S., Carty D. M., Meems M., Vaidya B., Shields B., Ghafoor F., Popova P. V., Mosso L., Oken E., Suvanto E., Hisada A., Yoshinaga J., Brown S. J., Bassols J., Auvinen J., Bramer W. M., López-bermejo A., Dayan C., Boucai L., Vafeiadi M., Grineva E. N., Tkachuck A. S., Pop V. J. M., Vrijkotte T. G., Guxens M., Chatzi L., Sunyer J., Jiménez-zabala A., Riaño I., Murcia M., Lu X., Mukhtar S., Delles C., Feldt-rasmussen U., Nelson S. M., Alexander E. K., Chaker L., Männistö T., Walsh J. P., Pearce E. N., Steegers E. A. P., Peeters R. P. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis // Journal of the American Medical Association. 2019. Vol. 322, no. 7. P. 632–641.
11. Maraka S., Ospina N. M., O’Keeffe D. T., Espinosa De Ycaza A. E., Gionfriddo M. R., Erwin P. J., Coddington C. C., 3rd Stan M. N., Murad M. H., Montori V. M. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis // Thyroid. 2016. Vol. 26, no. 4. P. 580–590. doi.org/10.1089/thy.2015.0418.
12. Платонова Н. М., Маколина Н. П., Рыбакова А. А., Трошина Е. А. Аутоиммунный тиреодит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 1. С. 29–38.
13. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия v 2.0. Москва: Status Praesens, 2017. С. 872.
14. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». URL: https://srb-48.gosuslugi.ru/netcat_files/44/136/KR_Normal_naya_beremennost_.pdf.
15. Захаров С. М., Савельева Л. В., Фадеева М. И. Ожирение и гипотиреоз // Ожирение и метаболизм. 2013. Т. 10, № 2. С. 54–58.
16. Герасимов А. М., Батрак Н. В. Влияние гипотиреоза и избыточной массы тела беременных на течение гестационного периода, рождение крупного плода и функциональное состояние его щитовидной железы // Вестник Ивановской медицинской академии. 2013. Т. 18, № 1. С. 39–42.
17. Tanase-Nakao K., Miyata I., Terauchi A., Saito M., Wada S., Hasegawa T., Narumi S. Fetal Goitrous Hypothyroidism and Polyhydramnios in a Patient with Compound Heterozygous DUOXA2 Mutations // Hormone Reserch in Paediatric. 2018. Vol. 90, no. 2. P. 132–137. doi: 10.1159/000491104.
18. Прилуцкий А. С., Глушич С. Ю. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskie-izmeneniya-funktsii-schitovidnoy-zhelezy-vo-vremya-beremennosti>.

References

1. Gerasimov G. A., Fadeev V. V., Sviridenko N. Yu., Melnichenko G. A., Dedov I. I. Iodine deficiency diseases in Russia: A simple solution to a complex problem. *Tironet*. 2002; 3: 168 (In Russ.).
2. Klinicheskie rekomendatsii "Zabolevaniya i sostoyaniya, svyazannye s defitsitom yoda" = Clinical recommendations "Diseases and conditions associated with iodine deficiency". URL: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr620.pdf (In Russ.).
3. Safonova A. O., Dudareva Yu. A. Features of the course and outcomes of pregnancy in women living in conditions of iodine deficiency. *Mat i ditya v Kuzbasse* = Mother and child in Kuzbass. 2023; 3 (94): 24–28. doi: 10.24412/2686-7338-2023-3-24-28 (In Russ.).
4. Lee S. Y., Cabral H. J., Aschengrau A., Pearce E. N. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020; 105 (5): 2015–2023. doi: 10.1210/clinem/dgz275.
5. Grossklaus R., Liesenkötter K.-P., Doubek K., Völzke H., Gaertner R. Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disruptors Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review. *Nutrients*. 2023; 15 (10): 2249. doi: org/10.3390/nu15102249.
6. Chen Y., Xue F. The impact of gestational hypothyroxinemia on the cognitive and motor development of offspring. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020; 33 (11): 1940–1945. doi: 10.1080/14767058.2018.1529749.
7. Harding K. B., Peña-Rosas J. P., Webster A. C., Yap C. M., Payne B. A., Ota E., De-Regil L. M. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 3 (3): 138.
8. Männistö T., Mendola P., Grewal J., Xie Y., Chen Z., Laughon S. K. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a con- temporary US cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (7): 2725–2733.
9. Lopez-Tinoco C., Rodriguez-Mengual A., Lara-Barea A., Barcala J., Larrán L., Saez-Benito A., Aguilar-Diosdado M. Impact of positive thyroid autoimmunity on pregnant women with subclinical hypothyroidism. *Endocrinology, Diabetes, Nutrition* (Engl. ed.). 2018; 65 (3): 150–155.
10. Korevaar T. I. M., Derakhshan A., Taylor P. N., Meima M., Chen L., Bliddal S., Carty D.M., Meems M., Vaidya B., Shields B., Ghafoor F., Popova P. V., Mosso L., Oken E., Suvanto E., Hisada A., Yoshinaga J., Brown S. J., Bassols J., Auvinen J., Bramer W. M., López-bermejo A., Dayan C., Boucai L., Vafeiadi M., Grineva E. N., Tkachuck A. S., Pop V. J. M., Vrijkotte T. G., Guxens M., Chatzi L., Sunyer J., Jiménez-zabala A., Riaño I., Murcia M., Lu X., Mukhtar S., Delles C., Feldt-rasmussen U., Nelson S. M., Alexander E. K., Chaker L., Männistö T., Walsh J. P., Pearce E. N., Steegers E. A. P., Peeters R. P. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2019; 322 (7): 632–641.
11. Maraka S., Ospina N. M., O'Keeffe D. T., Espinosa De Ycaza A. E., Gionfriddo M. R., Erwin P. J., Coddington C. C., 3rd Stan M. N., Murad M. H., Montori V. M. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016; 26 (4): 580–590. doi: org/10.1089/thy.2015.0418.
12. Platonova N. M., Makolina N. P., Rybakova A. A., Troshina E. A. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26 (1): 29–38 (In Russ.).
13. Radzinsky V. E. *Akusherskaya agressiya v 2.0* = Obstetric aggression v 2.0. Moscow: Status Praesens; 2017: 872 p. (In Russ.).
14. Klinicheskie rekomendatsii "Normalnaya beremennost" = Clinical recommendations "Normal pregnancy". URL: https://srb-48.gosuslugi.ru/netcat_files/44/136/KR_Normal_naya_beremennost_.pdf (In Russ.).
15. Zakharov S. M., Savelyeva L. V., Fadeeva M. I. Obesity and hypothyroidism. *Ozhirenie i metabolizm* = Obesity and Metabolism. 2013; 10 (2): 54–58 (In Russ.).
16. Gerasimov A. M., Batrak N. V. The influence of hypothyroidism and excess body weight in pregnant women on the course of the gestational period, the birth of a large fetus and the functional state of its thyroid gland. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2013; 18 (1): 39–42 (In Russ.).
17. Tanase-Nakao K., Miyata I., Terauchi A., Saito M., Wada S., Hasegawa T., Narumi S. Fetal Goitrous Hypothyroidism and Polyhydramnios in a Patient with Compound Heterozygous DUOX2 Mutations. *Hormone Reserch in Paediatric*. 2018; 90 (2): 132–137. doi: 10.1159/000491104.
18. Prilutsky A. S., Glushich S. Yu. Fiziologicheskie izmeneniya funktsii shchitovidnoy zhelezy vo vremya beremennosti = Physiological changes in thyroid function during pregnancy. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskie-izmeneniya-funktsii-schitovidnoy-zhelezy-vo-vremya-beremennosti>. (In Russ.).

Информация об авторах

А. О. Сафонова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия; врач акушер-гинеколог родового отделения с операционными, Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул, Россия, ORCID: 0009-0009-7276-920X, e-mail: arct-alina@mail.ru;

Ю. А. Дударева, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, ORCID: 0000-0002-9233-7545, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru;

А. Ю. Галкина, студентка, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, ORCID: 0009-0001-8620-2070, e-mail: galkina-anna-iurevna@yandex.ru.

Information about the authors

A. O. Safonova, postgraduate student, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; obstetrician-gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia, ORCID: 0009-0009-7276-920X, e-mail: arct-alina@mail.ru;

Yu. A. Dudareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, ORCID: 0000-0002-9233-7545, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru;

A. Yu. Galkina, student, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, ORCID: 0009-0001-8620-2070, e-mail: galkina-anna-iurevna@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 30.09.2024; одобрена после рецензирования 04.02.2025; принята к публикации 24.03.2025.

The article was submitted 30.09.2024; approved after reviewing 04.02.2025; accepted for publication 24.03.2025.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.24-003.6-053.5

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-62-67>

ДЕВЯТЬ ЛЕТ ЖИЗНИ РЕБЕНКА С ИНОРОДНЫМ ТЕЛОМ В НИЖНЕЙ ДОЛЕ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО

Дина Анваровна Безрукова, Диана Дамировна Безрукова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. В практике педиатра периодически встречаются дети с инородными телами в дыхательных путях. При типичном анамнезе заболевания в сочетании с ранним детским возрастом диагностика и лечение заболевания не представляет особых сложностей. В данном клиническом случае диагностика заболевания была затруднена отсутствием матери в период аспирации инородного тела, наличием в семейном анамнезе родственника с бронхиальной астмой, сопутствующей пищевой аллергией ребенка, проявлениями себорейного дерматита и повторными эпизодами острого обструктивного ларингита в анамнезе. Назначение бронхолитических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов давало кратковременный эффект. Инородное тело не было рентгеноконтрастным. К сожалению, у ребенка не удалось сохранить нижнюю долю левого легкого. При оперативном вмешательстве вместе с инородным телом было удалено более 100 мл гноя. При сомнении в правильности диагноза следует назначать мультиспиральную контрастную компьютерную диагностику легких и диагностическую бронхоскопию.

Ключевые слова: дети, инородное тело, легкие, дыхательные пути

Для цитирования: Безрукова Д. А., Безрукова Д. Д. Девять лет жизни ребенка с инородным телом в нижней доле левого легкого. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 62–67. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-62-67>.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

NINE YEARS OF LIFE OF A CHILD WITH A FOREIGN BODY IN THE LOWER LOBE OF THE LEFT LUNG

Dina A. Bezrukova, Diana D. Bezrukova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. In pediatric practice, children from time to time encounter foreign bodies in the respiratory tract. With a typical history of the disease in combination with early childhood, diagnosis and treatment of the disease does not present any particular difficulties. In this clinical case, the diagnosis of the disease was complicated by the absence of the mother during the period of foreign body aspiration, the presence of a family history of a relative with bronchial asthma, concomitant food allergies of the child, manifestations of seborrheic dermatitis and repeated episodes of acute obstructive laryngitis in the history. The administration of bronchodilators and inhaled glucocorticosteroids gave a short-term effect. The foreign body was not radiopaque. Unfortunately, the child could not save the lower lobe of the left lung. During surgery, more than 100 ml of pus was removed along with the foreign body. If there is doubt about the correctness of the diagnosis, multispiral contrast computer diagnostics of the lungs and diagnostic bronchoscopy should be prescribed.

