

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
для последипломного образования врачей

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal
for post-graduate education of doctors

WWW.PMARCHIVE.RU

WWW.MFVT.RU

16+

Том 20, № 3. 2022



«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» Том 20, № 3. 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ИЗДАЕТСЯ С 2003 г. СКВОЗНОЙ НОМЕР ВЫПУСКА — 144

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

За 2020 год импакт фактор журнала «Практическая медицина» – 0,463.

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3

Учредитель:

Медицинский издательский дом
ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань,
ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»

ПРАКТИКА
медицинский издательский дом

Член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ



Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
офис 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-76869 от 01.10.2019 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757(print)
ISSN 2307-3217(online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России»
Агентства «Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 25.07.2022
Дата выхода: 29.07.2022
Свободная цена

Тираж 3 000 экз.

Главный редактор:

Мальцев Станислав Викторович — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:

Р.А. Абдулхаков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
А.А. Визель, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Д.М. Красильников, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.И. Мальцева, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Д. Менделевич, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Н. Ослопов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.А. Поздеева, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
А.О. Поздняк, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Ф.А. Хабиров, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Редакционный совет:

А.Ю. Анисимов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
И.Ф. Ахтямов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.А. Балыкова, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Н.В. Болотова, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)
Н.А. Бохан, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)
А.С. Галявич, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.И. Герасимова, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
П.В. Глыбочко, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ю.В. Горбунов, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)
С.А. Дворянский, д.м.н., проф. (Киров, Россия)
В.М. Делягин, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.В. Жестков, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
В.Н. Красножен, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.Н. Крюков, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
С.А. Карпищенко, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Г.П. Котельников, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
В.И. Купаев, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
И.В. Мадьянов, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
Э.Р. Мулдашев, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
А.Д. Макацария, член. корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
И.С. Малков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
М.К. Михайлов, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Ф. Прусаков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
А.И. Сафина, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.В. Скрипченко, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
В.М. Тимербуллатов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
В.Х. Фазылов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Р.Ш. Хасанов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Р.С. Фассахов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Е.Г. Шарабрин, д.м.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)
Р.И. Аминов, с.н.с, д.м.н. (Копенгаген, Дания)
Андерс Бредберг, д.н., (Мальме, Швеция)
Кямал Мудафа оглы Гаджиев, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Афави Заид, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)
Г.С. Кожакматова, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Карлос Лифушиц, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)
В.Г. Майданник, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Н.А. Мартусевич, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)
С.Н. Наврузов, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)
В.А. Насыров, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Г.С. Рачкаускас, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)
Н.Е. Ревенко, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)
И.И. Соломатин, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)



«PRACTICAL MEDICINE» Vol. 20, № 3. 2022

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION OF DOCTORS

PUBLISHED SINCE 2003

CONTINUOUS ISSUE — 144

The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2020 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,463.

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3

Founder:

LLC «Praktika»
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

Publisher:

Medical publishing house «Praktika»



Member of Association of scientific editors and publishers — ASEP



Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru, www.pmarchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and- prophylactic establishments by address delivery and a subscription. All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757(print)
ISSN 2307-3217(online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ №ФС77- 76869 01.10.2019 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii»
of Kniga-Service Agency



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,
Russian Federation
Passed for printing: 25 July 2022
Date of issue: 29 July 2022
Free price

Editor-in-chief:

Stanislav V. Maltsev — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G. N. Speranskiy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial Board:

R.A. Abdulkhakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.A. VizeI', MD, Professor (Kazan, Russia)
D.M. Krasilnikov, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.I. Maltseva, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.D. Mendelevich, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.N. Oslopov, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.A. Pozdeeva, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
A.O. Pozdnyak, MD, Professor (Kazan, Russia)
F.A. Khabirov, MD, Professor (Kazan, Russia)

Editorial Council:

A.Yu. Anisimov, MD, Professor (Kazan, Russia)
I.F. Akhtyamov, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.A. Balykova, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)
N.F. Beresten', MD, Professor (Moscow, Russia)
N.V. Bolotova, MD, Professor (Saratov, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)
A.S. Galyavich, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.I. Gerasimova, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
P.V. Glybochko, MD, Professor (Moscow, Russia)
Yu.V. Gorbunov, MD, Professor (Izhevsk, Russia)
S.A. Dvoryanskiy, MD, Professor (Kirov, Russia)
V.M. Delyagin, MD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Zhestikov, MD, Professor (Samara, Russia)
V.N. Krasnozhen, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.N. Kruykov, MD, Professor (Samara, Russia)
S.A. Karpishchenko, MD, Professor (Saint Petersburg)
G.P. Kotelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)
V.I. Kupayev, MD, Professor (Samara, Russia)
I.V. Madyanov, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
E.R. Muldashev, MD, Professor (Ufa, Russia)
A.D. Makatsaria, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
I.S. Malkov, MD, Professor (Kazan, Russia)
M.K. Mikhailov, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.F. Prusakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.I. Safina, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.V. Skripchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
V.M. Timerbulatov, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)
V.Kh. Fazylov, MD, Professor (Kazan, Russia)
R.Sh. Khasanov, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)
R.S. Fassakhov, MD, Professor (Kazan, Russia)
E.G. Sharabrin, MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)
R.I. Aminov, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)
Anders Bredberg, doctor of medicine (Malmö, Sweden)
Kyamal Mudafa ogy Gadzhiev, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)
Afawi Zaid, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)
G.S. Kozhakmatova, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
Carlos Lifschitz, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)
V.G. Maydannik, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)
N.A. Martusevich, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)
S.N. Navruzov, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)
V.A. Nasyrov, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
G.S. Rachkauskas, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)
N.E. Revenko, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)
Igor Solomatn, MD, Professor (Riga, Latvia)

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



«PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL
FOR POST-GRADUATE EDUCATION OF DOCTORS

Научно-практический журнал «Практическая медицина» для последипломного образования врачей

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.4. — Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.18. — Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.19. — Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.20. — Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.21. — Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22. — Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.24. — Неврология (медицинские науки),
- 3.1.29. — Пульмонология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

Scientific-practical Journal «Practical Medicine» for post-graduate education of doctors

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialties of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine) Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialties, in the following academic specialties and corresponding branches of science:

- 3.1.4. — Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 3.1.18. — Internal diseases (medical sciences),
- 3.1.19. — Endocrinology (medical sciences),
- 3.1.20. — Cardiology (medical sciences),
- 3.1.21. — Pediatrics (medical sciences),
- 3.1.22. — Infectious diseases (medical sciences),
- 3.1.24. — Neurology (medical sciences),
- 3.1.29. — Pulmonology (medical sciences),

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation.

All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Н.В. СКРИПЧЕНКО, Л.А. АЛЕКСЕЕВА, Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА, А.А. ВИЛЬНИЦ, Е.Ю. СКРИПЧЕНКО, Т.В. БЕССОНОВА, А.А. ЖИРКОВ**
Современные представления о механизмах иммунной защиты при новой коронавирусной инфекции...8
- М.А. КАГАНОВА, Н.В. СПИРИДОНОВА**
Хориоамнионит, спорные вопросы терминологии и диагностики.....20
- В.В. БЛИНОВА, Т.М. БОГДАНОВА, А.С. КАНЬШИНА, Е.В. ЛИТВИНОВА, М.А. ЗАНКИН, В.А. СЕМЕНОВА, М.С. СИНЬКЕЕВ**
Декстрокардия – аномалия развития сердца.....28
- М.В. БЕЛОУСОВА, М.А. УТКУЗОВА, Э.В. ФУТИН**
Музыкотерапия в комплексной нейрореабилитации детей с расстройством аутистического спектра...34

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.А. ХАСАНОВ, И.С. РАГИНОВ, Л.Е. ТЕРЕГУЛОВА, А.Ю. ТЕРЕГУЛОВ, М.Б. ЛИСИНА, М.Р. СИРАЗЕЕВА**
Профилактика субфасциальных гематом при операции кесарево сечение и лечение их в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2).....40
- И.В. НИКОЛАЕВА, С.Е. ГУСЕВА, М.Р. ГАТАУЛЛИН, Ю.М. СОЗИНОВА, Б.Ш. ФАТКУЛЛИН, Л.Р. ГАЙНАТУЛЛИНА, И.В. ШЕСТАКОВА**
Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм COVID-19.....49
- И.Н. ЧЕРЕЗОВА, Н.Х. ГАБИТОВА, Ю.А. ШАРИФУЛЛИНА, А.Ф. МУСТАФИНА**
Коронавирусная инфекция у детей, вакцинированных против респираторных инфекций.....55
- Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА, В.Х. ФАЗЫЛОВ, Г.Г. ВАФИНА, И.К. МИНУЛЛИН, И.Р. ИСКАНДАРОВ**
Вакцинация трудовых мигрантов против кори на фоне пандемии COVID-19.....60
- Т.Н. ЯНКОВАЯ, В.В. БАРТЫШОВА, Е.О. МАЛЮТИНА, М.В. СИДОРОВА**
Влияние симптомов тревоги на пищевое поведение у студентов медицинского вуза в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.....65
- Е.И. ЮНУСОВА, О.В. ДАНИЛОВА, Р.Д. ГИЗАТУЛЛИНА**
Папилломавирусная инфекция и беременность — опыт применения комбинированной терапии на прегравидарном этапе.....69
- Е.А. КОСТИНА, Е.П. ШАТУНОВА, О.И.ЛИНЕВА**
Клинические особенности течения беременности у женщин с рубцом на матке при дисплазии соединительной ткани.....74
- А.Р. МУНИР, Г. ВИДЖЕЙРАГХАВАН, А.С. АНКУДИНОВ, А.Н. КАЛЯГИН**
Оценка ассоциации параметров диастолической дисфункции с суточными дозировками L-тироксина у пациентов с коронарной патологией сердца и первичным манифестным гипотиреозом.....79
- Н.М. КАРГАЛЬЦЕВА, О.Ю. БОРИСОВА, В.И. КОЧЕРОВЕЦ, А.Ю. МИРОНОВ**
Современный взгляд на инфекцию кровотока у пациентов терапевтического профиля.....88
- С.В. БАЙКО, В.В. СНОПКОВ, О.В. ВОЛОХОВИЧ**
Современные аспекты инфекции мочевой системы у детей — этиология, диагностика, лечение.....94
- О.В. ТАРАСОВА, С.Н. ДЕНИСОВА, В.А. РЕВЯКИНА, Е.С. САХАРОВА, Т.А. ШУМАТОВА, А. НИ, С.Л. МОРОЗОВ**
Особенности сенсбилизации к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ.....101



А.В. АНДРЕЕВ, М.В. КРАСНОВ, Л.П. НИКИТИНА Компрессионный стеноз чревного ствола в практике педиатра.....	111
--	-----

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

А.П.В. МАКАРОВ, И.Э. КРАВЧЕНКО Оценка эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ/туберкулез на основании показателей общих липидов сыворотки крови.....	117
--	-----

Д.Д. КАЗАРИН, А.Е. ШКЛЯЕВ, Ю.В. ГОРБУНОВ Эффективность применения природной минеральной воды «Увинская» в комплексной эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.....	123
---	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Р.Р. ГАФУРОВА, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА, Г.У. МАКАРОВА, М.С. СТАРЦЕВА Синдром Стивенса-Джонсона как острая тяжелая аллергическая реакция у ребёнка.....	128
--	-----

Э.Р. САГИТОВА, О.Н. КРАВЦОВА Коронавирус – триггер анкилозирующего спондилита?.....	133
---	-----

И.В. САХАУТДИНОВА, Р.И. ГРОМЕНКО Особенности клинического течения Новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной в третьем триместре с тотальным поражением легких.....	136
--	-----

Л.Р. ГАЙСИНА, М.Ю. НАЗАРОВА, Л.Ф. ВОЛКОВА, А.А. АБАКУМОВА Клинический случай инсулиномы.....	140
--	-----

Правила оформления статей.....	143
--------------------------------	-----

CONTENT

LITERATURE REVIEWS

- N.V. SKRIPCHENKO, L.A. ALEKSEEVA, G.F. ZHELEZNIKOVA, A.A. VILNITZ, E.YU. SKRIPCHENKO, T.V. BESSONOVA, A.A. ZHIRKOV**
Modern concepts of immune protection mechanisms under the new coronavirus infection.....8
- M.A. KAGANOVA, N.V. SPIRIDONOVA**
Chorioamnionitis, controversial issues of terminology and diagnostics.....20
- V.V. BLINOVA, T.M. BOGDANOVA, A.S. KANSHINA, E.V. LITVINOVA, M.A. ZANKIN, V.A. SEMENOVA, M.S. SINKEEV**
Dextrocardia as a cardiac development abnormality.....28
- M.V. BELOUSOVA, M.A. UTKUZOVA, E.V. FUTIN**
Music therapy in the integrated neurorehabilitation of children with autism spectrum disorder.....34

ORIGINAL ARTICLES

- A.A. KHASANOV, I.S. RAGINOV, L.E. TEREKULOVA, A.U. TEREKULOV, M.B. LISINA, M.R. SIRAZEEVA**
Prevention of subfascial hematomas during caesarean section and their treatment in a pandemic of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2).....40
- I.V. NIKOLAEVA, S.E. GUSEVA, M.R. GATAULLIN, YU.M. SOZINOVA, B.SH. FATKULLIN, L.R. GAYNATULLINA, I.V. SHESTAKOVA**
Clinical and laboratory characteristics of severe forms of COVID-19.....49
- I.N. CHEREZOVA, N.KH. GABITOVA, YU.A. SHARIFULLINA, A.F. MUSTAFINA**
Coronavirus infection in children vaccinated against respiratory infections.....55
- ZH.G. EREMEEVA, V.KH. FAZYLOV, G.G. VAFINA, I.K. MINULLIN, I.R. ISKANDAROV**
Vaccination of migrant workers against measles under the COVID-19 pandemic.....60
- T.N. YANKOVAYA, V.V. BARTYSHOVA, E.O. MALYUTINA, M.V. SIDOROVA**
Effect of anxiety symptoms on eating behavior in Medical University students under the spread of the new coronavirus infection.....65
- E. I. YUNUSOVA, O. V. DANILOVA, R.D. GIZATULLINA**
Papilloma viral infection and pregnancy – experience of using a combined therapy at pregravid stage.....69
- E.A. KOSTINA, E.P. SHATUNOVA, O.I. LINEVA**
Clinical features of pregnancy in women with a scar on the uterus with connective tissue dysplasia.....74
- A.R. MUNIR, G. VIJEYRAGHAVAN, A.S. ANKUDINOV, A.N. KALYAGIN**
Assessing the association of diastolic dysfunction parameters with daily dosages of L-thyroxine in patients with coronary heart disease and primary manifest hypothyroidism.....79
- N.M. KARGALTSEVA, O.YU. BORISOVA, V.I. KOCHEROVETS, A.YU. MIRONOV**
Modern view on bloodstream infection in therapeutic patients.....88
- S.V. BAIKO, V.V. SNOPOV, V.V. VALAKHOVICH**
Modern aspects of urinary tract infection in children: etiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention.....94
- O.V. TARASOVA, S.N. DENISOVA, V.A. REVYAKINA, E.S. SAKHAROVA, T.A. SHUMATOVA, A. NI, S.L. MOROZOV**
Peculiarities of sensitization to milk proteins in healthy babies living in different megalopolises of the Russian Federation.....101
- A.V. ANDREEV, M.V. KRASNOV, L.P. NIKITINA**
Compression stenosis of the abdominal trunk in the practice of a pediatrician.....111

**ARTICLES BASED ON DISSERTATIONS****P.V. MAKAROV, I.E. KRAVCHENKO**

Estimation of the antiretroviral therapy effectiveness in HIV / tuberculosis patients based on the lipid spectrum of blood serum.....117

D.D. KAZARIN, A.E. SHKLYAEV, YU.V. GORBUNOV

Response of using «Uvinskaya» natural mineral water in complex eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus.....123

CLINICAL OBSERVATIONS**R.R. GAFUROVA, R.M. FAYZULLINA, G.U. MAKAROVA, M.S. STARTSEVA**

Stevens — Johnson syndrome as an acute severe allergic reaction in a child.....128

E.R. SAGITOVA, O.N. KRAVCOVA

Coronavirus is a trigger for ankylosing spondylitis?.....133

I.V. SAKHAUTDINOVA, R.I. GROMENKO

Features of clinical course of new coronavirus COVID-19 infection in the third trimester pregnant woman with total lung damage.....136

L.R. GAYSINA, M.YU. NAZAROVA, L.F. VOLKOVA, A.A. ABAKUMOVA

Clinical case of insulinoma.....140

Rules of formatting the articles.....143

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 578.834.11

**Н.В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, Л.А. АЛЕКСЕЕВА, Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА¹, А.А. ВИЛЬНИЦ^{1,2},
Е.Ю. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, Т.В. БЕССОНОВА¹, А.А. ЖИРКОВ¹**¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург

Современные представления о механизмах иммунной защиты при новой коронавирусной инфекции

Контактная информация:**Скрипченко Наталья Викторовна** — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, завкафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО**Адрес:** 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9, **тел.:** +7 (812) 234-19-01, **e-mail:** snv@niidi.ru

В статье, представляющей собой литературный обзор отечественных и зарубежных источников по проблеме иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции, отражены сравнительные аспекты адаптивного и врожденного иммунного ответа на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 у детей и взрослых. Проведен анализ иммунных нарушений у лиц, имеющих различную степень тяжести и характер течения заболевания. Описаны иммунологические параметры у детей с разным клиническим течением COVID-19. Представлены особенности иммунопатогенеза при мультисистемном воспалительном синдроме у детей при разном характере течения. Проанализированы особенности в зависимости от HLA-фенотипа. Высказано предположение, что важной причиной развития мультисистемного воспалительного синдрома у детей является S1 антигенемия как следствие очага SARS-CoV-2 инфекции в желудочно-кишечном тракте. Представлены дискуссионные вопросы лечения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), патогенез, иммунитет, мультисистемный воспалительный ответ, лечение.