Key words: children, foreign body, lungs, respiratory tract

For citation: Bezrukova D. A., Bezrukova D. D. Nine years of life of a child with a foreign body in the lower lobe of the left lung. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 62–67. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-62-67> (In Russ.).

Введение. В настоящее время загрязнение окружающей среды вызывает рост бронхолегочной патологии, в особенности бронхиальной астмы [1, 2]. Особые трудности возникают при постановке правильного диагноза у ребенка с инородным телом на фоне семейной отягощенности по бронхиальной астме. Аспирация инородного тела, в особенности в раннем детском возрасте, остается серьезной проблемой здравоохранения в силу определенных трудностей организационного характера и относительной редкости к практике педиатра. По статистике, около 3 500 детей в США ежегодно умирают от удушья инородным телом [3]. Такие случаи происходят в 60–90 % случаев у пациентов младше трех лет, чаще у детей мужского пола из-за их игривости и повышенной любознательности [3]. Подробная история болезни, тщательный клинический статус и рентгенографическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях имеют решающее значение для постановки диагноза, хотя рентгенография во многих случаях не изменена. Бронхоскопия является первым методом выбора для постановки окончательного диагноза и извлечения инородного тела. Большинство инородных тел можно обнаружить в правом главном бронхе (30–60 %), левом главном бронхе (25–50 %), трахее (1–13 %), гортани (3 %), но эпидемиологические данные в значительной степени зависят от авторов и политики учреждения [3]. Инородное тело в дыхательной системе может вызвать множество осложнений, таких, как пневмония, ателектаз, эмфизема и бронхоэктазы. Описаны минимальные клинические проявления при аспирации ребенком шпильки для волос в возрасте 13 месяцев жизни [3].

Китайские авторы пришли к выводу, что мультиспиральная компьютерная томография легких как неинвазивный метод может быть использована в качестве первого шага перед бронхоскопией для постановки диагноза пациентам с подозрением на инородные тела легких, чтобы избежать ненужной бронхоскопии [4]. Вместе с тем, проанализировав 695 случаев инородных тел у детей, исследователи обнаружили ряд случаев, у которых был окончательно диагностировано инородное тело с помощью гибкой бронхоскопии, с отрицательными ранее результатами мультиспиральной компьютерной томографии легких [4]. До этого в доступной литературе W. Qiu, L. Wu, Z. Chen не выявили подобных исследований. Таким образом, считают необходимым проведение гибкой бронхоскопии для постановки окончательного диагноза, даже когда при мультиспиральной компьютерной томографии нет признаков инородного тела, при следующих состояниях: у пациента в анамнезе четко прослеживается клиника инородного тела с внезапным кашлем или хрипами; у ребенка рецидивирующая пневмония или он плохо реагирует на противомикробную терапию и другие признаки [4]. К подобным выводам пришли и испанские педиатры, проанализировав все случаи инородных тел у детей в течение 10 лет, они выявили, все дети после аспирации страдали от приступов удушья, и наиболее частыми симптомами были постоянный кашель (88,3 %) и респираторный дистресс (46,8 %) [5]. Жесткая бронхоскопия (RB) была выполнена в 100 % случаев на основании соответствующего анамнеза, независимо от физического и рентгенологического обследования. Инородное тело было обнаружено во время бронхоскопии у 78 пациентов (68,1 %), наиболее частыми были семена и орехи (63,4 %), расположенные преимущественно в правом бронхе (46,8 %). Авторы заключают, что если бы показания к бронхоскопии легких основывались только на анамнезе, наряду с клиническими данными и аномальной рентгенограммой грудной клетки, то 21 инородное тело (26,9 %) было бы пропущено с последующим риском внезапной смерти. Все инородные тела были успешно удалены, без каких-либо непосредственных осложнений во время процедуры. В некоторых случаях удаление инородного тела, в особенности при отсроченном диагнозе, когда обычная бронхоскопия безуспешна из-за наличия грануляционной ткани и дистального расположения инородного тела, используется криотерапия и гибкий бронхоскоп [6]. Таким образом, удаление инородных тел с помощью гибкой бронхоскопии может быть безопасным и эффективным методом в умелых руках, особенно, при поражении дистальных отделов дыхательных путей грануляционной тканью [7].

При анализе инородных тел отечественными авторами отмечено, наиболее часто у детей встречаются предметы органического происхождения (орехи, семечки, куриные косточки и хрящи), на долю которых приходится до 80 % всех инородных тел, являющихся рентгенонегативными [8, 9]. Из неорганических находок чаще встречаются металлические и пластмассовые предметы (монеты, детали игрушек, конструкторов, шурупы). Затруднения в диагностике возникают и в случае рентгеноконтрастных инородных тел, зачастую воспринимаемых за артефакты.

Гораздо сложнее идентифицировать и извлечь органические инородные тела, которых не видно даже на компьютерной томографии легких. В этих случаях настоятельно рекомендуется проведение диагностической бронхоскопии [10]. В доступной литературе нам не встретились клинические случаи инородных тел, находившиеся в легких около 9 лет у детей.

Цель: проанализировать клиническую картину и исход длительного, в течение 9 лет, нахождения инородного тела в нижней доле левого легкого.

Материал и методы исследования. Девочка С., 11 лет с хроническим кашлем и периодическими хрипами в легких, наблюдавшаяся с пищевой аллергией, себорейным дерматитом волосистой части головы и бронхитами. 31.08.2022 г. в Областной детской клинической больнице им. Н. Н. Силищевой проведена мальтиспиральная компьютерная томография легких. 12.09.2022г в г. Ростове проведена диагностическая бронхоскопия. С 6.10.2022 по 21.10.2022 г. девочка находилась в РДКБ ФГАОУ им. Н. Н. Пирогова Минздрава России, где была проведена резекция нижней доли левого легкого и извлечено инородное тело.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинический случай. Девочка С., 11 лет консультирована в связи с частыми простудными заболеваниями, преимущественно без повышения температуры, частым приемом антибиотиков (принимала амоксициллин, азитромицин в течение последнего года). У бабушки по отцовской линии диагностирована бронхиальная астма. Со слов матери, в анамнезе отмечался кашель при приеме цитрусовых.

Anamnesis vitae: рождена от 2 беременности, 2 срочных родов естественным с весом 3 900 г, ростом 55 см. Прививочного листа на руках нет. При осмотре в возрасте 11 лет рост 149 см (75–90 перцентиль), вес 41 кг (75–90 перцентиль). Физическое развитие выше среднего, гармоничное. Кожные покровы чистые, на волосистой части головы участки с эрозиями до 5 мм в диаметре (клинически проявления себорейного дерматита). Рубчик Бациллы Кальмета – Герена (БЦЖ) достаточный. пальпируются умеренно увеличенные заднешейные периферические л/узлы, больше справа, до II размера, мягко-эластичной консистенции, не спаянные с окружающими тканями. Зев чистый. Носовое дыхание умеренно затруднено, признаки ринита. Перкуторно легочный звук. Частота дыхательных движений 22 в минуту (в покое). Аускультативно дыхание жесткое, на глубоком вдохе и выдохе по всем полям легких выслушиваются сухие хрипы с обеих сторон. Сатурация кислорода на верхних конечностях составила 98 %. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Артериальное давление 90/50 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 85 уд./мин. лежа в покое. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень мягкая, по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Нарушение осанки по типу сколиоза (легкая асимметрия треугольников талии, высоты плеч, лопаток).

С диагностической целью была проведена нативная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с последующим шагом реконструкции 1 мм. Из описания: «...легкие прилежат к грудной клетке по всей поверхности. Определяется обширная консолидация в медиальных и прикорневых отделах S6, S8, S9, S10 левого легкого, с ровными четкими контурами, четко ограниченная междолевой плеврой, в толще которого (в периферических отделах) прослеживаются единичные воздушные расширенные просветы субсегментарных бронхов (дифференциальная диагностика между инфильтрацией, ателектазом). Корень левого легкого выраженно расширен, с неровными бугристыми контурами, в нижних отделах переходит в консолидацию нижней доли (вероятно, за счет лимфоаденопатии бронхо-пульмональных л/узлов). В толще расширенного корня, на уровне нижнедолевого бронха слева, овальной формы гиперденсное тело, с ровными четкими контурами, размером 8,7 × 6,6 × 10 мм, плотность +480...+530 Hu (дифференциальная диагностика между обызвествлением и инородным телом). Плевральные утолщения и скопления жидкости отсутствуют. Легочные структуры в норме и имеют нормальный сосудистый рисунок. Средостение расположено по срединной линии, нормальной ширины. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Основные внутригрудные сосуды и сосуды, отходящие от аорты, не изменены. Костный скелет и мягкие ткани грудной клетки без патологических изменений. Заключение: «Компьютерная томография лимфоаденопатии внутригрудных лимфатических узлов в группе бронхопульмональных слева, с полным стенозом нижнедолевого бронха, с вторичной консолидацией нижней доли левого легкого (ателектаз или инфильтрация). Овальной формы гиперденсное тело на уровне нижнедолевого бронха слева».

В лабораторных анализах на следующий день после оперативного вмешательства: общий белок – 81 г/л, альбумин – 38 г/л, мочевины – 4,7 ммоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, билирубин общий – 9 мкмоль/л, АЛАТ – 5 Ед./л, АсАТ – 22 Ед./л, калий 4,07 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, хлориды – 99 ммоль/л, кальций общий – 2,24 ммоль/л, сывороточное железо – 4,8 мкмоль/л.

Рекомендовано: консультация фтизиатра, пульмонолога, хирурга. Бронхоскопия. Диаскин-тест. Таким образом, в процессе обследования исключался специфический процесс (tbc) легких.

Девочка обследовалась в Ростове-на-Дону и при проведении фиброгастроскопии после подозрения на инородное тело изъять его не удалось. Далее ребенок находился в отделении восстановительной и реконструктивной хирургии грудной полости Российской детской клинической больницы с диагнозом Т17.5 («Инородное тело в бронхе»), где проведена резекция измененной нижней доли слева с инородным телом. Во время оперативного лечения было извлечено более около 120 мл вязкой гнойной массы. Послеоперационный период прошел без осложнений. Катамнестическое наблюдение ребенка после оперативного лечения в течение полутора лет без поздних осложнений.

Сложность данного клинического случая заключалась в том, что мать четко не помнила момента, когда ребенок поперхнулся и закашлялся. Уже позднее, после оперативного вмешательства, она вспомнила, что в момент, когда ребенку было 2 года, она со старшим сыном уехала на отдых к морю, оставив ребенка с родственниками. После приезда стала отмечать частый кашель у девочки. Педиатры по месту жительства ребенка, отмечая эпизоды обструктивного ларингита, проявления себорейного дерматита на волосистой части головы и отягощенный по бронхиальной астме семейный анамнез, выбрали тактику наблюдения и лечения ингаляциями глюкокортикостероидов и бронходилататоров, что давало кратковременный эффект. На рутинной рентгенографии органов грудной клетки, проведенной несколько раз (на руках три снимка, сделанные в разный возрастной период) патологии не выявлено (рис. 1, 2).