(Для цитирования: Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю., Бессонова Т.В., Жирков А.А. Современные представления о механизмах иммунной защиты при новой коронавирусной инфекции. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 8–19)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-8-19

**N.V. SKRIPCHENKO^{1,2}, L.A. ALEKSEEVA^{1,2}, G.F. ZHELEZNIKOVA^{1,2}, A.A. VILNITZ¹, E.YU. SKRIPCHENKO^{1,2},
T.V. BESSONOVA¹, A.A. ZHIRKOV¹**¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Modern concepts of immune protection mechanisms under the new coronavirus infection

Contact details:**Skripchenko N.V.** — Honored Researcher of the Russian Federation, MD, Professor, Deputy Director on research work, Head of the Department of Infectious Diseases in children**Address:** 9 Prof Popov St., St. Petersburg, Russian Federation, 197022, **tel.:** +7 (812) 234-19-01, **e-mail:** snv@niidi.ru

The article, which is a review of the Russian and foreign literature on the problem of immunopathogenesis of the new coronavirus infection, reflects the comparative aspects of the adaptive and innate immune response to infection caused by SARS-CoV-2 in children and adults. Immune disorders in individuals with varying degrees of severity and course of the disease were analyzed. Immunological parameters in children with various clinical course of COVID-19 were described. The features of immunopathogenesis in pediatric multisystem inflammatory syndrome with various course are presented. Features depending on the HLA phenotype were analyzed. A suggestion was made that S1 antigenemia as a consequence of SARS-CoV-2 infection in the gastrointestinal tract is an important cause of the pediatric multisystem inflammatory syndrome development. Disputable questions of treatment are presented.



(For citation: Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Vilnits A.A., Skripchenko E.Yu., Bessonova T.V., Zhirkov A.A. Modern concepts of immune protection mechanisms under the new coronavirus infection. Practical medicine. 2022. Vol. 20, №3, P. 8–19)

Коронавирусы (CoVs), представители большого семейства Coronaviridae, подразделяются на 4 рода: α , β , γ и δ . В инфектологии человека CoVs (α , β) давно известны как возбудители обычных острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ), чаще у детей [1, 2]. CoV- β с повышенной патогенностью был впервые выделен в 2002 г. во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в Гонконге (Китай) и в настоящее время обозначается как SARS-CoV-1. Вспышка затронула 29 стран, было зарегистрировано более 8 тыс. случаев с летальным исходом в 9,6% случаев. Через 10 лет подобная вспышка возникла в Саудовской Аравии (Middle East) с выявлением в 27 странах более 2 тыс. случаев заболевания с 34,4% фатальным исходом [2]. Второй особо патогенный β -CoV получил наименование MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus). Третья вспышка SARS началась в декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай) и быстро переросла в пандемию COVID-19 (coronavirus infectious disease 2019), вызванную новым β -CoV — SARS-CoV-2. Текущая пандемия представляет собой одну из самых чрезвычайных медицинских ситуаций в мире за последние сто лет [1].

С начала пандемии COVID-19 было инфицировано уже более 200 млн человек с летальным исходом у более чем 4 млн. Тяжелые формы инфекции SARS-CoV-2 встречались в 14–26% случаев, при росте их частоты с возрастом пациентов [3]. При этом у 5% пациентов развивалась крайне тяжелая степень тяжести COVID-19, характеризующаяся системным гиповоспалением (синдром цитокинового шторма (ЦШ)), острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС, ARDS), полиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода [4, 5]. Быстрое распространение SARS-CoV-2 и риск развития тяжелых форм инфекции явились толчком к исследованию иммунопатогенеза COVID-19 для разработки эффективных патогенетических методов лечения болезни и предотвращения ее перехода в критическую форму [6].

Как и в предыдущих вспышках CoV-инфекции (SARS-CoV-1 и MERS-CoV), дети в пандемии COVID-19 заболевают реже и переносят болезнь в целом легче, чем взрослые. По разным данным, дети до 18 лет составляли от 1 до 2,4% всех подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 в 2020 г., при этом тяжелые формы болезни развивались в 2,5% случаев, а критические — в 0,2% случаев [2]. Однако метаанализ данных 48 исследований, включающих около 6 тыс. детей с COVID-19, установил развитие тяжелых форм болезни в 7%, а критических — в 5% случаев [7], что сопоставимо с их частотой у взрослых [5]. Анализ заболеваемости COVID-19 в России показал, что дети в разных регионах РФ составляют от 1 до 8,6% от общего числа заболевших, причем уже до июня 2020 г. зарегистрировано 12 случаев летального исхода болезни у детей [8]. Особую проблему представляет педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMBS, MIS-C), ассоциированный с инфекцией SARS-CoV-2, сообщения о котором в разных странах Европы и США значительно участились после марта 2020 г. В частности, с ноября 2020 по январь 2021 г. в стационары Санкт-Петербурга поступили 56 детей с PMBS [9].

Все эти факты диктуют необходимость тщательного изучения особенностей иммунного ответа детей на новый SARS-CoV-2 с целью выработки адекватного подхода к лечению острой новой коронавирусной инфекции в этой возрастной категории пациентов и предупреждению развития PMBS.

SARS-CoV-2 и иммунный ответ

Геном трех особо патогенных для человека β -CoVs (SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2) содержит открытые рамки считывания (ORFs) разного типа. Первые ORFs (ORF1a/b) занимают две трети вирусной РНК и кодируют 16 неструктурных протеинов (NSPs), необходимых для репликации, тогда как остальные ORFs кодируют структурные и добавочные протеины. Структурные протеины — spike (S), envelope (E), membrane (M), nucleocapsid (N) и ряд добавочных протеинов вызывают иммунный ответ хозяина. S протеин необходим для внедрения вируса в клетку и состоит из двух субъединиц — S1 с рецептор-связывающим доменом (RBD) и S2, опосредующей слияние мембран вируса и клетки хозяина. Клеточным рецептором для SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 является ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), тогда как для MERS-CoV — DPP4 (dipeptidyl peptidase 4, CD26) [10]. ACE2 экспрессируют клетки эпителия легких, кишечника, почек, сердца, эндотелий сосудов, нейроны и альвеолярные моноциты / макрофаги [6]. Однако клетки, лишенные ACE2, также могут быть инфицированы SARS-CoV-2 через альтернативный рецептор — CD147, что доказано в отношении клеток адаптивного иммунного ответа — CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [11]. В расширенном исследовании Radzikowska U. и соавт. [12] установили, что в норме CD147 экспрессируют как клетки эпителия легких и кожи, так и клетки врожденного (моноциты / макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки / ДК/, нормальные киллеры /NK/, врожденные лимфоидные клетки /ILC/) и адаптивного иммунитета (CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты). Рецептор для MERS-CoV CD26 (DPP4), потенциальный рецептор и для SARS-CoV-2, также экспрессирован во всех типах иммунных клеток за исключением В-лимфоцитов. Кроме ACE2, в инфицировании SARS-CoV-2 участвует клеточная сериновая протеаза TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), которая облегчает слияние вирусной и клеточной мембран посредством S2 и, как и ACE2, высоко экспрессирована в эпителиальных клетках легких. В эпителии респираторного тракта (РТ) найдены еще два рецептора для SARS-CoV-2, а именно, MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) и RIG-I (retinoic acid-inducible gene-1) [13]. В клетке хозяина РНК-вируса распознается с помощью TLR3 (toll-like receptor 3), что приводит к активации гена NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) с образованием NLRP3 инфламмосомы, которая индуцирует нисходящий каскад сигналов воспалительного ответа, начиная с секреции IL-1 (interleukin-1) и IL-18. Эти события приводят к пироптозу клеток, что сопровождается ростом уровня лактат дегидрогеназы (ЛДГ, LDH) в плазме пациентов с COVID-19 [14]. Кроме того, активация моноцитов / макрофагов и их последующая гибель ведет к повышению уровня ферритина в плазме пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6]. Во время инвазии SARS-CoV-2

ключевое значение имеет ранний ответ интерферонов I типа (IFN I), который задерживает репликацию вируса. Но, с учетом ингибирующего влияния вирусных белков NSP1 (nonstructural RNA-binding protein) и р6 (ribosomal protein S6), возможна слабая индукция IFN I в фазе активной репликации вируса, в то время как более поздний подъем IFN I способен потенцировать развитие ЦШ [15]. На самом деле тяжелое течение COVID-19 характеризуется низким уровнем IFN I в раннем периоде инфекции с дальнейшим его подъемом в период ЦШ. С развитием адаптивного иммунного ответа высокая экспрессия цитокинов Th1 (IFN- γ , IP-10) препятствует распространению инфекции. Однако вирус способен селективно подавлять продукцию как IFN I, так и IFN II (IFN- γ) с помощью продуктов ORF3b, ORF6, ORF7, ORF8 и N протеина [16]. Слабый или замедленный ответ IFN считают основной причиной усиленной репликации вируса и развития синдрома ЦШ в результате гиперпродукции цитокинов (ЦК) клетками врожденного иммунитета [5, 14–17]. Адаптивный иммунный ответ осуществляют CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, мишенью которых служат протеины вируса S, M и N, тогда как RBD S протеина является мишенью большинства нейтрализующих антител (нАТ). SARS-CoV-2-специфические CD4+Т-клетки дифференцируются на Th1, секретирующие IFN- γ , и фолликулярные Т-хелперы (Tfh), способствующие образованию нАТ. По-видимому, слабый Т-клеточный иммунный ответ также задерживает элиминацию вируса, вызывая порочный круг гиперцитокинемии [14]. Особенностью гуморального ответа на SARS-CoV-2 является раннее образование анти-S и анти-RBD IgA-AT в слезистых PT и длительная их циркуляция (в течение более 200 дней) на прежнем уровне [18].

Выделяют три фазы COVID-19 [5]. Первая фаза характеризуется обычными симптомами ОРВИ и в 80% случаев заканчивается выздоровлением. Вторая фаза развивается у 15% пациентов, характеризуясь среднетяжелым или тяжелым течением с развитием пневмонии. Третья фаза (5% случаев) — критическая форма COVID-19 с высоким риском летального исхода, требующая лечения в Отделении интенсивной терапии (ОИТ). Критическая форма болезни характеризуется ОРДС, дисфункцией печени, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) и синдромом септического шока (СШ). Существует также гипотеза двухфазного развития тяжелой формы COVID-19 [17]. В первой фазе развивается адаптивный иммунный ответ, недостаточность которого ведет к распространению вируса и продолжению (второй фазе) болезни с неконтролируемым воспалительным ответом и повреждением внутренних органов. По-видимому, характер динамики острой SARS-CoV-2 инфекции определяется особенностями взаимодействия вируса с иммунной системой хозяина и, в конечном счете, эффективностью развивающегося противовирусного иммунного ответа [3, 5, 16].

В поиске биомаркеров тяжелого течения COVID-19 и риска летального исхода были изучены иммунологические показатели у взрослых пациентов с разными по тяжести формами болезни. Лимфопению и нейтрофилез рассматривают как факторы риска тяжелого течения COVID-19. Предикторами плохого исхода могут быть высокие уровни ЛДГ, ферритина и показателя коагуляции D-димера. Показан также дефицит IFN I (IFN- α) и II (IFN- γ) у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами COVID-19 по

сравнению с бессимптомной (БС) и легкой формами (Cremona M. et al., 2021; цит. в [18]). Суммируя результаты 23 исследований из разных стран, Velavan T. и Meyer C. [19] заключили, что рост уровня в крови цитокинов IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α (tumour necrosis factor- α), IP-10 (interferon- γ -induced protein 10), хемокинов MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) и CCL3, а также фактора роста G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), но не IL-1 β или IL-8, значительно ассоциирован с тяжестью COVID-19. Позднее метаанализ данных 149 исследований дал отчасти сходные результаты, подтвердив связь заболевания COVID-19, протекающей в тяжелой степени тяжести, с подъемом в крови уровней IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , а также IL-4 и IL-8, но не IL-1 β , IL-5 или IFN- γ [20]. Сывороточный уровень IL-6 рассматривают как самый надежный критерий тяжести COVID-19 [4, 19, 20].

Zhou Y. и соавт. [21] обнаружили в крови пациентов с COVID-19 тяжелой степени тяжести, леченных в ОИТ (n = 12), значительный рост доли провоспалительной субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов, экспрессирующих одновременно IL-6 и GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), по сравнению с больными не тяжелой COVID-19 (n = 21). С другой стороны, у пациентов с COVID-19 тяжелой степени тяжести было значительно снижено содержание в крови CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, регуляторных Т-клеток (CD4+CD25+CD127-Treg), CD19+В-клеток и CD16+CD56+NK (вероятно, вследствие их рекрутирования в очаги инфекции). Как правило, уровень IgA- и IgG-AT к S протеину SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 тяжелой степени тяжести значительно повышен [20]. Сравнимые данные цветной цитометрии и серологии у взрослых пациентов с БС (n = 20), легким (n = 8) и тяжелым (n = 8) течением SARS-CoV-2 инфекции, Carsetti R. и соавт. [22] установили, что БС течение характеризуется высоким содержанием в крови NK, а также ранним, но транзиторным повышением уровня IgA, IgM и IgG-AT к SARS-CoV-2. При тяжелом течении наблюдали накопление в крови моноцитов, наряду с относительно поздним, но мощным и длительным подъемом IgA- и IgG-AT. Другие факты также свидетельствуют о прямой связи между интенсивностью продукции AT против SARS-CoV-2 и тяжестью степени тяжести COVID-19 [3]. В подтверждение Cervia C. и соавт. [23] выделили у взрослых пациентов 4 уровня специфического гуморального ответа в ассоциации с ростом тяжести SARS-CoV-2 инфекции: 1) IgA-AT в назальном секрете, но не в крови — при БС инфекции; 2) транзиторная или замедленная системная продукция IgA и IgG-AT — при легкой или среднетяжелой степени тяжести болезни; 3) ранний и высокий прирост IgA и IgG-AT в крови — при тяжелой степени тяжести COVID-19; 4) очень высокий сывороточный уровень IgA и IgG-AT — при крайне тяжелой степени тяжести (критической) COVID-19 с ОРДС. При тяжелой степени тяжести COVID-19 отмечено также отсутствие зародышевых центров и продукция экстрафолликулярными В-клетками IgG-AT с измененными свойствами [24]. По данным Barsch Y. с соавт. [25], IgA и IgG-AT против SARS-CoV-2 могут участвовать в патогенезе тяжелых форм инфекции, активируя нейтрофилы и моноциты через Fc α R и Fc γ R соответственно, что усиливает воспаление с повреждением внутренних органов.