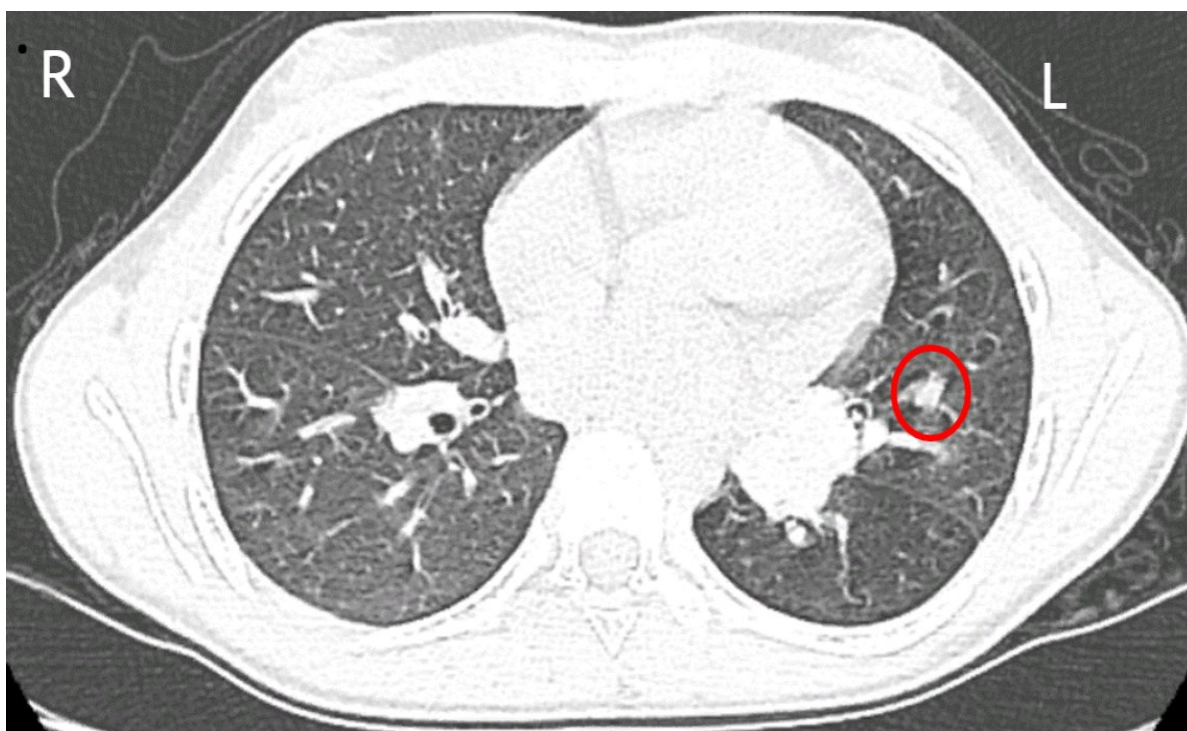


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография легких у ребенка с инородным телом
Figure 1. Multispiral computed tomography of the lungs in a child with a foreign body



Рисунок 2. Извлеченное из нижней доли левого легкого инородное тело
Figure 2. Foreign body removed from the lower lobe of the left lung

Заключение. Компьютерная томографическая визуализация при диагностическом обследовании пациента с подозрением на аспирацию инородного тела, своевременное проведение диагностической бронхоскопии позволяют при раннем вмешательстве максимально сохранить легочную ткань. Оперативное вмешательство имеют решающее значение для быстрого извлечения инородного тела и последующего снижения риска поздних осложнений. Авторы надеются, что описание данного примера поможет практикующим врачам в случае сложной диагностики инородного тела своевременно направить ребенка на компьютерную томографию легких и диагностическую бронхоскопию.

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

Disclosure. The authors declare that they have no completing 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' contributions. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

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

Source of financing. The authors declare no external funding to conduct the research and publish the article.

Список источников

1. Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А. Экологические составляющие здоровья детей астраханского региона: обзор // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 4. С. 328–333. doi: 10.15690/pf.v17i4.2165.
2. Богданьянц М. В., Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А., Райский Д. В. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях йодного дефицита и антропогенного загрязнения // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № S1. С. 34.
3. Bradshaw J., Dayan J. E., Collins S. V., Josephson G. A Case of Silent Foreign Body Aspiration in a 13-Month-Old Boy // Clinical Pediatrics. 2019. Vol. 58, is. 9. P. 1031–1033. doi: 10.1177/0009922819851265.
4. Qiu W., Wu L., Chen Z. Foreign body aspiration in children with negative multi-detector Computed Tomography results: Own experience during 2011–2018 // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2019. Vol. 124. P. 90–93. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.031.
5. Gómez Cervantes M., de la Torre Ramos C. A., Jiménez Gómez J., Encinas Hernández J. L., Hernández Oliveros F., Dore Reyes M., Serradilla Rodríguez J., Núñez Cerezo V., López Santamaría M. Management of suspected foreign body aspiration in children. 10-year experience in a single center // Cirugia pediatrica. 2018. Vol. 31, is. 2. P. 81–84.
6. Shu L., Hu Y., Wei R. Argon plasma coagulation combined with a flexible electronic bronchoscope for treating foreign body granulation tissues in children's deep bronchi: nine case reports // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2016. Vol. 26, is. 12. P. 1039–1040.
7. Tayal A., Shekh I., Karthik A. R., Jat K. R., Dhochak N., Mittal S., Gupta N., Kabra S. K., Madan K. A. “Cool” extraction technique for difficult pediatric airway foreign bodies: Report of two cases // Pediatric Pulmonology. 2023. Vol. 58, is. 9. P. 2670–2674.
8. Зотова К. Е., Тарасова А. А., Погодина Е. В., Игумнова В. Г., Нилова М. Ю. Особенности клинической картины, диагностики и лечения детей с диагнозом инородные тела нижних дыхательных путей в зависимости от их природы. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28797> (дата обращения: 23.09.2024).
9. Полчанинов А. И., Ганцгорн Е. В., Хмара Л. Е. Инородное тело дыхательных путей у ребенка младшего возраста: клинический случай // Медицина. 2023. Т. 11, № 4. С. 32–41. doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-4-32-41.
10. Бокова Т. А., Вакурова Е. С., Вербовский А. Н., Бевз А. С., Теминдаров А. Р., Бокова О. А. Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2022. Т. 5, № 3. С. 277–282. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283.

References

1. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Environmental components of children's health in the Astrakhan region: a review. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020; 17 (4): 328–333. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2165> (In Russ.).
2. Bogdanyants M. V., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Rayskiy D. V. Health status of preschool children in conditions of iodine deficiency and anthropogenic pollution. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*. 2016; 15 (S1): 34 (In Russ.).
3. Bradshaw J., Dayan J. E., Collins S. V., Josephson G. A Case of Silent Foreign Body Aspiration in a 13-Month-Old Boy. *Clinical Pediatrics*. 2019; 58 (9): 1031–1033. doi: 10.1177/0009922819851265 (In Russ.).

4. Qiu W., Wu L., Chen Z. Foreign body aspiration in children with negative multi-detector Computed Tomography results: Own experience during 2011–2018. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019; 124: 90–93. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.031.
5. Gómez Cervantes M., de la Torre Ramos C. A., Jiménez Gómez J., Encinas Hernández J. L., Hernández Oliveros F., Dore Reyes M., Serradilla Rodríguez J., Núñez Cerezo V., López Santamaría M. Management of suspected foreign body aspiration in children. 10-year experience in a single center. *Cirugia pediátrica*. 2018; 31 (2): 81–84.
6. Shu L., Hu Y., Wei R. Argon plasma coagulation combined with a flexible electronic bronchoscope for treating foreign body granulation tissues in children's deep bronchi: nine case reports. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2016; 26 (12): 1039–1040.
7. Tayal A., Shekh I., Karthik A. R., Jat K. R., Dhochak N., Mittal S., Gupta N., Kabra S. K., Madan K. A. “Cool” extraction technique for difficult pediatric airway foreign bodies: Report of two cases. *Pediatric Pulmonology*. 2023; 58 (9): 2670–2674.
8. Zotova K. E., Tarasova A. A., Pogodina E. V., Igumnova V. G., Nilova M. Yu. Osobennosti klinicheskoy kartiny, diagnostiki i lecheniya detey s diagnozom inorodnye tela nizhnikh dykhatelnykh putey v zavisimosti ot ikh prirody = Features of the clinical picture, diagnosis and treatment of children with a diagnosis of foreign bodies of the lower respiratory tract depending on their nature. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28797> (accessed: 23.09.2024). (In Russ.).
9. Polchaninov A. I., Gantsgorn E. V., Khmara L. E. Foreign body of the respiratory tract in a young child: a clinical case. *Medsina = Medicine*. 2023; 11 (4): 32–41. doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-4-32-41 (In Russ.).
10. Bokova T. A., Vakurova E. S., Verbovskiy A. N., Bezv A. S., Temindarov A. R., Bokova O. A. Late diagnosis of a foreign body in the bronchus in a 14-year-old adolescent. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2022; 5 (3): 277–282. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283 (In Russ.).

Информация об авторах

Д. А. Безрукова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6819-5797, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru;

Д. Д. Безрукова, студентка 3 курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0005-4047-3042, e-mail: diana.bezrukova.2016@gmail.com.

Information about the authors

D. A. Bezrukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6819-5797, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru;

D. D. Bezrukova, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0005-4047-3042, e-mail: diana.bezrukova.2016@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 23.09.2024; одобрена после рецензирования 18.02.2025; принята к публикации 20.03.2025.

The article was submitted 23.09.2024; approved after reviewing 18.02.2025; accepted for publication 20.03.2025.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.13-089

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-68-75>

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

Любовь Алексеевна Бирюкова¹, Ольга Владимировна Петрова^{1,2}

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – это патология, при которой происходит обструкция ветвей легочных артерий в результате рецидивирующих тромбоэмболий и вторичной васкулопатии в мелких сосудах. Без лечения данное заболевание может привести к недостаточности правого желудочка и, как следствие, к преждевременной смерти. Хирургическая тромбэндартерэктомия легочной артерии является основным методом выбора при поражении главных и долевого ветвей легочной артерии. При дистальном поражении ветвей легочной артерии возможно выполнение транслуминальной баллонной ангиопластики сегментарных и субсегментарных тромбоэмболических поражений ветвей легочной артерии. Диагноз «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» выставляется крайне редко, что связано со сложностью диагностики данного заболевания, а также с недостаточной осведомленностью врачей о данной патологии и современных способах лечения. Представленный клинический пример демонстрирует сложность своевременной диагностики данного заболевания и подтверждает возможность эффективного и безопасного выполнения транслуминальной баллонной ангиопластики сегментарных и субсегментарных тромбоэмболических поражений ветвей легочной артерии.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, баллонная ангиопластика легочной

Для цитирования: Бирюкова Л. А., Петрова О. В. Клинический пример хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у молодой женщины. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 68–75. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-68-75>.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

A CLINICAL EXAMPLE OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN A YOUNG WOMAN

Lyubov A. Biryukova¹, Olga V. Petrova^{1,2}

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a pathology in which obstruction of the branches of the pulmonary arteries occurs as a result of recurrent thromboembolism and secondary vasculopathy in small vessels. Without treatment, this disease can lead to insufficiency of the right ventricle and, as a result, to premature death. Surgical pulmonary artery thrombendarterectomy is the main method of choice for lesions of the main and lobar branches of the pulmonary artery. With distal lesions in the branches of the pulmonary artery, transluminal balloon angioplasty of segmental and subsegmental thromboembolic lesions of the branches of the pulmonary artery is possible. The diagnosis of chronic pulmonary embolism is extremely rare, and this is due to the difficulty of diagnosing this disease, as well as the lack of awareness among doctors about this pathology and the possibilities of its modern treatment. The presented clinical example demonstrates.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, pulmonary balloon angioplasty

Введение. По статистике каждый десятый попадающий в стационар пациент предъявляет жалобы, характерные для тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – это одышка и боль в грудной клетке. При осмотре следует предположить или исключить это заболевание, так как, по данным эпидемиологических исследований, всего лишь 7 % пациентов с ТЭЛА получают правильное лечение, остальные остаются в «серой зоне» [1].

Цель: продемонстрировать трудности диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и возможности современных методов её лечения.

Описание клинического случая. Пациентка 1983 г. р., 17.12.2021 г. обратилась на консультацию в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань).

На приеме высказывала жалобы на одышку при ходьбе на расстояние до 100–200 м, периодический сухой кашель. Считает себя больной с начала сентября 2019 г., когда впервые появилась одышка при интенсивной физической нагрузке (подъем на второй, третий лестничный пролет в быстром темпе). С 17.09.2020 г. одышка стала прогрессивно нарастать, появилось кровохарканье. Вызывала скорую медицинскую помощь на дом, была предложена госпитализация, от которой пациентка отказалась. Однако клиника сердечной недостаточности продолжала нарастать. С 12.12.2020 г. одышка стала беспокоить пациентку при бытовой небольшой нагрузке (ходьба на расстояние 100 м), появился сухой кашель, кровохарканье не повторялось. 15.12.2020 г. была обследована амбулаторно, на рентгенограмме органов грудной клетки выявлен инфильтрат левого легкого, в связи с чем была направлена в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер».

26.12.2020 г. установлен диагноз «Инфильтративный туберкулез левого легкого» S2 по клинко-рентгенологическим признакам. Диагноз верифицирован не был, так как отсутствовало бактериовыделение *Mycobacterium tuberculosis* при неоднократном микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании. Была назначена IV схема химиотерапии.

Однако самочувствие на фоне химиотерапии не улучшалось, пациентка стала отмечать резкое снижение толерантности к нагрузкам. Неоднократно выполнялось микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование для выявления *Mycobacterium tuberculosis*, каждый раз результаты были отрицательными

Из анамнеза жизни известно, что пациентка работает воспитателем детского сада. Не курит. С 2018 г. находится на лечении по поводу атипической гиперплазии эндометрия. Получала заместительную гормональную терапию с сентября 2019 г. медроксипрогестерон в течение 6-ти месяцев, далее получала дидрогестерон (дюфастон), дидрогестерон + эстрадиол (фемостон). Беременностей не было. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Нормостеническое телосложение. Рост 169 см, вес 73 кг, индекс массы тела 28. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, чистые. Периферические лимфатические узлы визуально не увеличены. Грудная клетка симметричная, её пальпация безболезненная. Аускультативно дыхание жесткое, в нижних отделах немного ослаблено, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 19 в минуту. При осмотре область сердца визуально не изменена. Пальпируется верхушечный толчок в пятом межреберье слева. Границы сердца: верхняя – 3 ребро, правая – по правому краю грудины, левая – расширена влево на 1 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 90 в минуту. АД 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень перкуторно не выступает из-под края реберной дуги.

Тест шестиминутной ходьбы 400 м. Сатурация кислорода 95 %.

Биохимическое исследование крови 18.12.2021 г.: увеличен уровень D-димера в 4 раза, холестерин – 5,6 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,3 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,01 ммоль/л, триглицериды – 1,2 ммоль/л. Общий анализ крови без особенностей.

Электрокардиография (ЭКГ) 17.12.2021 г. – ритм синусовый, правильный с ЧСС 90 в 1 мин., нарушение процессов реполяризации по переднебоковой стенке.

Эхокардиография (ЭХОКГ) от 17.12.2021 г. – конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) – 86 мл, фракция выброса (ФВ) – 56 %, выявлена трикуспидальная недостаточность 2 степени, размеры правого предсердия до 4,5 × 5,5 см. Ствол легочной артерии 3,9 см., размеры ветвей легочной артерии: левой – 2,8 см, правой – 3 см. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 80 мм рт. ст. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей 17.12.2021 г. – патологии не выявлено.

С учетом выявленной легочной гипертензии было назначено рентгенконтрастное исследование легочных артерий с применением компьютерной томографии для исключения тромбоэмболии легочной артерии. По результатам данного исследования от 20.12.2021 г. выявлены дефекты контрастирования верхушечной сегментарной артерии верхней доли (А3), боковой сегментарной ветки артерии средней доли (А4 и А5), окклюзия среднего и дистального отделов передней (А8), боковой (А9), нижней (А10) веток легочной артерии нижней доли левого легкого; а также окклюзия субсегментарной ветки легочной артерии верхней доли (А1 и А2), окклюзия дистальной части сегментарных веток легочной артерии средней доли (А4 и А5), окклюзия верхней ветки легочной артерии нижней доли (А6), окклюзия среднего и дистального отделов передней (А8), боковой (А9), нижней (А10) веток легочной артерии нижней доли правого легкого. В центральных отделах обоих легких участки сниженной пневматизации по типу матового стекла. В периферических отделах обоих легких полисегментарно определяются мелкие участки консолидации (широким основанием к плевре) с отходящими фиброзными тяжами, в S6 справа с участком деструкции в толще – инфаркты легких.

Пациентке был выставлен диагноз: «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 2 ФК» (ХТЭЛГ). ТЭЛА от 2020 г.

Назначена антикоагуляционная терапия – ривароксабан 20 мг/сут., специфическая терапия при легочной гипертензии – силденафил. Гормональная и химиотерапия были прекращены. Выполнено генетическое тестирование на выявление факторов риска развития тромбофилии – результат отрицательный.

После установления диагноза следует определиться с тактикой лечения. Любой пациент с ХТЭЛГ, в первую очередь, должен рассматриваться как кандидат на хирургическое лечение, так как при этом заболевании можно устранить сам субстрат развития заболевания, что может привести к полному излечению больного. Поэтому тактика лечения пациента с диагнозом ХТЭЛГ определяется экспертной командой. Если команда экспертов признает пациента операбельным (это пациенты с поражением главных лёгочных артерий), то выполняют тромбэндертерэктомию из ствола и проксимальных ветвей лёгочной артерии [2–4].

Если пациент признается неоперабельным (это больные с дистальным поражением ветвей лёгочной артерии), то рассматривается другой вариант хирургического лечения – баллонная ангиопластика ветвей лёгочной артерии [5–7].

У нашей пациентки поражено было дистальное русло ветвей легочной артерии, и поэтому ей подходила баллонная ангиопластика. Больная была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова для лечения постэмболической легочной гипертензии (эндоваскулярными методами) с диагнозом ХТЭЛГ, ТЭЛА от 2020 г.

На момент поступления в Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (30.04.2022 г.) явления сердечной недостаточности соответствовали 2 ФК. Тест шестиминутной ходьбы – 400 м, на фоне сниженной сатурации – до 90 %. Лабораторно уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) – 2675 пг/мл, антинуклеарный фактор отрицательный, гомоцистеин – 15 мкмоль/л.

ЭХОКГ 30.04.2022 г.: КСО ЛЖ – 44 мм, КДО ЛЖ – 75 мл, ФВ – 60 %. Восходящий отдел аорты – 3 см, размер правого желудочка – 4,4 см. СДЛА – 97 мм рт. ст. Диаметр легочной артерии – 39 мм. Выраженная дилатация правых камер сердца, желудочки не расширены. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки за счет перегрузки правого желудочка.

Манометрия правых камер сердца и легочной артерии от 30.04.2022 г. – данные в пользу тяжелой прекапиллярной легочной гипертензии в рамках ХТЭЛГ.

Принято решение о проведении баллонной ангиопластики. Была назначена медикаментозная терапия: риоцигуат и ривароксабан 20 мг/сут.

15.05.2022 г. – выполнена баллонная ангиопластика А7 и 8 левого легкого, А6, 7 и 8 правого легкого.

28.05.2022 г. – баллонная ангиопластика А8 и А10 левого легкого, А8 и А10 правого легкого.

30.10.2022 г. – баллонная ангиопластика А5, 6, 9 сегментов правого легкого, А3, 8, 9 левого легкого.

03.11.2022 г. – А9 левого легкого, баллонная ангиопластика А3, 4 сегментов правого легкого.

23.02.2023 г. – баллонная ангиопластика А 9 и 10 ветвей левого легкого.

Одна из баллонных ангиопластик представлена на рисунках:

- субтотальный стеноз сегментарной ветви (А8) правого легкого (рис. 1);
- баллонная ангиопластика (А8 справа) коронарным катетером Колибри 3,0 × 20 мм (рис. 2);
- результат после баллонной ангиопластики (А8 справа), с восстановлением антеградного кровотока в субсегментарных ветвях (рис. 3).