Специфический Т-клеточный иммунный ответ при COVID-19 мало изучен. Тем не менее результаты



ряда работ показывают, что у взрослых пациентов с развитием тяжелого течения болезни ассоциирован дефицит в крови SARS-CoV-2-специфических CD4+ и CD8+Т-клеток [26–28]. Rydzynski-Moderbacher С. и соавт. [26] показали, что оппозитно увеличению титра анти-SARS-CoV-2 нАТ в остром периоде COVID-19 по мере нарастания тяжести процесса снижается содержание в крови SARS-CoV-2-специфических CD4+, CD8+Т-клеток и Tfh. Zhou R. и соавт. [27] обнаружили (через 2 недели после начала симптомов COVID-19) у всех 4 пациентов с мягким течением болезни RBD- или N-специфический Т-клеточный ответ, который отсутствовал у всех 4 пациентов с тяжелым течением болезни, хотя уровни анти-RBD IgG в этих группах были сходными. Далее Tan A. и соавт. [28] изучили динамику иммунного ответа против структурных и неструктурных протеинов SARS-CoV-2 у 12 пациентов с COVID-19, из которых 8 имели легкое, 1 — среднетяжелое и 3 — тяжелое течение болезни. Хотя продукция АТ нарастала с ростом тяжести болезни, раннее образование секретирующих IFN-γ SARS-CoV-2-специфических Т-клеток (Th1) отмечено только у 8 пациентов с легким течением болезни, в ассоциации с ускоренным клиренсом вируса. Все эти факты свидетельствуют о ведущей роли раннего Т-клеточного ответа в иммунной защите от новой коронавирусной инфекции.

Новая коронавирусная инфекция у детей

Метаанализ тяжести течения инфекции у почти 6 тыс. детей в возрасте до 18 лет показал наличие бессимптомного течения в 20% случаев, легкого — в 33%, средней тяжести — в 51% случаев, тяжелого — в 7%, критического — в 5%, случаев смерти не было [7]. Тяжелое течение COVID-19 среди детей отмечали реже, чем среди взрослых (7% vs 14–26%). Среди детей в возрасте до 1 года наблюдали меньшую, чем в среднем, частоту бессимптомных случаев (6 vs 20%) при значительно большей — критических (14 vs 5%). В этой возрастной подгруппе чаще, чем в среднем, отмечали повышенный уровень в крови С-реактивного протеина (CRP) (42 vs 19%), LDH (50 vs 29%), печеночных ферментов ALT (alanine aminotransferase) (47 vs 11%) и AST (aspartate aminotransferase) (33 vs 18%), а также креатинкиназы (88 vs 37%). Авторы отмечают в целом более легкое течение COVID-19 у детей, чем у взрослых, однако обращают особое внимание на возрастную подгруппу детей до 1 года, по-видимому, более восприимчивую к вирусу SARS-CoV-2.

Предложено много объяснений сравнительно легкого течения COVID-19 у детей, но не все из них нашли убедительное подтверждение по результатам независимых исследований. Авторы одного из последних обзоров [29] выделили наиболее подтвержденные особенности иммунного ответа детей на SARS-CoV-2 инфекцию. Это более мощный врожденный иммунный ответ эпителия слизистых респираторного тракта (РТ), меньшее число нейтрофилов, с которыми ассоциированы микроангиопатии и тромбоз, умеренный ответ ЦК без склонности к развитию ЦШ. Дети более подвержены всем распространенным инфекциям и вакцинируются против ряда инфекций, что формирует у них статус активированного (trained) врожденного иммунитета. Адаптивный иммунный ответ детей характеризуется лимфоцитозом с высокими пропорциями наивных Т-клеток, Treg и Tfh, более слабым ответом Т-клеток на протеины S и ORF1, меньшим уровнем

АТ к SARS-CoV-2. Проверка двух других известных гипотез дала противоречивые результаты. Это предсуществующий иммунитет к SARS-CoV-2 в результате экспозиции обычных циркулирующих CoVs и более слабая экспрессия рецепторов SARS-CoV-2 ACE-2 и TMPRSS2 в эпителии РТ детей. Выяснилось, что АТ к обычным CoVs имеются как у детей, так и взрослых, тогда как ключевым фактором активации гена ACE-2 в эпителии РТ детей и юных взрослых (до 21 года) служит IFN, а гена TMPRSS2 — Th2-статус [30].

Однако экспрессия других рецепторов вируса может быть важным фактором патогенеза SARS-CoV-2 инфекции у детей. В частности, привлекает внимание обнаружение значительно более высокого базального уровня экспрессии генов MDA-5 и RIG-1 в назальном эпителии детей, что может объяснить более мощный врожденный иммунный ответ слизистых РТ детей при инфицировании SARS-CoV-2 [13]. Представляет интерес также сообщение о наибольшей экспрессии CD147 в мононуклеарах крови детей младшего возраста (от 5 месяцев до 3 лет), с ее снижением у детей старше 4 лет и взрослых [12].

Обследуя семьи с COVID-19 (всего 48 детей и 70 взрослых), Neeland M. и соавт. [31] показали, что дети, инфицированные SARS-CoV-2 и переносящие болезнь легко (mild) (не требующей госпитализации), в острый период заболевания имеют гораздо более выраженные изменения циркулирующего пула клеток врожденного иммунитета, чем взрослые с аналогичным характером течения. У детей обнаружен значительный рост пропорции активированных (CD63+) нейтрофилов и, напротив, снижение доли как основной субпопуляции классических (CD14+CD16-) моноцитов, так и двух минорных субпопуляций — переходных (CD14+CD16+) и неклассических (CD14lowCD16+) моноцитов, а также NK и ДК, тогда как у взрослых отмечено только снижение доли неклассических моноцитов. По-видимому, эти данные отражают более выраженный ответ системного врожденного иммунитета у детей, с быстрым рекрутированием моноцитов, NK и ДК в очаги инфекции. Несколько иные результаты получили Vono M. и соавт. [32], детально изучив в домашнем кластере временную динамику врожденного иммунного ответа у детей (от 1 года до 16 лет, n = 16) и взрослых (n = 21) с обычными симптомами подтвержденного COVID-19. В обеих группах врожденный иммунный ответ был наиболее выражен в первые 5 дней болезни, проявляясь в ранней активации генов IFN, продукции цитокинов, лимфопении и снижении в крови числа NK, ДК, моноцитов, нейтрофилов, базофилов, а у взрослых еще и тромбоцитов. Дети отличались только транзиторным характером ответа, который стихал уже в конце первой недели болезни. По-видимому, ранний эффективный ответ IFN и быстрое восстановление гомеостаза способствовали ограниченной симптоматике и ускоренному выздоровлению детей, несмотря на исходно равную вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в НФС детей и взрослых. Важно отметить, что скорость клиренса вируса в этих двух группах также была одинаковой.

Критическое значение может иметь низкий порог индукции IFN I у детей (Mosaddeghi P. et al., 2020, цит. в [33]), в связи с чем продукция IFN in situ начинается, возможно, еще в инкубационном периоде SARS-CoV-2 инфекции. Предполагают, что ранний ответ IFN I ограничивает распространение вируса

в РТ, способствуя бессимптомному или легкому течению COVID-19 у детей [33]. Изучая экспрессию генов иммунного ответа в РТ детей ($n = 19$) или взрослых ($n = 18$) с COVID-19 (от БС до тяжелой) и у здоровых детей или взрослых ($n = 41$), Yoshida M. и соавт. [34] установили, что, в отличие от взрослых, в назальных эпителиальных и иммунных клетках здоровых детей гены, относящиеся к ответу IFN- α , постоянно активированы, что, вероятно, обеспечивает немедленную защиту от вируса в месте его внедрения. Сильный локальный ответ IFN- α коррелирует с БС или легким течением COVID-19 у детей и взрослых.

Характеристики адаптивного иммунного ответа при COVID-19 у детей и взрослых, по-видимому, также тесно связаны с клинической тяжестью инфекции. В упомянутой выше работе [32] авторы отметили более выраженное повышение экспрессии генов В-клеточного ответа на 3-й неделе от начала COVID-19 у детей, чем у взрослых. Тем не менее число В-клеток памяти и уровни нАТ к SARS-CoV-2 были сходными у детей и взрослых вплоть до 5-й недели после начала болезни. Сравнение гуморальных и клеточных параметров иммунного ответа у госпитализированных детей ($n = 41$) и взрослых ($n = 33$) в острой фазе не тяжелой COVID-19, не требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [35], показало, что дети имели значительно более высокий уровень в крови IL-17A, при этом концентрации IL-17A и IFN- γ (но не IL-6 и TNF α) негативно коррелировали с возрастом пациентов. В то же время взрослые пациенты имели более сильный ответ CD4+Т-клеток на S протеин *in vitro* (по экспрессии IFN- γ и CD25) и более высокий уровень нАТ, а также АТ-зависимой фагоцитарной активности (ADCP). Авторы предположили, что IL-17A, источником которого могут быть многие субпопуляции лимфоцитов, участвует в раннем ответе слизистых РТ у детей, задерживающим не только распространение вируса, но и развитие сильного адаптивного иммунного ответа, характерного для взрослых пациентов с COVID-19. С другой стороны, Petrara M. и соавт. [36] показали, что продукция нАТ у детей, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию, сохраняется дольше, чем у взрослых. Авторы сравнили параметры иммунного ответа через 3 и 6 месяцев после перенесенной не тяжелой SARS-CoV-2 инфекции у 152 пациентов, детей ($n = 70$) и взрослых ($n = 82$). Через 3 месяца после инфекции концентрация IL-6 в плазме была выше у взрослых, а IL-10, напротив, у детей ($p < 0,05$). Взрослые имели значительно большее число (%) активированных и «стареющих» (senescent) Т- и В-клеток, а также истощенных (exhausted), готовых к апоптозу (PD-1+) Т-клеток, чем дети, в обратной корреляции с уровнем нАТ. Напротив, дети (особенно младше 6 лет) имели значительно большее число Treg и Vreg в прямой корреляции с титром нАТ, сохраняющейся до 6 месяцев после инфекции, когда уровень нАТ у детей оставался прежним, тогда как у взрослых заметно снижался. Авторы [36] высказали предположение, что у взрослых SARS-CoV-2 инфекция вызывает мощную и длительную активацию иммунной системы, тогда как у детей экспансия Treg и Vreg смягчает этот ответ, способствуя длительной продукции нАТ против SARS-CoV-2.

Cohen C. и соавт. [37] сравнили SARS-CoV-2-специфический иммунный ответ у детей в возрасте от 2 до 13 лет ($n = 24$) и взрослых ($n = 45$) с не тяжелым (БС, легким или средней тяжести) те-

чением COVID-19. В целом, ответ CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов на протеины вируса был значительно сильнее выражен у взрослых пациентов, чем детей. Кроме того, обнаружены различия специфичности CD4+Т-клеток: если у взрослых CD4+Т-клетки, специфичные к структурным белкам, составляли 87%, а к протеинам ORF1 — только 9,6%, то у детей последние даже слегка преобладали (52 против 44%). Важной особенностью ответа Т-клеток детей оказался также значительно более выраженный, чем у взрослых, рост числа активированных фолликулярных Th (Tfh), сохраняющийся и в фазе выздоровления. Эта субпопуляция CD4+Т-хелперов в зародышевых центрах лимфатических узлов запускает и активирует продукцию АТ и переключение синтеза АТ с IgM на IgA и IgG. Маркером циркулирующих Tfh служит CXCR5 — гемокиновый рецептор «хоминга» в лимфоидные ткани (Junjo J. et al., 2020; цит. в [37]). Тем не менее Weisberg S. и соавт. [38] выявили редуцированный гуморальный ответ против SARS-CoV-2 у детей по сравнению с взрослыми. Взрослые пациенты с COVID-19 имели IgM, IgA и IgG АТ к S и IgG АТ к N протеину, тогда как дети — только IgG АТ к S, но не N протеину. Относительно низкий уровень системной продукции IgA АТ, подъем которых у взрослых ассоциирован с тяжелым течением COVID-19, считают одной из возможных причин более легкого течения SARS-CoV-2 инфекции у детей [25]. Некоторые разногласия в результатах сравнения параметров иммунной защиты у детей и взрослых, возможно, обусловлены различиями сроков от начала болезни и критериев степени тяжести COVID-19 в разных исследованиях.

Немаловажное значение имеет и возраст детей с COVID-19. Этот вопрос изучили Ji S.-Q. и соавт. [39], сравнив клинические и иммунологические показатели у 217 детей (от 2 месяцев до 15 лет) со среднетяжелым течением COVID-19, разделенных на 4 группы по возрасту (< 1 года, 1–6, 7–10 и 11–15 лет). Период выздоровления оказался значительно короче у детей старше 6 лет ($p = 0,001$). По ряду показателей при поступлении в стационар выделялась младшая группа детей (до 1 года). В этой группе значительно чаще наблюдали сниженное число в крови нейтрофилов и, напротив, повышенное — лимфоцитов и тромбоцитов. Различий доли CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток не обнаружено, но рост числа CD19+В-лимфоцитов в крови отмечен чаще у детей младше 6 лет и особенно часто у детей до 1 года (в 32,5% случаев против 0–1,5% у детей старше 6 лет, $p < 0,001$). Одновременно у детей младшей группы гораздо чаще определяли повышенный уровень маркеров воспаления: PCT, ЛДГ и цитокинов TNF- α , IL-6, IL-10. По-видимому, это свидетельствует о большей чувствительности к SARS-CoV-2 детей первого года жизни, что отметили и другие авторы [7 Cui].

Важным аспектом исследований стало сравнение характеристик иммунного ответа у детей с разным клиническим течением SARS-CoV-2 инфекции. Акцентируя внимание на ее бессимптомном (БС) течении, Cotugno N. и соавт. [40] определили вирусную нагрузку в назофарингеальном соскобе (НФС) методом RT-PCR (real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction) и параметры иммунного ответа у 15 детей с БС SARS-CoV-2 инфекцией, сопоставляя результаты с данными основной группы детей с симптомами COVID-19 (C , $n = 51$). Вирусная нагрузка у детей группы БС была значительно меньшей, в ассоциации с более быстрым клиренсом



вируса. Параметры адаптивного иммунного ответа (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG-нАТ, количество антиген-специфических В- и CD8+Т-клеток) оказались сходными в обеих группах, но CD8+Т-клетки детей группы БС сильнее, чем группы С экспрессировали TNF- α и IL-2 при активации протеинами SARS-CoV-2 in vitro.

Расширенный анализ протеомного и метаболического профилей плазмы детей с легким течением COVID-19 (n = 18) и здоровых (n = 12) позволил другим авторам [41] выделить две комбинации — из 5 протеинов (4 фактора свертывания крови и эндолаза) и 5 метаболитов, уровни которых с высокой точностью дифференцировали эти две группы детей. Показано, что эти метаболиты ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов, а ММА (methylmalonic acid) и маннитол в дополнение оказывают прямой противовирусный эффект в культуре клеток. По-видимому, при легком течении COVID-19 провоспалительный компонент иммунного ответа у детей сбалансирован противовоспалительным, о чем свидетельствуют нормальные значения индикаторов коагуляции (включая D-dimer), соотношения CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, концентраций IFN- γ и IL-1 β у детей с легким течением COVID-19.

В Китае были выделены 5 клинических вариантов педиатрической COVID-19 нарастающей степени тяжести: 1) бессимптомная инфекция; 2) острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ); 3) легкая (mild) пневмония; 4) тяжелая пневмония; 5) критическая пневмония [42]. Авторы этой работы изучили клинические и иммунологические показатели в когорте госпитализированных детей (в возрасте от 3 дней до 15 лет, n = 182). Из них большинство (n = 178) имели не тяжелую степень тяжести COVID-19, которая протекала с легкой пневмонией (n = 124) или без пневмонии (БС инфекция, n = 24 и ОРВИ, n = 30, всего 54). Дети с пневмонией имели в крови значительно повышенное число моноцитов и достоверно более высокий уровень маркеров воспаления — PCT и ЦК (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ), чем дети без пневмонии.

Группа китайских исследователей [43] изучила состояние адаптивного иммунитета к S и N протеинам SARS-CoV-2 у 31 пациента в возрасте от 0 до 14 лет через 6–8 месяцев после COVID-19, перенесенной в виде легкой пневмонии (n = 18), ОРВИ (n = 11) или БС (n = 2). По возрасту дети были разделены на три подгруппы: 0–4 года (n = 16), 5–10 лет (n = 9) и 11–14 лет (n = 6). Анти-S IgG и анти-N IgG были обнаружены у 83–100 и 44–50% детей всех трех подгрупп. Уровни анти-S IgG были высокими (в том числе у детей младше 4 лет) или средними, тогда как анти-N IgG — чаще низкими. Число Т-клеток, экспрессирующих IFN- γ после стимуляции S или N протеином (Th1), было выше нормы у детей от 0 до 10 лет, но не старшей подгруппы. Во всех трех подгруппах обнаружено повышенное число S-специфических IgM+В-клеток памяти, в то время как число IgG+В-клеток памяти нарастало с возрастом детей. Таким образом, Т- и В-клеточный иммунный ответ в постинфекционном периоде у детей, перенесших COVID-19, имеет свои особенности в зависимости от возраста, с уменьшением ответа Th1 и ростом пула IgG+В-клеток памяти. Наличие у детей IgM+В-клеток памяти, возможно, при повторном инфицировании SARS-CoV-2 обеспечивает более быструю и эффективную защиту за счет пентамерной структуры IgM, позволяющей

связывать большее количество антигена.