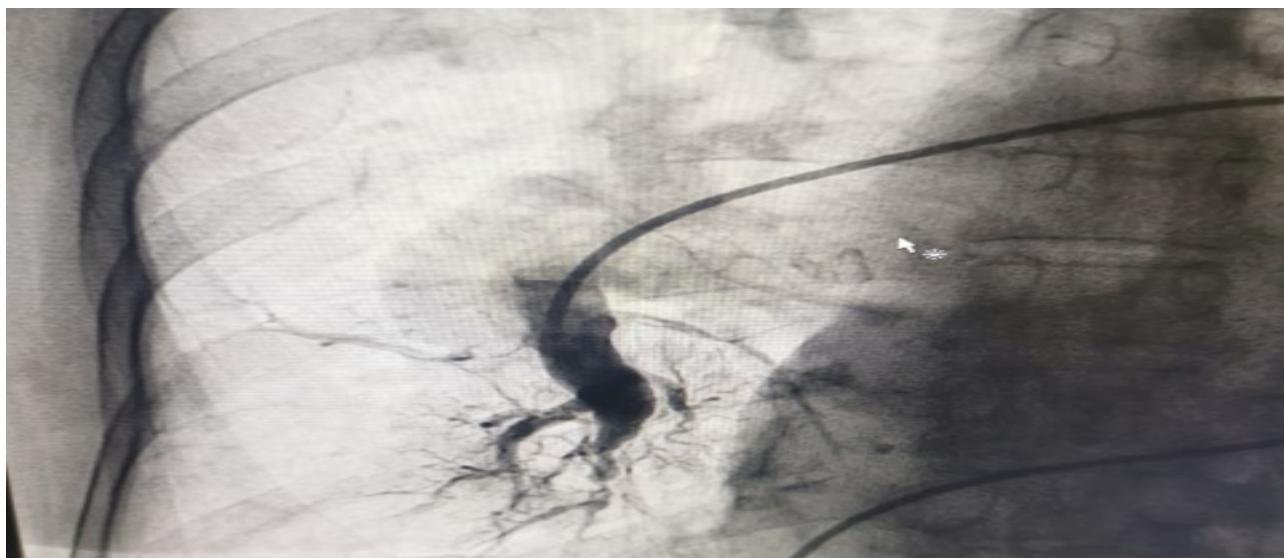


Рисунок 1. Субтотальный стеноз сегментарной ветви (А8) правого легкого
Figure 1. Subtotal stenosis of the segmental branch (A8) of the right lung

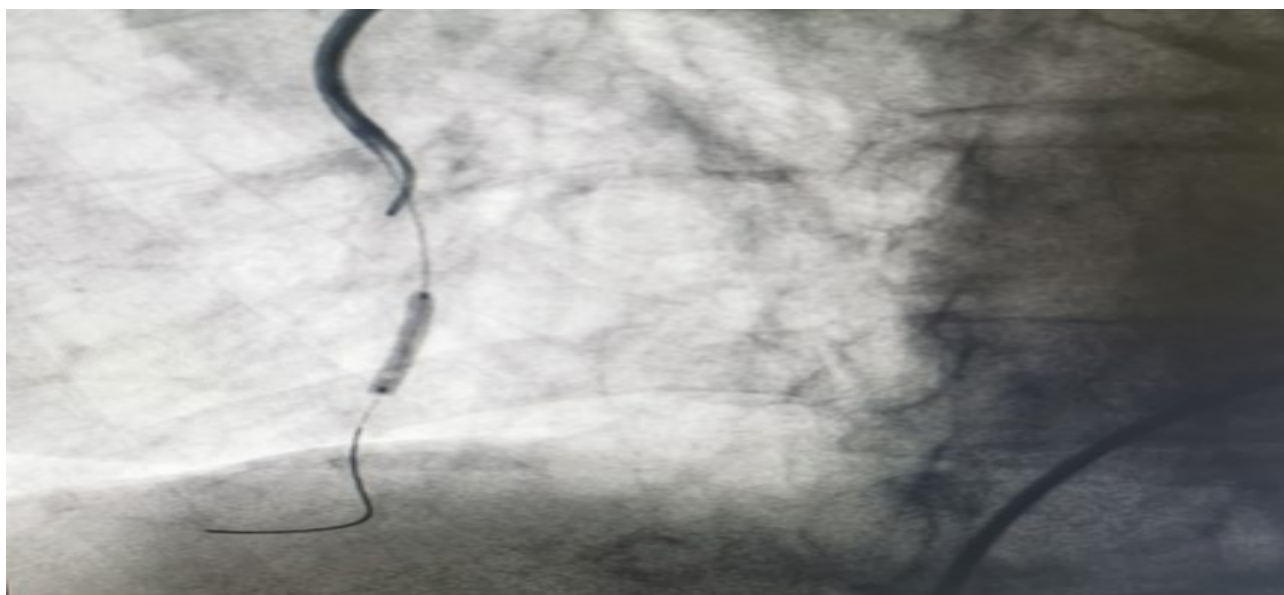


Рисунок 2. Баллонная ангиопластика (А8 справа) коронарным катетером Колибри 3,0 × 20,0 мм
Figure 2. Balloon angioplasty (A8 on the right) with a Hummingbird 3.0 × 20,0 mm coronary catheter



Рисунок 3. Результат после баллонной ангиопластики (А8 справа)
с восстановлением антеградного кровотока в субсегментарных ветвях

Figure 3. Result after balloon angioplasty (A8 on the right), with restoration of antegrade blood flow in the subsegmental branches

ЭХОКГ 20.03.2023 г.: КДР ЛЖ – 44 мм, КДО ЛЖ – 75 мл, КСО ЛЖ – 30 мл, ФВ – 60 %, ЛП – 32 мм. Восходящий отдел аорты – 3 см, СДЛА – 67 мм рт. ст. Диаметр легочной артерии – 32 мм.

22.03.2023 г.: тест 6-минутной ходьбы – 478 м, уровень сатурации – до 96 %. Уровень NT-proBNP – 656 пг/мл.

Ниже представлены таблицы 1 и 2 с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями до и после пяти серий баллонных ангиопластик у данной пациентки.

Таблица 1. Клинические показатели до и после пяти серий баллонных ангиопластик
Table 1. Clinical indicators before and after five series of balloon angioplasty

Показатели	13.01.2022	15.01.2024
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	присутствуют	нет
Прогрессирование симптомов	медленное	нет
Функциональный класс сердечной недостаточности	2	1
Тест шестиминутной ходьбы, м	400	488

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные показатели до и после пяти серий баллонных ангиопластик
Table 2. Laboratory and instrumental data before and after five series of balloon angioplasty

Показатели	13.01.2022	15.01.2024
Уровень NT-proBNP в плазме, пг/мл	2675	356
Результаты инструментальных исследований (ЭХОКГ)	Площадь правого предсердия 22 см ²	Площадь правого предсердия 18 см ²
	Давление в легочной артерии 97 мм рт. ст.	Давление в легочной артерии 37 мм рт. ст.

Кроме того, пациентке было выполнено гистерорезектоскопия с установкой внутриматочной терапевтической системы, содержащей левоноргестерел.

Обсуждение. ХТЭЛГ встречается с частотой 0,1–9,1 % в течение первых 2 лет после перенесенной острой ТЭЛА. Большой разброс в выявлении ХТЭЛГ обусловлен отсутствием патогномичных симптомов при данном заболевании, сложностью дифференциальной диагностики [9].

Не у всех пациентов после перенесенной острой ТЭЛА происходит лизирование тромбов в просвете легочных артерий. В результате эти тромботические массы проходят стадии организации, что ведет к нарушению легочного кровотока и нарушению газообмена. Все это ведет к нарушению кровотока в малом круге кровообращения и перегрузкой неповрежденных легочных сосудов, дистальным

обеднением кровотока с развитием микроваскулопатии в поврежденных тромбами легочных сосудах. Таким образом, формируется ХТЭЛГ [8–10].

Данный клинический случай является яркой демонстрацией поздней диагностики ТЭЛА. Явных факторов риска развития венозной тромбоэмболии пациентка не имела, было выполнено исследование крови на наличие наследственных тромбофилий.

Первый эпизод тромбоэмболии (в виде появления одышки при интенсивной физической нагрузке) четко прослеживается после начала приема гормональной заместительной терапии – с сентября 2019 г. Второй эпизод, скорее всего, случился 17.09.2020 г., когда усилилась одышка и появился эпизод кровохарканья. Третий эпизод острой тромбоэмболии легочной артерии 12.12.2020 г.

Известно, что на фоне приема комбинированные эстроген-гестагенные препараты увеличивают риск венозных тромбоэмболий в 2–6 раз, однако абсолютное число случаев венозной тромбоэмболии, возникающих на фоне использования данных препаратов, невелико. Наличие дополнительных predisposing факторов, включая врожденные тромбофилии высокого риска, увеличивает частоту данных осложнений.

У больной одышка стала «привычным» явлением. Только в декабре 2020 г. пациентка обращается в поликлинику по месту жительства, где при рентгенологическом исследовании выявлены инфильтраты левого легкого. По результатам исследования направлена к врачу фтизиатру. 26.12.2020 г. установлен диагноз «Инфильтративный туберкулез левого легкого S2» по клинико-рентгенологическим признакам. Диагноз верифицирован не был, так как отсутствовало бактериовыделение *Mycobacterium tuberculosis*. Была назначена IV схема химиотерапии.

Диагноз туберкулез легких в последствие выставлен так и не был. Сформировавшийся инфильтрат правого легкого S2 (по данным рентгенологического исследований от декабря 2020 г.) является инфарктом легкого, развившимся вследствие тромбоэмболии ветвей легочной артерии. К характерным рентгенологическим признакам ТЭЛА, осложненной развитием инфаркта легкого, относится очаговая инфильтрация в виде сегментарного или полисегментарного гомогенного затемнения. Исходом инфаркта стал пневмоплеврофиброз.

С клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности пациентка обратилась в ФЦ ССХ г. Астрахани, где была обследована. По данным ЭХОКГ выявлена дилатация правых отделов сердца и систолический градиент легочной артерии 80 мм рт. ст. Выявлен повышенный уровень D-димера. Заподозрена немассивная ТЭЛА. На КТ-пульмонографии диагноз был подтвержден.

Пациентка была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова с диагнозом ХТЭЛГ. С 2022 г. выполнено пять баллонных ангиопластик ветвей легочной артерии с положительным клиническим эффектом.

Заключение. Диагностика немассивной тромбоэмболии легочной артерии – сложная задача, требующая настороженности в отношении данной патологии, при рецидивирующих эпизодах одышки. Данный клинический случай является примером запоздалой диагностики рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии. Выполнение чрескожной транслюминальной ангиопластики ветвей легочной артерии могут улучшить состояние больного и снизить риск развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в дальнейшем.

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. Панченко Е. П., Балахонова Т. В., Данилов Н. М., Комаров А. Л., Кропачёва Е. С., Саидова М. А., Шахматова О. О., Явелов И. С. Диагностика и лечение тромбоэмболии лёгочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей // Евразийский кардиологический журнал. 2021. № 1. С. 44–77.
2. Petrosyan K. V., Gorbachevskiy S. V., Jeblawi I. A., Sobolev A. V., Dadabaev G. M. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with high surgical risk (four years' experience) // Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2020. Vol. 17, no. 4. P. 334–344. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-4-334-344.
3. Zhang M., Wang N., Zhai Z., Zhang M., Zhou R., Liu Y. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Journal of Thoracic Disease. 2018. No. 8. P. 4751–4763.
4. Willich S. N., Chuang L. H., van Hout B., Gumbs P., Jimenez D., Kroep S. Pulmonary embolism in Europe – Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. Thrombosis Research. 2018. Vol. 13, no. 1. P. 105–115. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.009.
5. Tanabe N., Kawakami T., Satoh T., Matsubara H., Nakanishi N., Ogino H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. Respiratory Investigation. 2018. Vol. 7, no. 1. P. 332–341.
6. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Волков А. В., Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // Терапевтический архив. 2014. № 9. С. 4–23.
7. Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Consilium Medicum. 2016. № 5. С. 59–61.
8. Чазов И. Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (2020) // Евразийский кардиологический журнал. 2021. № 1. С. 6–43.
9. Васильцева О. Я., Едемский А. Г., Гранкин Д. С., Кливер Е. Н., Чернявский А. М. Путь от тромбоэмболии легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021. № 3. С. 11–19. doi: 10.21688/1681-3472-2021-3-11-19.
10. Демченкова А. Ю., Веселова Т. Н., Мартынюк Т. В., Данилов Н. М., Мершин К. В., Терновой С. К., Чазова И. Е. Состояние сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным субтракционной компьютерной томографической ангиопульмонографии // Кардиология. 2018. № 5. С. 48–56. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10120.