Факторами риска развития тяжелого и крайне тяжелого (критического) течения COVID-19 у детей являются младший возраст и наличие сопутствующей патологии. Тяжелое течение болезни чаще встречается у детей в возрасте от 1 до 5 лет, чем у детей старше 5 лет и подростков (в 7% случаев против 3–4,5%) [44]. По другим сведениям [33], относительно чаще поступают в ОИТ с крайне тяжелой степенью тяжести COVID-19 дети двух возрастных категорий: до 1 года и старше 15 лет. Среди поступивших в ОИТ детей и юных взрослых (до 21 года) 83% имели предрасполагающие заболевания (хроническая болезнь легких, в том числе астма, сердечно-сосудистые заболевания и иммуносупрессия) [44].

Одними из первых китайские авторы [45] изучили иммунологические параметры у 8 детей в возрасте от 2 месяцев до 15 лет, поступивших в ОИТ с тяжелым (n = 6) или крайне тяжелым (n = 2) течением COVID-19. При поступлении определяли число (%) лимфоцитов основных субпопуляций и концентрации 6 ЦК (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) в сыроворотке крови. Дети с крайне тяжелой степенью тяжести болезни выделялись только более высоким уровнем двух ЦК (IL-6 и IL-10), причем рост уровня в крови IL-6 был экстремальным. Такую же закономерность выявили и другие авторы [42]: у троих детей с крайне тяжелой степенью тяжести отмечены максимально повышенные концентрации IL-6 и IL-10, а также CRP и PCT. Позднее Lu W. и соавт. [46] в поиске ранних критериев прогноза тяжелого течения COVID-19 провели ретроспективный анализ данных (при поступлении в госпиталь) детей (n = 121) трех групп: 1) с не тяжелым (включая БС, ОРВИ и легкую пневмонию, n = 101), 2) тяжелым (n = 12) и 3) крайне тяжелым (n = 8) течением болезни. Сравнение лабораторных показателей выявило снижение от 1 к 3-й группе содержания в крови гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), эозинофилов, лимфоцитов, CD3+Т-клеток (CD4+ и CD8+), CD16+CD56+NK и в меньшей степени CD19+В-клеток, одновременно с ростом уровней ферритина, PCT, SAA (serum amyloid A), IL-6, IL-10 и IFN- γ (но не IL-2, IL-4 или TNF- α). Дети 3-й группы по сравнению со 2-й имели повышенный индекс CD4+/CD8+ Т-клеток и уровень IL-10. Дополнительный анализ выделил 7 показателей, наиболее надежно предсказывающих тяжелое течение COVID-19 у детей: низкое содержание RBC, Hb, CD3+, CD4+, CD8+ Т-клеток при высоких концентрациях IL-6 и IL-10.

Sananez I. и соавторы [47] сравнили наличие IgM и IgG АТ к S протеину SARS-CoV-2 в первые 4 дня после поступления в госпиталь у 550 детей (от 3 мес. до 15 лет) с бессимптомным (n = 84), легким (без пневмонии, n = 358), средней тяжести (с не тяжелой пневмонией, n = 100) и тяжелым (n = 8) течением острой SARS-CoV-2 инфекции. В последней группе пациентов АТ не обнаружены, хотя примерно половина из детей трех первых групп уже имели анти-SARS-CoV-2 IgM или IgG АТ. В периоде выздоровления (через 4–6 недель после начала болезни) только 20–26% детей с нетяжелой степенью тяжести COVID-19 не имели АТ, в отличие от большинства (67%) детей с тяжелой степенью тяжести. Не обнаружено различий между группами по частоте (%) CD4+Т-клеток или В-клеток в острый период болезни. Однако в крови детей с тяжелой степенью тяжести COVID-19 оказалась значительно сниженной доля Tfh: 4,5 против 16–20% в трех первых

группах ($p < 0,001$). Тяжелое течение болезни отличалось также более выраженным ростом уровня IFN- α , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α , IL-18 и IL-10. Сходные результаты в отношении IgG-АТ получили Anderson E. и соавт. [48]: у большинства (7 из 9) детей с тяжелой COVID-19 в остром периоде болезни IgG-АТ к S, S-RBD и N антигенам SARS-CoV-2 не обнаружены, в отличие от детей (10 из 10) с минимальными симптомами COVID-19.

В целом, изменения ряда параметров иммунного ответа в ассоциации с нарастанием степени тяжести COVID-19 сходны у детей и взрослых. Это касается снижения в острый период болезни количества в крови Т-лимфоцитов, В-клеток, NK при, напротив, росте уровня цитокинов, особенно двух из них — IL-6 и IL-10 [20, 21, 42, 44–46]. Однако прослеживается противоположная тенденция в модуляции адаптивного гуморального ответа против вирус-возбудителя по мере утяжеления процесса. Если у взрослых продукция IgG-АТ к S протеину SARS-CoV-2 ускоряется и нарастает с ростом тяжести клинических проявлений инфекции [21–23], то у детей с тяжелым течением COVID-19 IgG-АТ не выявляются в остром периоде болезни [47, 48], а часто и в периоде выздоровления. Возможно, у этих детей слабый антителый ответ против SARS-CoV-2 ассоциирован с дефицитом в крови Tfh [47]. На самом деле у детей с нетяжелым течением COVID-19 отмечен более сильный рост в крови числа Tfh, чем у взрослых пациентов, что отражает особую роль этой субпопуляции Th в запуске и поддержании продукции анти-SARS-CoV-2 АТ у детей [37].

По данным отечественной литературы, особенности специфического Т-клеточного ответа при тяжелом течении COVID-19 у детей пока не изучены.

Мультисистемный воспалительный синдром у детей

Большой исследовательский интерес вызвал редкий и неожиданный мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), ассоциированный с COVID-19. Этот синдром развивается у детей через 1–6 недель после SARS-CoV-2 инфекции или экспозиции и разделяет некоторые черты с болезнью Кавасаки (KD), синдромом активации макрофагов, синдромом септического шока (TSS), что требует дифференциальной диагностики MIS-C с этими состояниями. Лабораторными признаками MIS-C являются нейтрофилия, лимфопения, тромбоцитопения и выраженный подъем в крови маркеров воспаления: скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного протеина (CRP), D-димера, ферритина, IL-6, BNP (brain natriuretic peptide), тропонина, прокальцитонина (PCT). Несмотря на тяжелую симптоматику большинство детей с MIS-C полностью выздоравливают в течение недели после терапии стероидами, внутривенным Ig (IVIg), и/или анакинра (рекомбинантный IL-1Ra /антагонист рецептора IL-1). У большинства пациентов с MIS-C SARS-CoV-2 не выявляется, что позволяет предположить роль aberrации иммунного ответа в патогенезе этого заболевания [2, 9, 33].

Поскольку сроки развития MIS-C сильно варьируют, а ряд клинических и лабораторных признаков MIS-C характерны и для острой SARS-CoV-2 инфекции, был начат поиск критериев для их дифференцировки. Feldstein L. и соавт. [49] сравнили клинические и лабораторные параметры у госпитализированных детей и молодых взрослых (до 21 года) с MIS-C ($n = 539$) или COVID-19 ($n = 577$). Из лабораторных показателей у пациентов с MIS-C

было в среднем вдвое выше соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, в 5 раз выше уровень CRP и вдвое больше случаев с тромбоцитопенией ($p < 0,001$). В приведенном выше исследовании [35] сравнение иммунологических параметров у детей и молодых взрослых с MIS-C ($n = 20$) или не тяжелой (без ИВЛ) COVID-19 ($n = 41$) выявило значительно более высокие концентрации CRP, IFN- γ , IL-6, TNF- α , IP-10 у пациентов с MIS-C. Не найдено различий относительно содержания анти-S CD4+Т-клеток, но соотношение анти-S IgG1/IgG3 оказалось \sim вдвое выше в группе MIS-C ($p < 0,005$). Пациенты с MIS-C отличались также более высокой активностью АТ-зависимого фагоцитоза (ADCP). Sananez I. и соавт. [47] отметили сниженное содержание (%) CD4+Т-клеток при, напротив, повышенной доле среди них Tfh в крови детей с MIS-C ($n = 23$), чем с COVID-19 ($n = 56$). Уровень IgG АТ против SARS-CoV-2 был значительно выше у детей с MIS-C, чем COVID-19, а нАТ даже выше, чем в периоде выздоровления от COVID-19. Другие авторы [48] также указывают на более высокий титр IgG АТ к S или RBD, а также нАТ у детей с MIS-C ($n = 10$), чем тяжелой COVID-19 ($n = 9$). Rostad C. и соавт. [50] обнаружили высокие титры IgG АТ к RBD у детей с MIS-C ($n = 10$), в корреляции с титром анти-S, анти-NP и нАТ ($p < 0,001$). При этом титры АТ к RBD у детей с MIS-C в среднем на порядок превышали их уровень у детей с COVID-19 ($n = 10$, $p < 0,001$) и коррелировали с тяжестью течения MIS-C ($p < 0,01$).

Yonker L. и соавт. [51] сравнили гуморальный иммунный ответ у детей и юных взрослых с MIS-C ($n = 18$) и острой SARS-CoV-2 инфекцией ($n = 49$). В группе MIS-C была выделена подгруппа пациентов ($n = 10$) с более тяжелым течением болезни (леченные стероидами, IVIg и/или анакинра). В этой подгруппе уровень IgM и IgG к SARS-CoV-2 был значительно выше, чем в подгруппе с легким течением MIS-C ($n = 8$, $p < 0,001$). Кроме того, тяжелое течение MIS-C сопровождалось подъемом АТ к обычным CoV и другим респираторным вирусам (PB), который отсутствовал у пациентов с легким MIS-C или COVID-19. Сходные результаты получили Bartsch Y. и соавт. [25], изучив гуморальный иммунный ответ у детей и молодых взрослых с MIS-C ($n = 17$, из них 11 с тяжелым MIS-C) и с острой (не тяжелой) SARS-CoV-2 инфекцией ($n = 25$). Только у пациентов с тяжелым MIS-C обнаружен устойчивый подъем IgG (IgG1) (способных активировать моноциты через связывание Fc γ R) с широким спектром специфичностей, включая SARS-CoV-2, обычные Cov, PB и герпесвирусы (ГВ), *B. pertussis*, *S. aureus* и аутоантигены. Это свидетельствует об ассоциированной с MIS-C неспецифической активации В-клеток, ведущей к продукции широкого спектра АТ с провоспалительным потенциалом.

Consiglio C. и соавт. [52], исследуя профиль аутоантител (ААТ) в сыворотке крови детей с MIS-C ($n = 12$), KD ($n = 28$) и COVID-19 ($n = 5$), у пациентов с MIS-C обнаружили ряд ААТ, которые полностью отсутствовали в двух других группах. Среди них были ААТ к трем членам семейства казеинкиназ, из которых казеинкиназа 2 значительно активирована при SARS-CoV-2 инфекции (Bouhaddou M. et al., 2020; цит. в [52]). Gruber C. и соавт. [53] изучили способность IgG и IgA плазмы детей с MIS-C ($n = 9$) и здоровых ($n = 4$) связываться с 21 000 протеинов человека. ААТ к различным аутоантигенам обнаружили у 5 из 9 пациентов с MIS-C. Среди этих ААТ



были характерные для известных аутоиммунных заболеваний, но большинство были специфичны к протеинам эндотелия, слизистых и ряду иммунных медиаторов (CD244 — иммунорегуляторный рецептор NK и Т-клеток, IL-1 α , IFN γ 2, IL-6R). Авторы предположили, что эти ААТ могут изменять иммунные функции и вызывать воспаление в тканях-мишенях, участвуя тем самым в патогенезе MIS-C.

Представленные фактические данные бесспорно свидетельствуют о значительной роли гуморального компонента иммунного ответа в патогенезе MIS-C. В подтверждение Vella L. и соавт. [54] обнаружили пролонгированную циркуляцию плазмобластов (ПБ) у детей с MIS-C ($n = 14$), развившимся через 3–4 недели после установленной SARS-CoV-2 инфекции. Доля ПБ превышала норму и была сравнима у детей с MIS-C и COVID-19 ($n = 16$), однако ПБ в этих двух группах детей различались по уровню фактора транскрипции T-bet, который был выше у пациентов с MIS-C. Одновременно у детей с MIS-C было обнаружено большее число (%) активированных (CD38+) клеток среди NK и MAIT (mucosal associated invariant T cells). Наиболее значимым отличием MIS-C была повышенная пролиферация и активация CD8+Т-клеток, несущих хемокиновый рецептор (CX3CR1) к фракталкину, экспрессия которого растет в активированных клетках сосудисто-го эндотелия.

Ramaswamy A. и соавт. [55] провели многоотронный анализ иммунного профиля у 23 детей с MIS-C, из них 14 имели тяжелое течение болезни (с признаками сердечной и/или легочной недостаточности), остальные 9 — средней тяжести. Сравнение данных этих двух подгрупп показало, что тяжелое течение MIS-C ассоциировано с более высоким сывороточным уровнем эндотелиального Е-селектина (высвобождаемого клетками эндотелия при воспалении), а также более мощным ответом В-лимфоцитов с повышенным образованием ПБ. При этом только сыровотки пациентов с тяжелым MIS-C содержали IgG с активностью ААТ, связывающихся с активированными клетками эндотелия в культуре. Кроме того, тяжелое течение MIS-C сопровождалось повышенной экспрессией генов цитотоксичности и гранзима А в CD8+Т-клетках эффекторной памяти, а также изменением репертуара β -цепи варибельного домена Т-клеточного рецептора для антигена (ген TRBV) CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти с ростом частоты одного варианта — TRBV11-2. Авторы предполагают, что это может быть признаком ответа Т-клеток на «суперантиген», свойствами которого, по данным [56], обладает S протеин SARS-CoV-2.

Действительно, Cheng M. и соавт. [56] обнаружили, что S гликопротеин вируса имеет высокоаффинный мотив для связывания TCRs, уникальный для SARS-CoV-2 и сходный по строению с бактериальным суперантигеном — стафилококковым энтеротоксином В (SEB). Изучение репертуара TRBV у взрослых пациентов с COVID-19 ($n = 46$) показало, что несколько генов TRBV (TRBV5-6, TRBV13, TRBV14 и TRBV24-1) превалировали в группе пациентов с тяжелым ($n = 8$), но не среднетяжелым течением ($n = 38$) COVID-19. Авторы [56] предположили, что уникальный суперантиген-подобный мотив SARS-CoV-2 может вызывать ЦШ у взрослых с тяжелым COVID-19 и MIS-C у детей при наличии генетической предрасположенности. Та же группа авторов [57] продолжила исследование, изучив репертуар TCR (TRBV), HLA фенотип и уровень ЦК у

детей с легким ($n = 4$) или тяжелым ($n = 16$) течением MIS-C по сравнению с группой контроля (дети с лихорадкой, $n = 15$). У детей с MIS-C обнаружена экспансия Т-клеток с несколькими вариантами TRBV (TRBV11-2, TRBV24-1, TRBV11-3 и TRBV-28), причем субпопуляция TRBV11-2+ превалировала при тяжелом, а TRBV-28+ — легком течении болезни. Анализ выявил значительную корреляцию числа TRBV11-2+Т-клеток с уровнем в крови ЦК TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-10, а также с положительным PCR-тестом на SARS-CoV-2. Не найдена ассоциация MIS-C или TRBV11-2 с HLA II фенотипом, но все 4 пациента с тяжелым MIS-C и экспансией TRBV11-2 имели один и тот же фенотип HLA-I с аллелями A02, B35 и C04. В моделировании *in silico* показано, что суперантиген-подобный мотив SARS-CoV-2 может прямо опосредовать экспансию TRBV11-2. В целом, данные свидетельствуют, что прямое взаимодействие S протеина SARS-CoV-2 с TCR может вызвать HLA-I-зависимую экспансию и активацию TRBV11-2 ($V\beta$ 21.3+) Т-лимфоцитов с развитием тяжелого MIS-C.