References

1. Panchenko E. P., Balakhonova T. V., Danilov N. M., Komarov A. L., Kropacheva E. S., Saidova M. A., Shakhmatova O. O., Yavelov I. S. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: clinical recommendations of the Eurasian Association of Cardiologists for practitioners (2021). Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology. 2021; 1: 44–77 (In Russ.).
2. Petrosyan K. V., Gorbachevsky S. V., Jeblawi I. A., Sobolev A. V., Dadabaev G. M. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with high surgical risk (four years' experience). Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2020; 17 (4): 334–344. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-4-334-344.
3. Zhang M., Wang N., Zhai Z., Zhang M., Zhou R., Liu Y. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Journal of Thoracic Disease. 2018; 17 (1): 4751–4763.
4. Willich S. N., Chuang L. H., van Hout B., Gumbs P., Jimenez D., Kroep S. Pulmonary embolism in Europe – Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. Thrombosis Research. 2018; 13 (1): 105–115. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.009.
5. Tanabe N., Kawakami T., Satoh T., Matsubara H., Nakanishi N., Ogino H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. Respiratory Investigation. 2018; 7 (1): 332–341.
6. Chazova I. E., Avdeev S. N., Tsareva N. A., Volkov A. V., Martynyuk T. V., Nakonechnikov N. N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2014; 9: 4–23 (In Russ.).
7. Danilov N. M., Matchin Yu. G., Chazova I. E. Balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with incomplete chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2016; 5: 59–61 (In Russ.).
8. Chazov I. E. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology. 2021; 1: 6–43 (In Russ.).
9. Vasil'tseva O. Ya., Edemsky A. G., Grankin D. S., Cleaver E. N., Chernyavsky A. M. The path from pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: risk factors. Patologiya krovoobrashcheniya

i kardiokhirurgiya = Circulatory pathology and cardiac surgery. 2021; 3: 11–19. doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-11-19 (In Russ.).

10. Demchenkova A. Yu., Veselova T. N., Martynyuk T. V., Danilov N. M., Mershin K. V., Ternovoy S. K., Chazova I. E. The state of the vascular bed, parenchyma, and pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to subtraction computed tomography angiopulmonography. Kardiologiya = Cardiology. 2018; 5: 48–56. doi: org/10.18087/cardio.2018.5.10120 (In Russ.).

Информация об авторах

Л. А. Бирюкова, кандидат медицинских наук, врач кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0008-7680-9769, e-mail: birukoval@bk.ru;

О. В. Петрова, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия; Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-3544-2266, e-mail: students_asma@mail.ru.

Information about the authors

L. A. Biryukova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0008-7680-9769, e-mail: birukoval@bk.ru;

O. V. Petrova, Dr. Sci. (Med), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia; Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-3544-2266, e-mail: students_asma@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11.06.2024; одобрена после рецензирования 18.11.2024; принята к публикации 28.03.2025.

The article was submitted 11.06.2024; approved after reviewing 18.11.2024; accepted for publication 28.03.2025.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья*

УДК: 616.3-006-089-083.2

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-76-82>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ

Владимир Владимирович Кутуков^{1,2}, Марат Алилович Газиев²,
Ярославна Александровна Якименко^{1,2}, Николай Петрович Лемешев¹,
Анвар Хасаинович Букенбаев², Кирилл Сергеевич Петров²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

Аннотация. Несмотря на прогресс в диагностике и комплексном лечении, прогноз в отношении рака желудка остается неудовлетворительным, что объясняется частым прорастанием опухоли во всю толщу стенки желудка с переходом на соседние органы, а также наличием отдаленных метастазов. Особого внимания заслуживает рак желудка с переходом на пищевод, который не выделяется в отдельную нозологическую единицу, но вследствие особенностей клинического течения и оперативного лечения заслуживает выделения в особую группу. Адекватное питание в периоперационном периоде является неотъемлемой частью ведения пациентов, оперируемых по поводу злокачественных новообразований желудка. Нутритивная поддержка больных раком желудка наряду с диетическими рекомендациями включает в себя назначение дополнительного перорального, энтерального и парентерального питания. Рассмотрен клинический случай заболевания, продемонстрирован эффективный и радикальный хирургический метод лечения, а также применена периоперационная нутритивная поддержка. Это позволило достичь более раннего восстановления перистальтики, а также улучшить ближайшие результаты оперативного лечения за счет ликвидации белково-энергетической недостаточности, нормализации метаболизма структур кишечника, предотвращения транслокации бактерий, дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки кишечника.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рак, рак желудка, рак желудка с переходом на пищевод

Для цитирования: Кутуков В. В., Газиев М. А., Якименко Я. А., Лемешев Н. П., Букенбаев А. Х., Петров К. С. Клинический случай ведения больного с гастроэзофагеальным раком. Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 1. С. 76–82. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-76-82>.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

A CLINICAL CASE OF MANAGEMENT OF A PATIENT WITH GASTROESOPHAGEAL CANCER

Vladimir V. Kutukov^{1,2}, Marat A. Gaziev², Yaroslavna A. Yakimenko^{1,2}, Nikolay P. Lemeshev¹,
Anvyar Kh. Bukebaev², Kirill S. Petrov²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. Despite the progress in diagnosis and complex treatment, the prognosis for stomach cancer remains unsatisfactory, which is explained by the frequent germination of the tumor of the entire thickness of the stomach wall with the transition to neighboring organs, as well as the presence of distant metastases. Stomach cancer with a transition to the esophagus deserves special attention, which is not allocated to a separate nosological unit, but, due to the peculiarities of the clinical course and surgical treatment, deserves to be allocated to a special group. Adequate nutrition in the perioperative period is an integral part of the management of patients undergoing surgery for malignant neoplasms of the stomach. Nutritional support for patients with stomach cancer, along with dietary recommendations, includes the appointment of additional oral, enteral and parenteral nutrition. A clinical case of the disease was considered, an effective

and radical surgical treatment method was demonstrated, and perioperative nutritional support was applied, which made it possible to achieve earlier restoration of peristalsis, as well as improve the immediate results of surgical treatment by eliminating protein-energy deficiency, normalizing the metabolism of intestinal structures, preventing bacterial translocation, dystrophic and atrophic changes in the intestinal mucosa.

Key words: gastroesophageal cancer, stomach cancer, stomach cancer with transition to the esophagus

For citation: Kutukov V. V., Gaziev M. A., Yakimenko Ya. A., Lemeshev N. P., Bukenbaev A. Kh., Petrov K. S. Mesenchymal tumors of the mediastinum: analysis of the clinical case. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (1): 76–82. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-1-76-82> (In Russ.).

Введение. В настоящее время рак желудка сохраняет одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости. Доля пациентов, у которых вновь выявленное заболевание находилось на III и IV стадиях, составляет 60–90 %, а удельный вес больных с IV стадией – 50–60 % без наблюдаемой тенденции к снижению [1]. Несмотря на прогресс в диагностике и комплексном лечении, прогноз в отношении рака желудка остается неудовлетворительным, что объясняется частым прорастанием опухоли во всю толщу стенки желудка с переходом на соседние органы, а также наличием отдаленных метастазов [2].

Особого внимания заслуживает рак желудка с переходом на пищевод, который не выделяется в отдельную нозологическую категорию, но вследствие особенностей клинического течения и оперативного лечения заслуживает выделения в особую группу. Все вышеперечисленное доказывает актуальность проблемы хирургического лечения рака желудка с переходом на пищевод, а также требует от онкологического сообщества совершенствования знаний и накопления опыта по диагностике и лечению данной группы опухолей [3–5].

Адекватное питание в периоперационном периоде является неотъемлемой частью ведения пациентов, оперируемых по поводу злокачественных новообразований желудка. Нутритивная недостаточность отрицательно сказывается на результатах лечения злокачественных новообразований желудка. Даже при относительной сохранности веса тела пациента саркопения является одним из факторов негативного прогноза. У больных раком желудка с изолированным снижением мышечной массы пролонгируется послеоперационный период, ухудшается переносимость химиотерапии, увеличивается число послеоперационных осложнений. Поэтому раннее выявление и коррекция нутритивной недостаточности являются важным компонентом ведения пациентов с раком желудка [6, 7].

Общая характеристика. По современным данным во всем мире рак желудка является четвертой по распространенности причиной смертности от онкологических заболеваний [1, 2]. Хирургическое вмешательство на сегодняшний день остается основным методом лечения злокачественных новообразований данной локализации. Однако 5-летняя общая выживаемость при использовании только хирургических методов лечения колеблется в пределах от 30 до 40 %, что является одним из самых прогностически неблагоприятных показателей среди всех онкологических заболеваний [1–3].

В развитых и развивающихся странах рак желудка чаще всего представлен аденокарциномой, тогда как заболеваемость плоскоклеточным гистотипом постепенно снижается [5, 8]. Это связано, в первую очередь, с доступностью проведения эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, а также с высокой распространенностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения [5, 8].

В последние десятилетия были разработаны мультимодальные подходы, включающие предоперационную и послеоперационную химиотерапию [9, 10]. Однако не существует стандартизированного подхода, а также имеются заметные географические различия в лечении, обусловленные эмпирическими данными того или иного онкологического сообщества. Так, в азиатских странах предпочитают хирургическое вмешательство с адъювантной химиотерапией, тогда как в Европе и Северной Америке отдают предпочтение проведению неадъювантной химиотерапии [9–11].

Рак желудка с переходом на пищевод по отношению к раку нижележащих отделов имеет ряд отличительных черт, к которым относятся особенности метастазирования и приближенность отдаленных результатов лечения к таковым при раке пищевода. Так, медиастинальные лимфоузлы при данном типе злокачественного новообразования желудка считаются путями регионарного метастазирования, а, следовательно, подлежат лимфодиссекции, необходимость в которой при изолированной аденокарциноме желудка отсутствует [2, 4, 12, 13].

Вовлечение в патологический процесс смежных анатомических структур (чаще всего 12-перстной кишки) представляет собой сложную проблему для онкологического сообщества, так как данный фактор в ряде случаев является причиной необоснованного отказа в проведении радикального оперативного вмешательства, особенно в стационарах, редко сталкивающихся с лечением гастроэзофагеальных новообразований [12].

Нутритивная поддержка больных раком желудка наряду с диетическими рекомендациями включает в себя назначение дополнительного перорального, энтерального и парентерального питания. Внедрение в клиническую практику протоколов форсированной реабилитации в послеоперационном периоде подразумевает интеграцию лечебного питания во все этапы ведения пациента, максимально возможное сокращение сроков послеоперационного голодания и раннее начало перорального приема жидкости и пищи [14].

Ввиду вышеизложенных особенностей регионарного метастазирования, диагностики, хирургического лечения и нутритивной поддержки, а также низкой частотой встречаемости гастроэзофагеального рака своевременная постановка диагноза и проведение радикального хирургического лечения остается приоритетным направлением в современной онкологии. Ниже представлено клиническое наблюдение успешного лечения пациентки с гастроэзофагеальным раком.

Клинический случай. Пациентка Ш., 56 лет, обратилась в поликлинику по месту жительства в связи с жалобами на затрудненное прохождение твердой пищи, тошноту, потерю в весе (на 6–7 кг в течение 2 месяцев), периодические боли за грудиной и между лопатками. Больной проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия, на которой выявлена язва субкардиального отдела желудка, произведена биопсия. Получено гистологическое заключение – низкодифференцированная аденокарцинома желудка. Пациентка направлена в Астраханский областной клинический онкологический диспансер для дообследования и определения тактики лечения.

Больная комплексно обследовалась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества клинической онкологии. Была выполнена повторная фиброэзофагогастродуоденоскопия с целью уточнения распространенности процесса и оценки динамики – выявлены эндоскопические признаки гастрокардиального рака, инфильтративная форма (тип 4) с подслизистой инфильтрацией, не исключено проксимальное распространение подслизистой инфильтрации на нижнюю треть пищевода. Произведена биопсия опухоли. При гистологическом исследовании – морфологическая картина соответствовала аденокарциноме, перстневидноклеточный тип. По результатам рентгенографии пищевода и желудка выявлены признаки спазмированности пищевода с сохранением проходимости, пищевод деформирован в абдоминальном сегменте на протяжении до 1,5 см с кратковременной задержкой бария над уровнем сужения; дефект наполнения распространялся на кардию, субкардию, тело желудка преимущественно по малой кривизне; перистальтика прослеживается в антральном отделе; эвакуация своевременная. Для исключения распространения патологического процесса за пределы желудка и пищевода пациентке выполнено комплексное обследование, в которое входили рентгенография органов грудной клетки, спирометрия, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, органов малого таза, органов средостения – признаки отдаленной метастатической патологии отсутствуют.

Пациентка обсуждена на онкоконсилиуме; выставлен диагноз: «Гастроэзофагеальный рак (T3NxM0). Дисфагия I степени». В планах – проведение неоадьювантной противоопухолевой химиотерапии по схеме: фторурацил 2 600 мг/м² (по 1 300 мг/м² в сутки) 48-часовая инфузия в 1–2 дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1 день + кальция фолиат 200 мг/м² в 1 день + доцетаксел 50 мг/м² в 1 день; цикл 14 дней (FLOT).

Проведен 1 курс неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT: фторурацил 2 600 мг/м² (по 1 300 мг/м² в сутки) 48-часовая инфузия в 1–2 дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1 день + кальция фолиат 200 мг/м² в 1 день + доцетаксел 50 мг/м² в 1 день; цикл 14 дней. Ввиду появления выраженных нежелательных явлений в виде тошноты, некупирующейся рвоты, отсутствия аппетита, пациентка от дальнейшего проведения химиотерапии отказалась.

Дальнейшей тактикой лечения стало оперативное вмешательство. С целью снижения риска возникновения послеоперационных осложнений и сокращения сроков послеоперационного периода пациентке было решено провести нутритивную поддержку готовой питательной смесью «Нутризон-энергия». Поэтому за 3 дня до оперативного вмешательства больной вводилось 50 мл смеси ежедневно 4 раза в сутки.

После мультимодальной анестезии была произведена верхнесрединная лапаротомия. При визуализации выявлено тотальное опухолевое поражение желудка с переходом опухоли на 12-перстную кишку ниже гепатодуоденальной связки; последняя также инфильтрирована. В теле желудка, преимущественно по малой кривизне и задней стенке желудка, с переходом на кардиальный отдел, жом, абдоминальный и нижнегрудной отдел пищевода (до 2,5 см протяженностью) определяется опухоль со стенозом пищевода и вращением в обе ножки диафрагмы. При вскрытии сальниковой сумки отмечено вращение опухоли в головку поджелудочной железы, а также втяжение и вращение опухоли

в брыжейку толстой кишки. Имеется конгломерат плотных лимфоузлов по задней стенке желудка, в проекции гепатодуоденальной связки, общей печеночной, левой желудочной артерии, а также вдоль селезеночной артерии и в воротах селезенки. Плотные лимфоузлы пальпировались перигастрально и у абдоминального отдела пищевода, а также в большом сальнике. Один из узлов в большом сальнике с врастанием в брыжейку толстой кишки, с частичным врастанием в серозную оболочку кишки. Была произведена резекция инфильтрированного участка брыжейки с отделением опухоли от кишки. В брюшной полости отдаленной опухолевой и метастатической патологии не выявлено.

Был проведен интраоперационный консилиум: с учетом признаков состоявшегося желудочного кровотечения и выраженной дисфагии, сравнительно молодого возраста пациентки и стабильного состояния решено выполнить радикальную операцию в объеме расширенной комбинированной гастрэктомии с резекцией нижнегрудного отдела пищевода, диафрагмы, панкреатодуоденальной резекции и спленэктомией комбинированным (торакофрениколапаротомия слева) доступом. Была произведена резекция обеих ножек диафрагмы (при этом вскрыта левая плевральная полость), мобилизован желудок с удалением большого и малого сальника, селезенки. Конгломерат плотных лимфоузлов у общей печеночной и левой желудочной артерии мобилизован и удален. Брыжейка толстой кишки резецирована в пределах здоровых тканей в бессосудистой зоне. 12-перстная кишка мобилизована на всем протяжении по Кохеру, мобилизован начальный отдел тощей кишки на 30,0 см дистальнее связки Трейца и головка поджелудочной железы совместно с крючковидным отростком. Проксимальный конец тощей кишки обработан аппаратным швом, погружен кисетным атравматическим и серозно-мышечными швами. Произведена лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, от общей печеночной артерии и корня брыжейки, удалены увеличенные лимфоузлы. Холедох пересечен на 1,5 см выше Фатерова соска. Произведена резекция поджелудочной железы на 2,0 см дистальнее перешейка. Была произведена торакофреникотомия слева. Пищевод мобилизован ретрокардиально, пересечен проксимальнее опухоли на 4,0 см. В плане большей радикальности произведена рerezекция пищевода (до 2,0 см, фрагмент пищевода отдельно отправлен на гистологическое исследование). Органоккомплекс (нижне-грудной и абдоминальный сегмент пищевода, ножки диафрагмы, желудок, 12-перстная и тощая кишка, головка и часть тела поджелудочной железы, большой и малый сальник, селезенка и регионарные лимфоузлы, бессосудистый участок брыжейки толстой кишки) удален. Сделаны мазки-отпечатки по линии резекции пищевода, экспресс-цитологическое исследование: злокачественного роста не обнаружено. Произведена лимфодиссекция в объеме D3, узлы с клетчаткой отправлены отдельно на плановое гистологическое исследование. Сформирован позадибодочный двухрядный холедохоеюноанастомоз конец-в-бок с петлей тощей кишки. Холедох дренирован. Наложен позадибодочный эзофагоэнтероанастомоз по Бондарю в левой плевральной полости. Сформирован на катетере панкреатоеюноанастомоз. Катетер выведен на кожу в виде витцелевской стомы на 40,0 см дистальнее панкреатико-кишечного соустья. На 15,0 см дистальнее панкреатоеюноанастомоза наложен брауновский анастомоз двурядными узловыми швами. Фиксация петель тонкой кишки узловыми швами в окне брыжейки ободочной кишки. Левая плевральная и брюшная полости дренированы. Интраоперационно пациентке однократно в течение 10 мин. через назоинтестинальный одноканальный зонд вводилась питательная смесь «НутризонЭнергия» в объеме 50 мл.

Послеоперационный период протекал соответственно значительному объему операции. В течение первых двух суток питательная смесь вводилась перорально через каждые 3 часа по 40 мл, а в 3–7 сутки через каждые 6 ч по 150 мл. Перистальтика восстановилась на вторые сутки после оперативного вмешательства. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, пищевода, эзофагоюноанастомоза на 9 сутки после операции – акт глотания не нарушен; контраст свободно проходит по всем отделам пищевода; пищеводно-тонкокишечный анастомоз – состояние после гастрэктомии на уровне Th9-10 с просветом – до 7,2 мм, контуры его сохранены, без признаков несостоятельности, свободного затекания контраста в брюшную полость; пассаж контраста по петлям тонкой кишки в полном объеме. Дренажи из левой плевральной и брюшной полостей, а также дренаж вирсунгова протока удалены на 10 сутки. Пациентке была проведена контрольная фистулография на 21 сутки: при введении контраста по дренажу холедоха контрастировались внутripеченочные желчные протоки, общий печеночный проток, в тонкую кишку контраст проходил свободно. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости, проведенной спустя сутки, контраст не определяется – дренаж холедоха удален.

В результате планового гистологического исследования было получено заключение: желудок – низкодифференцированная аденокарцинома с участками перстневидноклеточного рака, с прорастанием в диафрагму; в 10 лимфоузлах и жировой клетчатке вокруг них – метастазы аденокарциномы.

При дополнительном исследовании: 12-перстная кишка – злокачественного роста не обнаружено. Лимфоузлы, жировая клетчатка – метастазы аденокарциномы.

Через 1 месяц после оперативного вмешательства выполнено контрольное обследование, по результатам которого данных о местном рецидиве и отдаленной метастатической патологии не выявлено.

Пациентка обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме в составе торакального хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта, онколога: ввиду проведенного хирургического лечения и обнаружения метастазов низкодифференцированной аденокарциномы в лимфоузлах, незавершенности программы неоадьювантной химиотерапии пациентке рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии, от которой она отказалась. В связи с этим больная выписана на диспансерное наблюдение у онколога по месту жительства. При контрольном обследовании через 3 месяца после выписки данных о прогрессировании процесса не получено, что свидетельствует об эффективности и радикальности проведенного хирургического лечения.

Заключение. Данные отечественной и зарубежной литературы о гастроэзофагеальном раке демонстрируют, что опухоли этой анатомической области являются одними из самых сложных в клинической практике врача-онколога в плане как диагностики, так и лечения. Бессимптомное течение ранних стадий заболевания, а также относительно малая эффективность оперативного вмешательства в позднем периоде онкогенеза диктует необходимость поиска новых подходов в диагностике и лечении гастроэзофагеального рака. В представленном клиническом случае пациентке было проведено оперативное лечение, которое (по данным контрольных инструментальных методов обследования и объективному статусу больной) было эффективным и радикальным, что доказывает ведущую роль хирургического метода в лечении рака желудка с переходом на пищевод. Применение периоперационной нутритивной поддержки позволило достичь более раннего восстановления перистальтики, а также улучшить ближайшие результаты оперативного лечения за счет ликвидации белково-энергетической недостаточности, нормализации метаболизма структур кишечника, предотвращения транслокации бактерий, дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки кишечника.