В обоснование гипотезы о поликлональной активации Т-лимфоцитов как причине MIS-C важные результаты получили Moreews M. и соавт. [58], сравнив репертуар гена TRBV и фенотип CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов у детей с MIS-C ($n = 36$), KD ($n = 16$), TSS ($n = 58$) и пациентов с COVID-19 ($n = 42$, из них 11 детей). Кардинальным отличием MIS-C оказалась специфическая экспансия активированных CD4+ и CD8+Т-клеток, экспрессирующих $V\beta$ 21.3 (продукт гена TRBV11-2), обнаруженная (методом секвенирования или цветной цитометрии) у 75% детей с MIS-C и ни у одного из KD, TSS или COVID-19. Эти клетки экспрессировали CX3CR1 и высокий уровень маркеров активации (HLA-DR, CD38), но слабо отвечали на протеины SARS-CoV-2 *in vitro*. Дети с TSS отличались сходной по амплитуде экспансией Т-клеток с другим вариантом TRBV ($V\beta$ 2). Экспансия $V\beta$ 21.3+ Т-клеток у детей с MIS-C была транзитной, соответственно склонности этих клеток к раннему апоптозу, что согласуется с быстрым разрешением процесса и полным выздоровлением большинства детей с MIS-C после курса иммунотерапии. Авторы [58] суммируют, что экспансия $V\beta$ 21.3+ Т-клеток у детей с MIS-C может быть вызвана суперантиген-подобной структурой в виде уникального мотива шипа SARS-CoV-2 [56].

Описывая наиболее частые клинические проявления MIS-C, многие авторы [53, 55, 58 и др.] отмечали среди них гастроинтестинальный синдром (ГС), но его роль в патогенезе заболевания оставалась неизученной. Для прояснения этого вопроса Yonker L. и соавт. [59] обследовали детей с MIS-C ($n = 19$), острой COVID-19 ($n = 26$) и здоровых ($n = 55$), определяя, кроме иммунного статуса, уровень маркеров нарушения целостности барьера слизистых и наличие антигенов SARS-CoV-2 в плазме крови, а также присутствие в стуле РНК вируса в RT-PCR. ГС имели 89% детей с MIS-C против 27% детей с COVID-19 ($p < 0,0001$). У большинства детей с MIS-C в течение недели после инфекции или экспозиции SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) сохранялся вирус, что указывало на наличие локального очага инфекции. Дети с MIS-C (но не острой COVID-19) имели повышенные уровни в крови маркера нарушения целостности барьера слизистых ЖКТ — зонулина (модулятора межклеточных контактов), что ранее установлено при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях,

включая KD. Кроме того, у детей с MIS-C в крови был значительно повышен уровень S антигена SARS-CoV-2, а также его фрагмента S1, в котором обнаружен суперантиген-подобный мотив [56, 57]. Выявлена значительная корреляция между уровнем S1 антигенемии и экспансией TRBV11-2, описанной при MIS-C [55, 57]. Особенностью MIS-C явилась длительная антигенемия, несмотря на высокие уровни анти-S IgM, IgG и IgA АТ. Авторы [59] показали, что терапия стероидами или IVIG не снижает антигенемии, ограничивая только ее следствие — гипервоспаление. Можно ожидать лучшего эффекта от лечения антагонистом зонулина (Iarazotide), применение которого в лечении 17-месячного мальчика с крайне тяжелым течением MIS-C оказалось успешным. Таким образом, длительное присутствие SARS-CoV-2 в ЖКТ может вызвать воспаление с нарушением целостности барьера слизистых, выходом S1 антигена SARS-CoV-2 в циркуляцию с развитием системного гипервоспалительного иммунного ответа.

Выводы

Двухлетнее изучение состояния иммунной защиты у взрослых пациентов с COVID-19 позволило прояснить патогенез тяжелого течения острой SARS-CoV-2 инфекции. Факты свидетельствуют, что ключевым механизмом врожденного иммунитета против SARS-CoV-2 служит ранний локальный ответ IFN I, слабость или отсутствие которого в критические сроки способствует репликации и распространению вируса с гипервоспалительным ответом в виде ЦШ, развитием ОРДС и поражением внутренних органов [5, 14–17]. Маркерами тяжелых форм COVID-19 могут быть высокие уровни ЛДГ, ферритина, D-димера, ряда цитокинов, из которых наиболее показателен экстремальный рост IL-6 [4, 19, 21]. Адаптивный гуморальный иммунный ответ у пациентов с тяжелым течением болезни характеризуется высоким уровнем IgA- и IgG-АТ против антигенов SARS-CoV-2 [3, 21, 23, 25] при недостаточности специфического Т-клеточного ответа [26–28].

Тяжелое течение COVID-19 у детей развивается вдвое реже, чем у взрослых [7], что ставит вопрос о различных иммунной защиты от SARS-CoV-2 в этих возрастных категориях. Среди причин относительно легкого течения болезни у детей называют более мощный врожденный ответ слизистых РТ, который может быть обусловлен большей экспрессией рецепторов вируса MDA-5 и RIG-1 в назальном эпителии детей [13], низким порогом активации генов IFN I [33] или их постоянной активацией (возможно из-за первичной экспозиции обычных РВ) [34].

Сравнение иммунного ответа при обычном (нетяжелом) течении COVID-19 у детей и взрослых выявило у детей быстрый уход из циркуляции разных субпопуляций моноцитов, NK и ДК [31], имеющих, однако, транзиторный характер [32]. Отмечен также высокий уровень в крови детей IL-17A [35] наряду с более слабым ответом CD4+Т-клеток на протеины вируса *in vitro* [35, 37] и сравнительно низким уровнем нАТ [35]. С другой стороны, титр нАТ только у детей сохранялся до 3–6 месяцев после выздоровления, при наличии в крови IL-10 (а не IL-6, как у взрослых), а также Treg и Breg, что отражает противовоспалительный профиль иммунной защиты у детей [36]. Особое значение гуморального иммунного ответа у детей подчеркивает значительный рост в крови субпопуляции Tfh [37],

а также CD19+В-клеток, что особенно характерно для детей до 1 года [39].

Важным аспектом исследований было сравнение иммунологических параметров у детей с разным клиническим течением COVID-19. При БС течении инфекции отмечена более высокая функциональная активность CD8+Т-лимфоцитов в присутствии протеинов вируса *in vitro*, в ассоциации с меньшей вирусной нагрузкой и более быстрым клиренсом вируса [40]. При легком течении COVID-19 в циркуляции выходит ряд метаболитов, подавляющих синтез провоспалительных цитокинов, чему способствуют нормальные показатели коагуляции и иммунного статуса [41]. Развитие пневмонии сопровождается ростом в крови числа моноцитов, уровней PCT и ЦК [42]. В постинфекционном периоде при среднетяжелом течении COVID-19 у всех детей обнаружены IgM+В-клетки памяти, рост числа IgG+В-клеток памяти с возрастом и, напротив, исчезновение S-специфических Th1 у детей старше 10 лет [43]. Дети с тяжелым течением COVID-19 (леченные в ОИТ) отличались высоким уровнем ЦК, с пиком подъема IL-6 и IL-10 в критическом состоянии [42, 45]. По данным [46], достоверными критериями прогноза тяжелого течения COVID-19 у детей являются: низкое содержание RBC, Hb и Т-клеток при высоких концентрациях IL-6 и IL-10. У детей с тяжелым течением COVID-19 обнаружено сниженное в 4–5 раз число (%) Tfh [47] при отсутствии анти-S или анти-N АТ [47, 48]. Эта особенность гуморального иммунного ответа может служить отличительным признаком иммунопатогенеза тяжелой SARS-CoV-2 инфекции у детей, так как у взрослых продукция IgG-АТ к S протеину SARS-CoV-2, напротив, ускоряется и нарастает с ростом тяжести клинических проявлений инфекции [21, 23, 25]. Представляется важным у детей с тяжелой степенью тяжести болезни оценить состояние специфического Т-клеточного иммунитета, дефицит которого установлен у взрослых пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 [26–28].

Многочисленные вопросы поставило перед исследователями редкое, но тяжелое осложнение COVID-19 у детей в виде MIS-C. Поиск иммунологических критериев дифференцировки MIS-C и COVID-19 обнаружил у детей с MIS-C более высокий уровень маркеров воспаления: CRP и ЦК (IFN- γ , IL-6, TNF- α , IP-10) [35], а также повышение доли Tfh среди CD4+Т-лимфоцитов [47], в ассоциации с усилением продукции IgG АТ к SARS-CoV-2 [47, 48, 50]. Разительным отличием явилась прямая корреляция уровня IgG АТ с ростом тяжести MIS-C [50, 51], по сравнению с ситуацией при COVID-19 у детей [47, 48]. К тому же показано, что гуморальный ответ при тяжелой MIS-C отличается широким спектром специфичностей с подъемом титра АТ к обычным CoV, другим РВ, ГВ и аутоантигенам [25, 51]. Среди ААТ при MIS-C есть присутствие аутоиммунным болезням, но и особые ААТ, связывающие фермент казеинкиназу [52], протеины эндотелия, слизистых и ряд иммунных медиаторов [53]. Кроме неспецифической активации В-клеток, у детей с MIS-C (относительно COVID-19) отмечена выраженная активация NK и MAIT, а также CD8+Т-клеток с рецептором к хемокину эндотелия — фракталкину [54].

Установлено, что тяжелое течение MIS-C ассоциировано со смещением репертуара TCR в сторону одной субпопуляции (TRBV11-2/V β 21.3+) Т-лимфоцитов, что характерно для ответа на супер-



антиген [55]. Действительно, в структуре шипа (S) SARS-CoV-2 был ранее выделен уникальный суперантиген-подобный мотив, имеющий сходство с SEB [56]. Показана связь определенного HLA I фенотипа с экспансией TRBV11-2 и развитием тяжелого MIS-C [57]. Рост субпопуляции Vβ21.3+T-клеток отмечен у 75% детей с MIS-C и ни у одного с COVID-19 [58]. Все эти факты свидетельствуют, что триггером развития MIS-C может служить суперантиген-подобный мотив SARS-CoV-2, вызывающий у детей транзитную экспансию субпопуляции T-клеток с одним из вариантов гена TRBV (TRBV11-2 при тяжелом или TRBV-28 при легком течении MIS-C), ограниченную определенным HLA I фенотипом. Не исключено, что у большинства детей с MIS-C важным условием его развития являлась S1 антигенемия как следствие очага SARS-CoV-2 инфекции в желудочно-кишечном тракте [59].

Скрипченко Н.В.

<http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Алексеева Л.А.

<http://orcid.org/0000-0002-7594-1978>

Железникова Г.Ф.

<http://orcid.org/0000-0001-8927-3184>

Вильниц А.А.

<http://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Скрипченко Е.Ю.

<http://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Бессонова Т.В.

<http://orcid.org/0000-0002-9690-0729>

Жирков А.А.

<http://orcid.org/0000-0001-6111-3816>

Литература

- Antony P., Vijayan R. Role of SARS-CoV-2 and ACE2 variations in COVID-19 // *Biomed J.* — 2021. — Vol. 44 (3). — P. 235–244. DOI: 10.1016/j.bj.2021.04.006
- Rajapakse N., Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review // *Paediatr Int Child Health.* — 2021, Feb. — Vol. 41 (1). — P. 36–55. DOI: 10.1080/20469047.2020.1781356
- Torbati E., Krause K., Ussher J. The immune response to SARS-CoV-2 and variants of concern // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13 (10). — P. 1911. DOI: 10.3390/v13101911
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // *Научно-практическая ревматология.* — 2020. — № 58 (3). — С. 245–261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворянская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов // *Вестник РАМН.* — 2021. — № 76 (1). — С. 51–66. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
- Любавина Н.А., Сальцев С.Г., Меньков Н.В., Тюрикова Л.В., Пластинина С.С., Шония М.Л., Туличев А.А., Милютин М.Ю., Макарова Е.В. Иммунологические подходы к лечению новой коронавирусной инфекции (обзор) // *Современные технологии в медицине.* — 2021. — № 13 (3). — С. 81–101. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.09
- Cui X., Zhao Z., Zhang T., Guo W., Guo W., Zheng J., Zhang J., Dong C., Na R., Zheng L., Li W., Liu Z., Ma J., Wang J., He S., Xu Y., Si P., Shen Y., Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J Med Virol.* — 2021. — Vol. 93 (2). — P. 1057–1069. DOI: 10.1002/jmv.26398
- Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В., Федоров В.В., Улуханова Л.У., Починяева Л.М. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 12–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20
- Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Конев А.И., Карасев В.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // *Журнал инфектологии.* — 2021. — № 13 (1). — С. 13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
- Ganesh B., Rajakumar T., Malathi M., Manikandan N., Nagaraj J., Santhakumar A., Elangovan A., Malik Y. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with

SARS, MERS: an updated overview of current knowledge and future perspectives // *Clin Epidemiol Glob Health.* — 2021. — Vol. 10. — P. 100694. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.100694

11. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y., Nan G., Jiang J., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z., Zhang K., Miao J., Cui H., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C., Lu Y., Liu Y., Wang Q., Bian H., Zhu P., Chen Z. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // *Signal Transduct Target Ther.* — 2020. — Vol. 5 (1). — P. 283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x

12. Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P., Wang M., Li S., Morita H., Altunbulakli C., Reiger M., Neumann A., Lunjani N., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K., O'Mahony L., Akdis C., Sokolowska M. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors // *Allergy.* — 2020. — Vol. 75 (11). — P. 2829–2845. DOI: 10.1111/all.14429

13. Loske J., Röhm J., Lukassen S., Stricker S., Magalhães V., Liebig J., Chua R., Thürmann L., Messingschlager M., Seegebarth A., Timmermann B., Klages S., Ralser M., Sawitzki B., Sander L., Cormann V., Conrad C., Laudi S., Binder M., Trump S., Eils R., Mall M., Lehmann I. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children // *Nat Biotechnol.* — 2021, Aug 18. DOI: 10.1038/s41587-021-01037-9

14. Tan L., Komarasamy T., Balasubramaniam V. Hyperinflammatory immune response and COVID-19: a double edged sword // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 742941. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742941

15. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19 // *Пульмонология.* — 2020. — Т. 30, № 5. — С. 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708

16. Ramasamy S., Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis // *Clin Microbiol Rev.* — 2021. — Vol. 34 (3). — P. e00299–20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20

17. Costagliola G., Spada E., Consolini R. Age-related differences in the immune response could contribute to determine the spectrum of severity of COVID-19 // *Immun Inflamm Dis.* — 2021. — Vol. 9 (2). — P. 331–339. DOI: 10.1002/iid3.404

18. Румянцев А.Г. Гуморальный и клеточный ответ на SARS-CoV-2 у больных COVID-19 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2021. — Т. 100, № 2. — С. 17–21. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-17-21

19. Velavan T., Meyer C. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers // *Int J Infect Dis.* — 2020. — Vol. 95. — P. 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061

20. Liu L., Wei Q., Lin Q., Fang J., Wang H., Kwok H., Tang H., Nishiura K., Peng J., Tan Z., Wu T., Cheung K.W., Chan K.H., Alvarez X., Qin C., Lackner A., Perlman S., Yuen K.Y., Chen Z. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection // *JCI Insight.* — 2019. — Vol. 4 (4). — P. e123158. DOI: 10.1172/jci.insight.123158

21. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus // *Natl Sci Rev.* — 2020. — Vol. 7 (6). — P. 998–1002. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576

22. Carsetti R., Zaffina S., Mortari E., Terrier S., Corrente F., Capponi C., Palomba P., Mirabella M., Cascioli S., Palange P., Cuccaro I., Milito C., Zumla A., Maeurer M., Camisa V., Vinci M., Santoro A., Cimini E., Marchioni L., Nicastrì E., Palmieri F., Agrati C., Ippolito G., Porzio O., Concato C., Muda A., Raponi M., Quintarelli C., Quinti I., Locatelli F. Different innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection of asymptomatic, mild, and severe cases // *Front Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 610300. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610300

23. Cervia C., Nilsson J., Zurbuchen Y., Valaperti A., Schreiner J., Raebler M.E., Adamo S., Hasler S., Probst-Müller E., Boyman O., Wolfensberger A., Zinkernagel A.S., Weigang S., Kochs G., Emmenegger M., De Cecco E., Aguzzi A., Bosshard P.P., Bächli E., Rudiger A. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2021. — Vol. 147 (2). — P. 545–557.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.040

24. Ballou M., Haga C. Why do some people develop serious COVID-19 disease after infection, while others only exhibit mild symptoms? // *J Allergy Clin Immunol Pract.* — 2021. — Vol. 9 (4). — P. 1442–1448. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.01.012

25. Bartsch Y., Wang C., Zohar T., Fischinger S., Atyeo C., Burke J., Kang J., Edlow A., Fasan A., Baden L., Nilles E., Woolley A., Karlson E., Hopke A., Irimia D., Fischer E., Ryan E., Charles R., Julg B., Lauffenburger D., Yonker L., Alter G. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children // *Nat Med.* — 2021. — Vol. 27 (3). — P. 454–462. DOI: 10.1038/s41591-021-01263-3

26. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S., Dan J., Grifoni A., Hastie K., Weiskopf D., Belanger S., Abbott R., Kim C., Choi J., Kato Y., Crotty E., Kim C., Rawlings S., Mateus J., Victor Tse L., Frazier A., Baric R., Peters B., Greenbaum J., Saphire E., Smith D., Sette A., Crotty S. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity // *Cell*. — 2020. — Vol. 183 (4). — P. 996–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038
27. Zhou R., To K., Wong Y.-C., Liu L., Zhou B., Li X., Huang H., Mo H., Luk T.-Y., Lau T., Yeung P., Chan W.-M., Wu A., Lung K.-C., Tsang O., Leun W.-S., Hung I., Yuen K.-Y., Chen Z. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses // *Immunity*. — 2020. — Vol. 53 (4). — P. 864–877.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.026
28. Tan A., Linster M., Tan C., Bert N., Chia W., Kunasegaran K., Zhuang Y., Tham C., Chia A., Smith G., Young B., Kalimuddin S., Low J., Lye D., Wang L.-F., Bertoletti A. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients // *Cell Rep*. — 2021. — Vol. 34 (6). — P. 108728. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108728
29. Zimmermann P., Curtis N. Why does the severity of COVID-19 differ with age? // *Pediatr Infect Dis J*. — 2022. — Vol. 41 (2). P. e36–e45. DOI: 10.1097/INF.0000000000003413
30. Sajuthi S., DeFord P., Li Y., Jackson N., Montgomery M., Everman J., Rios C., Pruesse E., Nolin J., Plender E., Wechsler M., Mak A., Eng C., Salazar S., Medina V., Wohlford E.M., Huntsman S., Nickerson D., Germer S., Zody M., Abecasis G., Kang H., Rice K., Kumar R., Oh S., Rodriguez-Santana J., Burchard E., Seibold M. Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium // *Nat Commun*. — 2020. — Vol. 11 (1). — P. 5139. DOI: 10.1038/s41467-020-18781-2
31. Neeland M., Bannister S., Clifford V., Dohle K., Mulholland K., Sutton P., Curtis N., Steer A., Burgner D., Crawford N., Tosif S., Saffery R. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children // *Nat Commun*. — 2021. — Vol. 12 (1). — P. 1084. DOI: 10.1038/s41467-021-21414-x
32. Vono M., Huttner A., Lemeille S., Martinez-Murillo P., Meyer B., Baggio S., Sharma S., Thiriard A., Marchant A., Godeke G.-J., Reusken C., Alvarez C., Perez-Rodriguez F., Eckerle I., Kaiser L., Loevy N., Eberhardt C., Blanchard-Rohner G., Siegrist C.-A., Didierlaurent A. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity // *Cell Rep*. — 2021. — Vol. 37 (1). — P. 109773. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109773
33. Fialkowski A., Gernez Y., Arya P., Weinacht K., Kinane T., Yonker L. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection // *Pediatr Pulmonol*. — 2020. — Vol. 55 (10). — P. 2556–2564. DOI: 10.1002/ppul.24981
34. Yoshida M., Worlock K., Huang N., Lindeboom R., Butler C., Kumasaka N., Conde C., Mamanova L., Bolt L., Richardson L., Polanski K., Madisson E., Barnes J., Allen-Hyttinen J., Kilich E., Jones B., Wilton A., Wilbrey-Clark A., Sungnak W., Pett J., Weller J., Prigmore E., Yung H., Mehta P., Saleh A., Saigal A., Chu V., Cohen J., Cane C., Jordanidou A., Shibuya S., Reuschl A.-K., Herczeg I., Argento C., Wunderink R., Smith S., Poor T., Gao C., Dematte J. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults // *Nature*. — 2022. — Vol. 602 (7896). — P. 321–327. DOI: 10.1038/s41586-021-04345-x
35. Pierce C., Preston-Hurlburt P., Dai Y., Aschner C., Cheshenko N., Galen B., Garforth S., Herrera N., Jangra R., Morano N., Orner E., Sy S., Chandran K., Dziura J., Almo S., Ring A., Keller M., Herold K., Herold B. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients // *Sci Transl Med*. — 2020. — Vol. 12 (564). — P. eabd5487. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5487
36. Petrara M., Bonfante F., Costenaro P., Cantarutti A., Carmona F., Ruffoni E., Di Chiara C., Zanchetta M., Barzon L., Donà D., Da Dalt L., Bortolami A., Pagliari M., Plebani M., Rossi P., Cotugno N., Palma P., Giaquinto C., De Rossi A. Asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infections elicit lower immune activation and higher specific neutralizing antibodies in children than in adults // *Front Immunol*. — 2021. — Vol. 12. P. 741796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741796
37. Cohen C., Li A., Hachim A., Hui D., Kwan M., Tsang O., Chiu S., Chan W., Yau Y., Kaviani N., Ma F., Lau E., Cheng S., Poon L., Peiris M., Valkenburg S. SARS-CoV-2 specific T cell responses are lower in children and increase with age and time after infection // *Nat Commun*. — 2021. — Vol. 12 (1). — P. 4678. DOI: 10.1038/s41467-021-24938-4
38. Weisberg S., Connors T., Zhu Y., Baldwin M., Lin W.-H., Wontakal S., Szabo P., Wells S., Dogra P., Gray J., Idzikowski E., Stelitano D., Bovier F., Davis-Porada J., Matsumoto R., Poon M., Chait M., Mathieu C., Horvat B., Decimo D., Hudson K., Zotti F., Bitan Z., Carpia F., Ferrara S., Mace E., Milner J., Moscona A., Hod E., Porotto M., Farber D. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum // *Nat Immunol*. — 2021. — Vol. 22 (1). — P. 25–31. DOI: 10.1038/s41590-020-00826-9
39. Ji S.-Q., Zhang M., Zhang Y., Xia K., Chen Y., Chu Q., Wei Y.-C., Zhou F.-L., Bu B.-T., Tu H.-L., Cao Y.-Y., Hu L.-Y. Characteristics of immune and inflammatory responses among different age groups of pediatric patients with COVID-19 in China // *World J Pediatr*. — 2021. — Vol. 17 (4). — P. 375–384. DOI: 10.1007/s12519-021-00440-1
40. Cotugno N., Ruggiero A., Pascucci G., Bonfante F., Petrara M., Pighi C., Cifaldi L., Zangari P., Bernardi S., Corsi L., Santilli V., Manno E., Amodio D., Linardos G., Piccioni L., Barbieri M., Perrotta D., Campana A., Donà D., Giaquinto C., Concato C., Brodin P., Rossi P., De Rossi A., Palma P. Virological and immunological features of SARS-CoV-2 infected children with distinct symptomatology // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2021. — Vol. 32 (8). — P. 1833–1842. DOI: 10.1111/pai.13585
41. Wang C., Li X., Ning W., Gong S., Yang F., Fang C., Gong Y., Wu D., Huang M., Gou Y., Fu S., Ren Y., Yang R., Qiu Y., Xue Y., Xu Y., Zhou X. Multi-omic profiling of plasma reveals molecular alterations in children with COVID-19 // *Theranostics*. — 2021. — Vol. 11 (16). — P. 8008–8026. DOI: 10.7150/thno.61832
42. Du H., Dong X., Zhang J.-J., Cao Y.-Y., Akdis M., Huang P.-Q., Chen H.-W., Li Y., Liu G.-H., Akdis C., Lu X.-X., Gao Y.-D. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status // *Allergy*. — 2021. — Vol. 76 (2). — P. 510–532. DOI: 10.1111/all.14452
43. Tian X., Bai Z., Cao Y., Liu H., Liu D., Liu W., Li J. Evaluation of clinical and immune responses in recovered children with mild COVID-19 // *Viruses*. — 2022. — Vol. 14 (1). — P. 85. DOI: 10.3390/v14010085
44. Escosa-García L., Aguilera-Alonso D., Calvo C., Mellado M., Baquero-Artigao F. Ten key points about COVID-19 in children: The shadows on the wall // *Pediatr Pulmonol*. — 2020. — Vol. 55 (10). — P. 2576–2586. DOI: 10.1002/ppul.25025
45. Sun D., Li H., Lu X.-X., Xiao H., Ren J., Zhang F.-R., Liu Z.-S. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study // *World J Pediatr*. — 2020. — Vol. 16 (3). — P. 251–259. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4
46. Lu W., Yang L., Li X., Sun M., Zhang A., Qi S., Chen Z., Zhang L., Li J., Xiong H. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis // *BMC Pediatr*. — 2021. — Vol. 21 (1). — P. 181. DOI: 10.1186/s12887-021-02561-y
47. Sananez I., Raiden S., Algieri S., Uranga M., Grisolia N., Filippo D., De Carli N., Di Lalla S., Cairoli H., Chiolo M., Meragalli C., Cohen E., Mosquera G., del Pont M., Giménez L., Gregorio G., Sarli M., Alcalde A., Davenport C., Bruera M., Simaz N., Pérez M., Nivelá V., Bayle C., Alvarez L., Revetria M., Tuccillo P., Agosta M., Pérez H., Nova S., Suárez P., Takata E., García M., Lattner J., Rolón M., Coll P., Salvatori M., Piccardo C., Russo C., Varese A., Seery V., Holgado M., Polo M., Ceballos A., Nuñez M., Penedo J., Ferrero F., Geffner J., Arruivito L. A poor and delayed anti-SARS-CoV2 IgG response is associated to severe COVID-19 in children // *E Bio Medicine*. — 2021. — Vol. 72. — P. 103615. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103615
48. Anderson E., Diorio C., Goodwin E., Mc Nerney K., Weirick M., Gouma S., Bolton M., Arevalo C., Chase J., Hicks P., Manzoni T., Baxter A., Andrea K., Burudpakdee C., Lee J., Vella L., Henrickson S., Harris R., Wherry E., Bates P., Bassiri H., Behrens E., Teachey D., Hensley S. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) antibody responses in children with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J Pediatric Infect Dis Soc*. — 2021. — Vol. 10 (5). — P. 669–673. DOI: 10.1093/jpids/piaa161
49. Feldstein L., Tenforde M., Friedman K., Newhams M., Rose E., Dapul H., Soma V., Maddux A., Mourani P., Bowns C., Maamari M., Hall M., Riggs B., Giuliano J., Singh A. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19 // *JAMA*. — 2021. — Vol. 325 (11). — P. 1074–1087. DOI: 10.1001/jama.2021.2091
50. Rostad C., Chahroudi A., Mantus G., Lapp S., Teherani M., Macoy L., Tarquinio K., Basu R., Kao C., Linam W., Zimmerman M., Shi P.-Y., Menachery V., Oster M., Edupuganti S., Anderson E., Suthar M., Wrammert J., Jaggi P. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) // *Pediatrics*. — 2020. — Vol. 146 (6). — P. e2020018242. DOI: 10.1542/peds.2020-018242
51. Yonker L., Neilan A., Bartsch Y., Patel A., Regan J., Arya P., Gootkind E., Park G., Hardcastle M., St John A., Appleman L., Chiu M., Fialkowski A., De la Flor D., Lima R., Bordt E., Yockey L., D'Avino P., Fischinger S., Shui J., Lerou P., Bonventre J., Yu X., Ryan E., Bassett I., Irimia D., Edlow A., Alter G., Li J., Fasano A. Pediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical presentation, infectivity, and immune responses // *J Pediatr*. — 2020. — Vol. 227. — P. 45–52.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.037
52. Consiglio C., Cotugno N., Sardu F., Pou C., Amodio D., Rodriguez L., Tan Z., Zicari S., Ruggiero A., Pascucci G., Santilli V., Campbell T., Bryceson Y., Eriksson D., Wang J., Marchesi A., Lakshminanth T., Campana A., Villani A., Rossi P., Landegren N., Palma P., Brodin P. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 // *Cell*. — 2020. — Vol. 183 (4). — P. 968–981.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016



53. Gruber C., Patel R., Trachtman R., Lepow L., Amanat F., Krammer F., Wilson K., Onel K., Geanon D., Tuballes K., Patel M., Mouskas K., O'Donnell T., Merritt E., Simons N., Barcessat V., Del Valle D., Udondem S., Kang G., Gangadharan S., Ofori-Amanfo G., Laserson U., Rahman A., Kim-Schulze S., Charney A., Gnjatic S., Gelb B., Merad M., Bogunovic D. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) // *Cell*. — 2020. — Vol. 183. — P. 982–995.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034

54. Vella L., Giles J., Baxter A., Oldridge D., Diorio C., Kuri-Cervantes L., Alanio C., Pampena M., Wu J., Chen Z., Huang Y., Anderson E., Gouma S., McNeerney K., Chase J., Burudpakdee C., Lee J., Apostolidis S., Huang A., Mathew D., Kuthuru O., Goodwin E., Weirick M., Bolton M., Arevalo C., Ramos A., Jasen C., Conrey P., Sayed S., Giannini H., D'Andrea K. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19 // *Sci Immunol*. — 2021. — Vol. 6 (57). — P. eabf7570. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf7570

55. Ramaswamy A., Brodsky N., Sumida T., Comi M., Asashima H., Hoehn K., Li N., Liu Y., Shah A., Ravindra N., Bishai J., Khan A., Lau W., Sellers B., Bansal N., Guerrero P., Unterman A., Habet V., Rice A., Catanzaro J., Chandnani H., Lopez M., Kaminski N., Dela Cruz C., Tsang J., Wang Z., Yan X., Kleinstein S., van Dijk D., Pierce R., Hafler D., Lucas C. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children // *Immunity*. — 2021. — Vol. 54 (5). — P. 1083–1095.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.003

56. Cheng M., Zhang S., Porritt R., Rivas M., Paschold L., Willscher E., Binder M., Arditi M., Bahar I. Super antigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyper inflammation // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2020. — Vol. 117 (41). — P. 25254–25262. DOI: 10.1073/pnas.2010722117

57. Porritt R., Paschold L., Rivas M., Cheng M., Yonker L., Chandnani H., Lopez M., Simnica D., Schultheiß C., Santiskulvong C., Van Eyk J., McCormick J., Fasano A., Bahar I., Binder M., Arditi M. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children // *J Clin Invest*. — 2021. — Vol. 131 (10). — P. e146614. DOI: 10.1172/JCI146614

58. Moreews M., Le Gouge K., Khaldi-Plassart S., Pescarmona R., Mathieu A., Malcus C., Djebali S., Bellomo A., Dauwalder O., Perret M., Villard M., Chopin E., Rouvet I., Vandenesch F., Dupieux C., Pouyau R., Teysseire S., Guerder M., Louazon T., Moulin-Zinsch A., Duperril M., Patural H., Giovannini-Chami L., Portefaix A., Kassai B., Venet F., Monneret G., Lombard C., Flodrops H., De Guillebon J., Bajolle F., Launay V., Bastard P., Zhang S., Dubois V., Thaunat O., Richard J., Mezidi M., Allatif O., Saker K., Dreux M., Abel L., Casanova J., Marvel J., Trouillet-Assant S., Klatzmann D., Walzer T., Mariotti-Ferrandiz E., Javouhey E., Belot A. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of multisystem inflammatory syndrome in children // *Sci Immunol*. — 2021. — Vol. 6 (59). — P. eabh1516. DOI: 10.1126/sciimmunol.abh1516

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала
«Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

УДК 616.316.1-002

М.А. КАГАНОВА, Н.В. СПИРИДОНОВА

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

Хориоамнионит, спорные вопросы терминологии и диагностики

Контактная информация:**Каганова Мария Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО**Адрес:** 443100, Самара, ул. Полевая, д. 80, **тел.:** +7 (846) 207–19–68, **e-mail:** mkaganova@yandex.ru

Хориоамнионит является частой причиной преждевременных родов и может привести к неблагоприятным материнским и неонатальным исходам, включая тяжелые последствия в развитии нервной системы плода. Хориоамнионит характеризуется сочетанием гетерогенных условий, связанных с инфекцией или воспалением, что привело к смене определения и основных понятий данного состояния. В статье представлен обзор современных публикаций по хориоамниониту и представлена концепция Triple I, включающая три понятия: изолированная материнская лихорадка, подозрение на инфицирование / воспаление, подтвержденное инфицирование и воспаление. В рамках данной классификации принимается решение о сроке завершения беременности и дальнейшем ведении новорожденных. В статье также освещены методы диагностики хориоамнионита, включая иммунологические и микробиологические маркеры с оценкой их чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: хориоамнионит, интраамниотическое воспаление, амниоцентез, ИЛ-6, ММП-8, фунизит, фуникулит, Triple I.

(Для цитирования: Каганова М.А., Спиридонова Н.В. Хориоамнионит, спорные вопросы терминологии и диагностики. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 20–27)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-20-27

M.A. KAGANOVA, N.V. SPIRIDONOVA

Samara State Medical University of MOH, Samara

Chorioamnionitis, controversial issues of terminology and diagnostics

Contact details:**Kaganova M.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 80 Polevaya St., Samara, Russian Federation, 443100, **tel.:** +7 (846) 207–19–68, **e-mail:** mkaganova@yandex.ru

Chorioamnionitis is a common cause of preterm birth and can lead to poor maternal and neonatal outcomes, including severe fetal neurodevelopmental consequences. Chorioamnionitis is characterized by a combination of heterogeneous conditions associated with infection or inflammation, which has led to changes in the definition and basic concepts of this condition. The article provides an overview of current publications about chorioamnionitis and presents the concept of Triple I, which includes three concepts: isolated maternal fever, suspected infection / inflammation, confirmed infection and inflammation. Depending on this classification, a decision is made on the term of completion of pregnancy and further management of newborns. The article also highlights methods for diagnosing chorioamnionitis, including immunological and microbiological markers, with an assessment of their sensitivity and specificity.

Key words: chorioamnionitis, intraamniotic inflammation, amniocentesis, IL-6, MMP-8, funizitis, funiculitis, Triple I.

(For citation: Kaganova M.A., Spiridonova N.V. Chorioamnionitis, controversial issues of terminology and diagnostics. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 20–27)



В современном акушерстве хориоамнионит (ХА) занимает особое место как при преждевременных родах, так и при доношенной беременности. Самым сложным в данной ситуации является отсутствие единых взглядов в аспектах диагностики ХА, тактики ведения пациенток и полноценного понимания исходов для матери и новорожденного при выявлении клинических либо гистологических признаков ХА.

Клинический ХА осложняет 10% доношенных беременностей [1], или 1% от всех родов [26, 38], при преждевременных родах частота ХА наблюдается у каждой второй [2, 3]. ХА часто является причиной преждевременных родов и вызывает неблагоприятные неонатальные исходы, включая последствия для развития центральной нервной системы [2–5]. При развитии клинического ХА были отмечены гетерогенные условия, характеризующиеся инфекцией или воспалением, или тем и другим, за которыми следует большое разнообразие клинических проявлений и лабораторных изменений для матерей и их новорожденных. В отечественных и зарубежных публикациях отсутствует единое мнение в терминологии и патофизиологии процессов, лежащих в основе данного заболевания.

По определению одних авторов, микробная инвазия в амниотическую жидкость (АЖ), определяемая как наличие микроорганизмов, сопровождающаяся воспалением, называется «интраамниотическая инфекция» (ИАИ) [2, 6]. Частота случаев положительной культуры АЖ без признаков воспаления колеблется от 9 до 38% у беременных с преждевременными родами и с неповрежденными плодными оболочками, а при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) — от 12 до 34% у беременных [7]. ИАИ связана с неблагоприятными исходами как для матери, так и для новорожденных: преждевременные роды, ранний неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит и неблагоприятные исходы развития нервной системы [1, 3]. При доношенной беременности только у 54% пациентов с диагнозом клинического хориоамнионита имеется ИАИ и определяются бактерии [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что только половине пациенток с клиническим ХА при доношенной беременности может помочь антибактериальная терапия. При этом ИАИ часто наблюдается у пациенток с преждевременными родами или ПРПО без каких-либо клинических проявлений воспалительной реакции. С помощью культуральных методов или ПЦР могут быть определены микроорганизмы в АЖ и оценены современные маркеры воспаления [4].

Классификация интраамниотической инфекции

В зависимости от выявления микробов в амниотической полости Romero R. [9, 10] была предложена следующая классификация:

1. Микробная инвазия амниотической полости (microbial invasion of the amniotic cavity (MIAC)) в сочетании с интраамниотическим воспалением (intraamniotic inflammation (IAI)) — наличие микробов и воспаления в амниотической полости. Критерием воспаления является повышение ИЛ-6.

2. IAI без MIAC (стерильное IAI) — нет микроорганизмов при использовании стандартных методов культивирования или анализа 16S рНК в АЖ, при наличии повышенного ИЛ-6 в АЖ.

3. MIAC без IAI (микробная колонизация без вос-

палительного компонента).

4. Ни MIAC, ни IAI — пациенты, у которых нет ни внутриамниотического воспаления, ни микроорганизмов в амниотической полости, но есть признаки гистологического или клинического ХА.

Положительная амниотическая культура на антенатальном этапе, конечно, является золотым стандартом диагностики микробной инвазии амниотической полости, однако это исследование обычно занимает несколько дней и потому является клинически бесполезным [11].

В литературе рассматриваются два варианта получения околоплодных вод: трансцервикальный сбор АЖ [12] и трансабдоминальный амниоцентез [13, 14]. У каждого исследования есть свои плюсы и минусы. Трансцервикальный забор АЖ атравматичен, но для его выполнения необходимым условием является наличие доступа к плодному пузырю или уже вскрывшийся плодный пузырь, а также высока вероятность искажения результата за счет загрязнения проб содержимым влагиалища и кровью. Трансабдоминальный доступ более травматичен, плюсом является уверенность в качестве полученных образцов для исследования. Однако трансабдоминальный амниоцентез с целью диагностики ИАИ находит отражение в отечественных [13] и зарубежных клинических рекомендациях [14], определяя дальнейшую тактику ведения пациенток с ИАИ.

Так, исследования Maki Y. (2015) доказали, что последующее активное ведение с применением антибактериальных препаратов пациенток без признаков воспаления, но с признаками микробной инвазии амниотической полости улучшает перинатальные исходы [4]. Тем не менее прямое исследование амниотической жидкости при трансабдоминальном амниоцентезе не получило широкого распространения для выявления ИАИ у беременных с преждевременными родами или ПРПО, так как это в первую очередь инвазивное вмешательство, к которому по-прежнему четко не определены показания [11]. Не совсем понятно, в какой момент оно должно быть выполнено: с появлением признаков угрозы преждевременных родов, перед коррекцией ИЦН, после ПРПО (что технически усложняет процедуру)? Четких ответов на эти вопросы большинство ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области акушерства и гинекологии пока еще не готовы дать.

По наличию или отсутствию клинических признаков и изменения лабораторных и морфологических данных ХА можно разделить на две категории: клинический ХА и субклинический или гистологический ХА [3].

В отечественной литературе клинический ХА включает в себя следующие симптомы: лихорадка, болезненность матки, тахикардия у матери, тахикардия у плода, лейкоцитоз, дурно пахнущие околоплодные воды. Еще в 1982 г. Gibbs R.S. предложил выставлять диагноз клинического ХА при выявлении лихорадки (более 37,8 °С), сопровождающейся более чем 2 признаками: тахикардия у матери (> 100 уд/мин), тахикардия у плода (> 160 уд/мин), лейкоцитоз (свыше 15 × 10⁹/л), болезненность матки или дурно пахнущие околоплодные воды [12]. Так же им было предложено проводить микробиологическое исследование околоплодных вод, собранных через трансцервикальный катетер, причем положительный результат наблюдался у 80% беременных с клиническим ХА.

Клинические критерии Lencki S.G., предложенные в 1993 г. [15], были следующими: лихорадка более 38 °С плюс один и более клинических симптомов: материнская тахикардия более 100 уд/мин, материнский лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, болезненность матки и гнойные выделения из шейки матки. В России согласно клиническому протоколу диагноз клинического ХА ставится на основании вышеперечисленных клинических симптомов, подкрепленных лабораторными изменениями (лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, СРБ более 5 мг/л) [16].

Группа экспертов Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), включая экспертов в области акушерства и гинекологии и неонатологии [17], в 2015 г. на семинаре выступила с предложением по замене термина «хориоамнионит» на термин Triple I, который расщеплялся: infection — инфекция, inflammation — воспаление, infection and inflammation — и инфекция, и воспаление. Согласно данному консенсусу, термин Triple I характеризуется следующими признаками: лихорадка более 39 или более 38 °С за 30 мин в сочетании с любым из перечисленного: материнская тахикардия более 100 уд/мин, фетальная тахикардия более 160 уд/мин, лейкоциты более $15 \times 10^9/\text{мм}^3$, болезненность матки и гнойные выделения [18], которые должны быть подтверждены анализом амниотической жидкости или гистопатологией плаценты и пуповины (табл. 1).

Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) согласился с классификацией группы экспертов Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), но разошлись в классификации изолированной материнской лихорадки, говоря о том, что температура $\geq 39,0$ °С, даже без дополнительных факторов риска, может быть отнесена к категории «подозреваемый Triple I», чтобы не пропустить пациенток с ХА [3, 17]. Тем не менее речь идет о том, что все страны должны перейти от понятия ХА к Triple I [1, 11].

По данным исследования Беженарь В.Ф. (2018), развитие ХА происходило преимущественно на фоне несвоевременного излития околоплодных вод при длительности безводного промежутка более 12 ч. Преобладал измененный характер околоплодных вод: зловонные с примесью мекония, светлые с запахом, мутные без запаха. Лихорадка у матери 37,5 °С и выше наблюдалась у небольшой части пациенток и не являлась ведущим симпто-

мом ХА [19]. По данным авторов, с учетом рекомендаций федерального протокола, классических симптомов системного воспалительного ответа и ретроспективной оценки данных гистологического исследования последа, наиболее значимыми для диагностики внутриамниотической инфекции являются следующие клинико-лабораторные критерии: длительность безводного промежутка 12 ч и более; измененный характер околоплодных вод; стойкая тахикардия у матери — более 90 уд/мин и у плода — более 160 уд/мин; повышенное число лейкоцитов в клиническом анализе крови — более $12,0 \times 10^9/\text{л}$ и С-реактивного белка — более 10 мг/л.

Клинические рекомендации Японского общества акушерства и гинекологии (JSOG) и Японской ассоциации акушеров и гинекологов (JAOG) [5] ориентированы преимущественно на критерии, предложенные Lencki S.G. [15], но в несколько иной интерпретации: лихорадки ($> 38,0$ °С) и более одного из следующих клинических признаков: тахикардия у матери (> 100 уд/мин), лейкоцитоз у матери (количество лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$), болезненность матки или зловонные выделения из влагалища плюс повышенный уровень цитокинов сыворотки крови матери и пуповины плода.

Субклинический или гистологический ХА протекает бессимптомно и определяется воспалением хориона, амниона и плаценты, что встречается намного чаще, чем клинический ХА [3]. Воспаление хориоамниона (гистологический хориоамнионит) и пуповины (фунизит) являются проявлениями иммунных реакций матери и плода при развитии внутриамниотической инфекции [4, 13]. Гистологические и микробиологические доказательства воспаления или инфекции не всегда могут сопровождать друг друга. Клинические признаки у матери также могут отсутствовать. Лечение антибиотиками и трудности выращивания привередливых микроорганизмов могут привести к отрицательным культурам, даже при наличии гистологических свидетельств воспаления плаценты или развернутой клинической картины ХА [4]. Следовательно, морфологическое исследование плаценты имеет важное значение для постановки точного диагноза.

Важность правильной интерпретации данных и постановки диагноза влияет на дальнейшую тактику ведения пациенток с ХА, вопросы родоразрешения, а самое главное, последующего ведения новорожденных с оценкой рисков реализации сеп-

Таблица 1. Клиническая классификация Triple I
Table 1. Clinical classification of Triple I

Терминология	Особенности и комментарии
Изолированная материнская лихорадка (задокументированная) / Isolated maternal fever («documented» fever)	Материнская оральная температура ≥ 39 °С или выше в одном измерении. Если Т 38–39 °С, повторить измерение через 30 мин, если повторно выше 38 °С
Подозрение на Triple I (Suspected Triple I)	Лихорадка без четких симптомов + следующее: Тахикардия у плода (выше 160 за 10 мин и дольше, исключая акцелерации, децелерации и периоды повышенной вариабельности). Лейкоциты более $15 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие кортикостероидов. Гнойные выделения из цервикального канала
Подтвержденный Triple I (Confirmed Triple I)	Все перечисленное + один из критериев: Выявление при амниоцентезе Gr+ культуры. Низкий уровень глюкозы или положительные посевы АЖ. В плаценте выявлены признаки инфекции (хориоамнионит + фунизит)



тических осложнений и необходимостью антибактериальной терапии. Так, рекомендации группы экспертов Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD) по ведению новорожденных основаны на предложенной материнской классификации Triple I: «несоответствие критериям лихорадки», «изолированная лихорадка», «подозрение на Triple I» или «подтвержденный Triple I», сроке гестации при родах и клиническом состоянии новорожденного [2]. Для детей, рожденных на сроке гестации ≥ 34 недель, комитет рекомендует постановку диагноза «сепсис» и эмпирическую антибиотикотерапию при каких-либо изменениях в состоянии новорожденных, рожденных от матерей с изолированной лихорадкой или подозрением на Triple I, а также для всех новорожденных от матерей с подтвержденным Triple I [2]. И наоборот, Комитет по плоду и новорожденным (Committee on the Fetus and Newborn American Academy of Pediatrics, COFN) рекомендует оценку состояния новорожденного, посев крови и эмпирическую терапию при лихорадке у матери без других клинических признаков ХА [20]. Благодаря этим рекомендациям риск раннего неонатального сепсиса при ХА при интранатальном использовании антибиотиков был значительно снижен до 0,14–0,7%. Однако столь жесткие критерии раннего неонатального сепсиса подвергают здоровых младенцев повторным лабораторным анализам и системной антибактериальной терапии. COFN предложил использовать Kaiser Permanente EOS calculator, основанный на факторах риска и осмотре новорожденного [21], благодаря которому на 66% снижалась потребность в проведении посевов крови новорожденных и на 48% снижалась частота антибактериальной терапии [22]. Калькулятор был построен на 350 случаях культурально подтвержденного раннего неонатального сепсиса среди 608 новорожденных в сроке более 34 недель гестации. В калькулятор были включены максимальная температура у матери в родах, гестационный срок, продолжительность безводного периода, присутствие в-гемолитического стрептококка и наличие и продолжительность антибактериальной терапии [21]. В США 25% учреждений родовспоможения используют данный калькулятор для определения тактики ведения новорожденных. Базовый риск для всех новорожденных в сроке более 34 недель составил 0,5/1000 живорождений, у младенцев, рожденных от матерей с ХА может быть намного выше. По результатам расчета калькулятора рекомендации подразделяются на 5 категорий:

- посев крови и эмпирические антибиотики;
- посев крови и контроль за жизненно-важными показателями каждые 4 ч;
- строго рассмотреть вопрос об антибиотиках;
- контроль жизненно-важных показателей каждые 4 ч;
- только наблюдение.

В литературе существует также понятие «синдром воспалительного ответа плода» (The fetal inflammatory response syndrome FIRS) — это состояние, характеризующееся системной активацией иммунной системы плода. Синдром воспалительного ответа плода изначально определялся как повышение концентрации ИЛ-6 в плазме плода при преждевременных родах и ПРПО [17]. Частота синдрома воспалительного ответа плода напрямую зависит от длительности безводного периода. Длительным безводным периодом при ПРПО считают продолжительность от момента излития око-

лоплодных вод до начала родов более 24 ч; при этом увеличивается частота неонатального сепсиса в 2–10 раза из-за восходящего инфицирования полости матки, и этот риск увеличивается в 4 раза, когда ПРПО сопровождается ХА [23].

Частота выявления гистологического ХА увеличивается до 50% при ПРПО при недоношенной беременности [24, 25] и обратно пропорциональна сроку гестации. Гистологический ХА чаще всего ассоциируется с внутриутробной бактериальной инфекцией и сочетается с инфильтрацией пуповины (фунизитом). Считается, что плодовый синдром воспалительного ответа, как результат инфекции и увеличения цитокинов, активирует воспалительный ответ, который ведет, в зависимости от срока гестации, к васкулиту у плода, врожденным аномалиям, гибели и водянке плода, самопроизвольному аборту, преждевременным родам или ПРПО. Было высказано предположение, что ХА отрицательно влияет на исход новорожденных за счет увеличения риска бронхолегочной дисплазии, некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, открытого артериального протока, неонатального сепсиса и нарушения развития нервной системы плода. Гистологическая диагностика ХА является золотым стандартом внутриматочной инфекции, однако этот метод доступен только после родов, а согласно данным На Х. (2019), только 5–10% ГХА проявляются клинически [26].