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. Хасанов Д. Ш., Мусаев М. У., Одилов Д. Д. Отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком желудка III стадии // Экономика и социум. 2022. № 11–2 (102). С. 761–763.
2. Ибраев М. А. Кардиоэзофагеальный и гастроэзофагеальный рак: особенности лимфогенного метастазирования, принципы хирургического лечения и факторы прогноза // Вестник Российского научного онкологического центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 2015. Т. 26, № 1. С. 23–32.
3. Бесова Н. С., Калинин А. Е., Неред С. Н., Трякин А. А., Гамаюнов С. В., Козлов Н. А., Стилиди И. С., Карачун А. М., Кононец П. В., Малихова О. А., Рябов А. Б., Хомяков В. М., Феденко А. А., Болотина Л. В., Фалалеева Н. А., Невольских А. А., Иванов С. А., Хайлова Ж. В., Геворкян Т. Г., Бутенко А. В., Гильмутдинова И. Р., Еремушкин М. А., Иванова Г. Е., Кондратьева К. О., Кончугова Т. В., Крутов А. А., Обухова О. А., Семиглазова Т. Ю., Филоненко Е. В., Хуламханова М. М., Романов А. И. Рак желудка // Современная онкология. 2021. Т. 23, № 4. С. 541–571.
4. Прохоров А. В., Лабунец И. Н., Мавричев В. Ю., Жилинский Н. С. Актуальные проблемы хирургии гастроэзофагеального рака // Новое в хирургии: наука, практика, обучение / под ред. С. А. Алексеева. Минск, 2021. С. 231–234.
5. Hashimoto T., Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Surgical treatment of gastroesophageal junction cancer // Journal of Gastric Cancer. 2018. Vol. 18, no.3. P. 209.

6. Боброва О. П., Зуков Р. А., Дыхно Ю. А., Модестов А. А. Гастроэзофагеальный рак: клиничко-патогенетические подходы к проведению нутритивной поддержки в периоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 91–95.
7. Lidoriki I., Fountzas M., Mela E., Papaconstantinou D., Vailas M., Sotiropoulou M., Koliakos N., Toutouzas K. G., Schizas D. Postoperative changes in nutritional and functional status of gastroesophageal cancer patients // Journal of the American Nutrition Association. 2022. Vol. 41, no. 3. P. 301–309.
8. Якименко Я. А., Кутуков В. В., Антонян В. В., Гаврилова С. П., Гасанова Э. Р., Богомолов Д. Н., Газиев М. А. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом // Уральский медицинский журнал. 2022. Vol. 21, no. 6. P. 119–127.
9. Скоропад В. Ю., Кудрявцев Д. Д., Соколов П. В., Иванов С. А., Каприн А. Д. Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неoadъювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы // Сибирский онкологический журнал. 2023. Vol. 22, no. 1. P. 101–109.
10. Филиппов Ю. А., Тютюнник В. М. Диагностика, лечение и предупреждение рака желудка с переходом на пищевод // Sciences of Europe. 2017. No. 16–1 (16). P. 34–38.
11. Лядов В. К., Пардабекова О. А., Лядова М. А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы // Современная онкология. 2018. Т. 20, № 2. С. 56–60.
12. Chemaly R., Diab S., Khazen G., Al-Hajj G. Gastroesophageal cancer after gastric bypass surgeries: a systematic review and meta-analysis // Obesity surgery. 2022. Vol. 32, no. 4. P. 1300–1311.
13. Li G. Z., Doherty G. M., Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review // Journal of the American Medical Association Surgery. 2022. Vol. 157, no. 5. P. 446–454.
14. Кутуков В. В., Газиев М. А., Якименко Я. А. Периоперационная нутриционная поддержка при гастроэзофагеальном раке // Злокачественные опухоли. 2022. Т. 12, № 3S1. С. 113–114.

References

1. Khasanov D. Sh., Musaev M. U., Odilov D. D. Long-term results of combined treatment of patients with stage III gastric cancer. *Ekonomika i sotsium = Economy and society*. 2022; 11–2 (102): 761–763 (In Russ.).
2. Ibraev M. A. Cardio esophageal and gastroesophageal cancer: features of lymphogenic metastasis, principles of surgical treatment and prognostic factors. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra imeni N. N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian National Research Center N. N. Blokhina RAMS*. 2015; 26 (1): 23–32 (In Russ.).
3. Besova N. S., Kalinin A. E., Nered S. N., Tryakin A. A., Gamayunov S. V., Kozlov N. A., Stilidi I. S., Karachun A. M., Kononets P. V., Malikhova O. A., Ryabov A. B., Khomyakov V. M., Fedenko A. A., Bolotina L. V., Falaleeva N. A., Nevolskikh A. A., Ivanov S. A., Khaylova Zh. V., Gevorkyan T. G., Butenko A. V., Gilmutdinova I. R., Eremushkin M. A., Ivanova G. E., Kondratyeva K. O., Konchugova T. V., Krutov A. A., Obukhova O. A., Semiglazova T. Yu., Filonenko E. V., Khulamkhanova M. M., Romanov A. I. Gastric cancer. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology*. 2021; 23 (4): 541–571 (In Russ.).
4. Prokhorov A. V., Labunets I. N., Mavrichev V. Yu., Zhilinskiy N. S. Current problems of gastroesophageal cancer surgery. *Novoe v khirurgii: nauka, praktika, obuchenie = New in Surgery: Science, Practice, Training*. 2021; 231–234 (In Russ.).
5. Hashimoto T., Kurokawa Y., Mori M., Doki Y. Surgical treatment of gastroesophageal junction cancer. *Journal of Gastric Cancer*. 2018; 18 (3): 209.
6. Bobrova O. P., Zukov R. A., Dykhno Yu. A., Modestov 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. Lidoriki I., Fountzas M., Mela E., Papaconstantinou D., Vailas M., Sotiropoulou M., Koliakos N., Toutouzas K. G., Schizas D. Postoperative changes in nutritional and functional status of gastroesophageal cancer patients. *Journal of the American Nutrition Association*. 2022; 41 (3): 301–309.
8. Yakimenko Ya. A., Kutukov V. V., Antonyan V. V., Gavrilova S. P., Gasanova E. R., Bogomolov D. N., Gaziev M. A. Erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum during therapy with 5-fluorouracil. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2022; 21 (6): 119–127 (In Russ.).
9. Skoropad V. Yu., Kudryavtsev D. D., Sokolov P. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Features of surgical treatment of gastric cancer and esophageal-gastric junction after neoadjuvant therapy: the experience of the MRSC and a review of the literature. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22 (1): 101–109 (In Russ.).
10. Filippov Yu. A., Tyutyunnik V. M. Diagnosis, treatment and prevention of gastric cancer with the transition to the esophagus. *Sciences of Europe*. 2017; 16–1 (16): 34–38 (In Russ.).
11. Lyadov V. K., Pardabekova O. A., Lyadova M. A. Perioperative chemotherapy for stomach cancer: the state of the problem. *Sovremennaya onkologiya = Modern oncology*. 2018; 20 (2): 56–60 (In Russ.).
12. Chemaly R., Diab S., Khazen G., Al-Hajj G. Gastroesophageal cancer after gastric bypass surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*. 2022; 32 (4): 1300–1311.

13. Li G. Z., Doherty G. M., Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review. Journal of the American Medical Association Surgery. 2022; 157 (5): 446–454.

14. Kutukov V. V., Gaziev M. A., Yakimenko Ya. A. Perioperative nutritional support for gastroesophageal cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors. 2022; 12 (3S1): 113–114 (In Russ.).

Информация об авторах

В. В. Кутуков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8167-2997, e-mail: kutukov2006@mail.ru;

М. А. Газиев, заведующий торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8780-4428, e-mail: marat10_1@mail.ru;

Я. А. Якименко, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-2276-2562, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

Н. П. Лемешев, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0002-8707-5453, e-mail: nikolaslem20@gmail.com;

А. Х. Букенбаев, врач-онколог торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0000-1762-6606, e-mail: anvyr1982@mail.ru;

К. С. Петров, врач-онколог торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0007-8769-5552, e-mail: kir.petrov86@mail.ru.

Information about the authors

V. V. Kutukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8167-2997, e-mail: kutukov2006@mail.ru;

M. A. Gaziev, Head of the Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8780-4428, e-mail: marat10_1@mail.ru;

Ya. A. Yakimenko, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-2276-2562, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

N. P. Lemeshev, Resident, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0002-8707-5453, e-mail: nikolaslem20@gmail.com;

A. K. Bukenbaev, Oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0000-1762-6606, e-mail: anvyr1982@mail.ru;

K. S. Petrov, Oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0007-8769-5552, e-mail: kir.petrov86@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 22.07.2024; одобрена после рецензирования 20.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 22.07.2024; approved after reviewing 20.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

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, наблюдения из практики, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству Российской Федерации. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. На первой странице авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

1.5.11. Микробиология (медицинские науки),

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),

3.1.9. Хирургия (медицинские науки),

3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки),
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки),
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным; недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ 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 ($M + \sigma$); 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 зарегистрированных 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 подрисованными 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 «Рисунок 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. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. Москва: Всероссийский учеб.-науч.-методич. центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию 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 (книги, журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (книги, 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. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita S i puti optimizatsii terapii = Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Critical Pathways in Cardiology. 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. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoj gosudarstvennoj meditsinskoy akademii = 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. Aktual'nyye voprosy sovremennoj meditsiny (Astrakhan, 4–5 oktyabrya 2018 g.) = Actual issues of modern medicine (Astrakhan, 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, ORCID, 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, observations from practice** that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author’s guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual’s work or ideas under one’s own name, as well as fragment borrowing from other people’s works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author’s text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa “In print” and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and the last page should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left – 2 cm, right – 2 cm, top – 2 cm, bottom – 2.5 cm.

8. **All pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia No. 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), **key words** (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 ($M + \sigma$)”; “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 No.);
- 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 “Figure 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., Karavitis M., Malde S., Sakalis 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*. 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. by M. J. Ferreira de Oliveira Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; 2004: 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005: 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374; 2010 (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, "Astrakhan Medical Journal", the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution,
the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please,
send to **Website:** [http:// astmedj.ru](http://astmedj.ru); **e-mail:** astmedj@astgmu.ru

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property
is free of charge for the authors of the articles on the basis of
the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2025

ТОМ 20

№ 1

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Главный редактор – А. Р. Умерова
Начальник редакционно-издательского отдела – Е. Н. Бирюкова
Ответственный секретарь – Ю. Г. Назарова
Литературное редактирование – И. В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – С. Н. Лычагина
Научный редактор – Л. В. Сароянц
Дата выхода – 23.04.2025

Уч.-печ. л. 9,5.
Заказ № 5617
Тираж 500 экз. (первый завод – 92 экз.)
Цена свободная

Отпечатано: ИП Теплый А.Д.,
414024, г. Астрахань, ул. Ширяева, д. 3, кв. 130