Соответственно, необходим поиск более адекватных в прогностическом плане маркеров раннего неонатального сепсиса еще на антенатальном этапе.

Особенности клинической картины и лабораторной диагностики

Одним из методов диагностики ИАИ при трансабдоминальном амниоцентезе, помимо определения микробных культур в амниотической жидкости, является исследование маркеров воспаления. Разные авторы показали более высокие уровни ИЛ-6 в околоплодных водах у женщин с самопроизвольными родами при беременности менее 34 недель [12] и более высокий уровень ИЛ-6 в пуповинной крови у недоношенных, по сравнению с доношенными новорожденными, при выявлении микробной инвазии амниотической полости [14].

В исследование Маки У. (2022) были включены пациентки в сроке гестации 22–33 недели с ПРПО и те, кому выполнялся трансабдоминальный амниоцентез с целью выявления интраамниотической инфекции. Интраамниотическая инфекция определялась по наличию положительной микробной культуры АЖ, включая генитальные микоплазмы, и положительных маркеров воспаления. В качестве маркера воспаления при амниоцентезе использовался уровень ИЛ-6 (более 2600 пг/л), низкий уровень глюкозы (< 15 мг/дл) и высокое количество лейкоцитов при окрашивании по Грамму (> 2 /в поле зрения микроскопа). Беременных с положительной микробной культурой и признаками воспаления было только 13,1%, у остальных 86,9% интраамниотической инфекции не выявлено. Исследование заболеваемости клиническим ХА у пациенток в группах без интраамниотической инфекцией, опираясь на критерии Gibbs R.S., Lencki S.G., и подозрение на Triple I соответственно: 1 из 86 (1,2%), 1 из 86 (1,2%), 0 из 86 (0%), тогда как в группе с интраамниотической инфекцией — 2 из 13 (15,4%), 2 из 13 (15,4%), 2 из 13 (15,4%). Статистически значимой разницы по всем трем критериям не было, их специфичность варьировала от

98,8 до 100%, а чувствительность была крайне низкой — 15,4%. Это исследование показало, что три общепринятых критерия клинического ХА не могут быть использованы для исключения интрамниотической инфекции. Только у 15% беременных с интрамниотическим воспалением разовьется клиника ХА, следовательно, критерии Gibbs R.S., Lencki S.G. и подозрение на Triple I не пригодны для скрининга интраамниотической инфекции [1].

Лихорадка является одним из наиболее значимых симптомов ХА и служит показанием для назначения антибактериальной терапии, однако лихорадка может быть вызвана и другими факторами: инфекции других органов, дегидратация, эпидуральная анестезия и перегревание за счет высокой температуры окружающей среды. С другой стороны, местные воспалительные реакции индуцируют выработку цитокинов и хемокинов, приводя к преждевременным родам и ПРПО, являясь первичными признаками ИАИ [1, 3]. В 2015 г. группа экспертов Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), Общество медицины матери и плода (SMFM), Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) и Американская академия педиатрии (AAP) согласились с тем, что изолированная материнская лихорадка не должна привести к диагнозу интраамниотической инфекции (или ХА) и антибиотикотерапии [4, 27]. Тахикардия у матери может быть связана с физиологической реакцией на боль, с гипертермией на применение эпидуральной анестезии и применением некоторых препаратов (например, в-адреномиметики). Лейкоцитоз также может быть физиологическим во время родов или реакцией на введение кортикостероидов, а также результатом инфекций другого происхождения, которые, в свою очередь, могут стать причиной фетальной тахикардии. Боль в животе в сочетании с тонусом матки наблюдается при внематочной локализации очага инфекции: пиелонефрите, гриппе, аппендиците, пневмонии, COVID-19 инфекции. Иногда дополнительные симптомы (кашель, чихание) позволяют дифференцировать внутриматочную инфекцию от воспалительного процесса другой локализации, иногда эти симптомы отсутствуют. В руководстве Общества акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG) от 2019 г. в качестве критериев ХА перечислены общее недомогание и снижение движения плода [28], которые абсолютно неспецифичны.

В литературе представлены данные о частоте выявления различных симптомов ИАИ: лихорадка в 100%, материнский лейкоцитоз — 70–90%, тахикардия у матери — 50–80%, тахикардия у плода — 40–70%, болезненность матки — 4–25%, бактериемия у новорожденного в 5–10% (чаще при выявлении β -гемолитического стрептококка — 18% и кишечной палочки — 15%), нет информации о частоте гнойных выделений, хотя этот критерий один из основных по всем классификациям, но возникающий на поздних стадиях воспалительного процесса [3, 11].

Согласно заключению Holger Maul [11], определение СРБ дорого и не имеет смысла, по сравнению с количеством лейкоцитов. Метаанализ van de Laar R. [29, 30] показал, что, как предиктор неонатального сепсиса и гистологический ХА, СРБ неинформативен. Результаты исследований были очень разнородны с большим разбросом значений, а также чувствительности и специфичности [11, 29–31]. Так, в исследовании Musilova I. при точке разделения

17 мг/л для СРБ чувствительность составляет 47%, а специфичность — 96% [31]. В другом исследовании точкой разделения взято значение 20 мг/л при сопоставимых показателях чувствительности и специфичности [29]. Таким образом, материнский СРБ может быть только вспомогательным параметром и не является подходящим параметром для диагностики ИАИ, и тем более решения вопроса о досрочном родоразрешении, поэтому может быть рекомендован только в исключительных случаях [29].

Существует слабая корреляция между клиническим состоянием матери, изменением ее лабораторных показателей и выраженностью воспалительного процесса. Наличие признаков тяжелой инфекции вовсе не значит, что будет затронут плод, и возможно выздоровление беременной без какого-либо на него влияния. И наоборот, при отсутствии проявлений воспалительного процесса у матери у плода может быть выявлен фатальный инфекционный процесс вплоть до внутриутробной гибели плода или развития раннего неонатального сепсиса [11, 29–31].

Используемые клинические признаки и лабораторные данные обладают низкой прогностической эффективностью, могут отсутствовать вовсе или проявляться уже поздно, соответственно, нереальны для диагностики острого ХА на антенатальном этапе.

Биомаркеры интраамниального воспаления

Для достоверного прогнозирования раннего неонатального сепсиса необходимы объективные биомаркеры. Они доступны для диагностики быстрее, но в основном имеют низкие прогностические значения для прогноза положительной культуры, а тем более для прогноза неонатального сепсиса.

С начала 1990-х гг. проведено множество исследований цитокинов и хемокинов, а именно ИЛ-6 и TNF α , при преждевременных родах с целью выявления связи с внутриамниальной инфекцией [32].

Антенатальные маркеры, как правило, ассоциированы с гестационным возрастом и клиническими проявлениями, и главная цель их определения состоит в принятии решения о времени и методе родоразрешения. У женщин, находящихся в активной фазе родов, они не так актуальны, как у женщин, например, с клиникой угрожающих преждевременных родов для оценки возможности и необходимости применения токолиза, профилактики СДР-плода, выполнения вмешательств, направленных на коррекцию ИЦН.

В 1980-е гг. с целью определения ИАИ проводился подсчет количества лейкоцитов в АЖ — более 50 клеток/мм³, он используется и по сей день, однако в классификации Triple I — более 30 клеток/мм³ [33].

Наиболее исследованным и чувствительным маркером внутриутробной инфекции является ИЛ-6. Общепринятыми границами для ИЛ-6 в АЖ, полученной путем амниоцентеза, считаются: менее 2600 пг/мл — интраамниотическое воспаление отсутствует, 2600–11 200 пг/мл — интраамниотическое воспаление средней степени, более 11 200 пг/мл — тяжелое интраамниотическое воспаление [34, 35]. Так, в исследовании Leanos-Miranda A. [36] уровень ИЛ-6, соответствующий тяжелой степени ХА, ассоциирован в 66% с гистологическим ХА. Во всех случаях роды были преждевременными, сепсис новорожденных — 65%, перинатальная смертность — 48,8% (исследование проводилось у пациенток с признаками угрозы преждевременных



родов и целым плодным пузырем), при этом частота положительных культур составила всего лишь 1,2%, что авторы поясняют несовершенством культуральных методов исследования. И действительно, при ПЦР-диагностике частота идентификации микроорганизмов в АЖ составляет 8,5–55% [37, 38].

Однако и для уровня ИЛ-6 текущие данные остаются противоречивыми. Последний обзор Cochrane [39] показал, что использование анализа АЖ для исключения Triple I у женщин с ПРПО имеет низкое качество доказательств. С другой стороны, перед коррекцией ИЦН ряд руководств рекомендует выполнять определение ИЛ-6 в АЖ при амниоцентезе в плане прогноза ИАИ [40, 41].

В исследовании Valciuniene G. [42] предлагают неинвазивный сбор АЖ и высокую прогностическую значимость гистологического ХА по следующим маркерам: ИЛ-6 (чувствительность 88%, специфичность 70% при точке разделения 1389,82 пг/мл), ММП-8 (чувствительность 83%, специфичность 81% при точке разделения 124,5 пг/мл) и TNFa (чувствительность 86%, специфичность 85% при точке разделения 24,5 пг/мл) при гистологическом ХА при ПРПО в сроке 24–34 недели. В свою очередь, Kacerovsky M. (2018) дает пороговое значение ИЛ-6 в вагинальных выделениях — 2500 пг/мл [43]. Согласно результатам исследования Maul H. (2021), уровень ИЛ-6 из заднего свода или шейки матки является наиболее проспективным биомаркером ИАИ, однако нуждающимся еще в проведении исследования высокой степени доказательности [11].

По результатам исследования Chaemsaitong P. с соавт. [44], при амниоцентезе в качестве порога для ИЛ-6 определили 745 пг/мл (чувствительность 93% и специфичность 91% методом ROC test (Milenia Quick Line® IL-6; Milenia Biotec, Bad Nauheim, Germany)), итогом диагностических возможностей стало создание прикроватного теста на ИЛ-6, в котором точкой отсечения является 745 пг/мл для диагностики ИАИ.

Матриксным металлопротеиназам придается очень значимая роль в развитии ПРПО как при доношенной, так и недоношенной беременности. Еще одним маркером диагностики ИАИ является ММП-8. Женщины с ХА имели более высокие концентрации вагинальной жидкости ММП-8, чем женщины без этого осложнения. Было определено, что значение отсечения 172,53 нг/мл имело особенно хорошую диагностическую ценность [42]. Для АЖ концентрации ММП-8 выше 23 нг/мл тесно связаны с ИАИ [45] и, согласно данным авторов, имеют лучшую прогностическую ценность, чем ИЛ-6 [42]. По данным других авторов [46], ММП-8 больше 10 нг/мл уже является показателем ИАИ. Однако Holmström E. не выявил различий в уровне ММП-8 у пациенток с ПРПО при недоношенной беременности в зависимости от наличия микробной инвазии. Анализ АЖ с прикроватным тестом на ММП-8 (Yoop's MMP-8 Check®) [33] может позволить быстро идентифицировать пациента с риском инфицирования и снизить потребность в назначении антибиотиков новорожденным [10]. По данным авторов, этот тест обладает 100-процентной специфичностью и чувствительностью для диагностики системной воспалительной реакции плода, чувствительностью 82,4% и специфичностью 90% в диагностике ИАИ.

Касаемо уровня глюкозы в АЖ так же нет единого мнения. По данным одних авторов [47], для ВУИ характерен уровень глюкозы < 0,27 ммоль/л либо снижение относительно нормы в 2 раза, при

уровне глюкозы > 0,5 ммоль/л ИАИ можно исключить [47], однако другие авторы свидетельствуют о низкой специфичности данного показателя [48]. Так, согласно другому исследованию, высокий уровень глюкозы свидетельствует в пользу ИАИ и ХА и более чувствителен, чем бактериологическое исследование АЖ [49]. На данный момент одним из критериев Triple I является уровень глюкозы при амниоцентезе ниже 14 мг/дл и является подтверждением ИАИ [11].

По-прежнему нет единого мнения, насколько гистологический ХА коррелирует с увеличением перинатальной заболеваемости и смертности [8, 50, 51], хотя, конечно же, он является золотым стандартом и финальной точкой в постановке диагноза ХА.

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день можно успешно заменить понятие ХА на новую классификацию Triple I, предложенную группой экспертов Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), которая позволит разделить пациенток на три класса: изолированная материнская лихорадка, подозрение на инфицирование / воспаление, подтвержденное инфицирование и воспаление. Выявление положительных посевов культур в АЖ у беременных — это показание к антибактериальной терапии, за счет которой появляется возможность пролонгировать недоношенную беременность на больший срок [51]. Однако отсутствие микроорганизмов при бактериологическом исследовании АЖ не означает отсутствие риска клинического ХА.

Также следует учитывать, что микробиологические посевы не эффективны в плане выявления возбудителя ХА, так как результат, взятый в родах, запаздывает на несколько дней и напрямую зависит от сред культивирования (максимальный рост наблюдается, как правило, наиболее распространенных и наименее привередливых к средам бактерий). Для адекватного прогнозирования септических осложнений у новорожденных необходимо использовать современные прикроватные тесты амниотической жидкости на ИЛ-6 и ММП-8, а определение уровня СРБ и количества лейкоцитов в крови и АЖ обладают низкой специфичностью и могут быть использованы только в качестве дополнительных критериев [45, 51]. Данная проблема требует дальнейшего изучения для оптимизации исходов для матери и новорожденного.

Каганова М.А.

<http://orcid.org/0000-0001-5879-418x>

Спиридонова Н.В.

<http://orcid.org/0000-0003-3928-3784>

Литература

1. Maki Y., Furukawa S., Nakayama T. et al. Clinical chorioamnionitis criteria are not sufficient for predicting intra-amniotic infection // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* — 2022, Jan. — Vol. 35 (1). — P. 52–57. DOI: 10.1080/14767058.2020.1711725
2. Chaemsaitong P., Romero R., Korzeniewski S.J. et al. A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* — 2016. — Vol. 29 (3). — P. 349–359.
3. Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y. et al. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis // *Pediatr. Neonatol.* — 2018. — Vol. 59 (3). — P. 231–237. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001
4. Maki Y., Furukawa S., Kodama Y. et al. Amniocentesis for threatened preterm labor with intact membranes and the impact on adverse outcome in infants born at 22 to 28 weeks of gestation // *Early Hum Dev.* — 2015. — Vol. 91 (5). — P. 333–337.

5. Minakami H., Maeda T., Fujii T. et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2014. — Vol. 40 (6). — P. 1469-1499.
6. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 71 (4). — P. 330-358.
7. Di Giulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid // *Semin Fetal. Neonat. Med.* — 2012. — Vol. 17 (1). — P. 2-11.
8. Romero R., Chaemsaitong P., Docheva N. et al. Clinical chorioamnionitis at term VI: Acute chorioamnionitis and funisitis according to the presence or absence of microorganisms and inflammation in the amniotic cavity // *J. Perinat. Med.* — 2016. — Vol. 44. — P. 33-51.
9. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 72. — P. 458-474.
10. Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P. et al. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory Responses // *Nogyogyaszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle.* — 2018. — Vol. 20 (3). — P. 103-112.
11. Maul H., Kunze M., Berger R. Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht? [Current approach in preterm prelabor rupture of membranes: new definitions? Is CRP determination useful? Are alternatives in sight?] // *Gynakologe.* — 2021. — Vol. 54 (3). — P. 186-194. German. DOI: 10.1007/s00129-021-04750-3
12. Gibbs R.S., Blanco J.D., St. Clair P.J. et al. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term // *J. Infect. Dis.* — 1982. — Vol. 145 (1). — P. 1-8.
13. Преждевременные роды: клинические рекомендации / разработчик клин. рекомендаций Российское общество акушеров-гинекологов. Утверждены 2020 г. — URL: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (дата обращения: 23.03.2022).
14. Tita A.T.N., Andrews W.W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis // *Clin. Perinatol.* — 2010. — Vol. 37 (2). — P. 339-354.
15. Lencki S.G., Maciulla M.B., Eglinton G.S. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. Vol. 170 (5). — P. 1345-1351.
16. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит): клинические рекомендации / разработчик клин. рекомендаций Российское общество акушеров-гинекологов. Утверждены 2021 г. — URL: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (дата обращения: 23.03.2022)
17. Coleman C., Carola D.L., Sloane A.J. et al. A comparison of Triple I classification with neonatal early-onset sepsis calculator recommendations in neonates born to mothers with clinical chorioamnionitis // *Journal of Perinatology.* — 2020. — Vol. 40 (9). — P. 1308-1314. DOI: 10.1038/s41372-020-0727-9
18. Higgins R.D., Saade G., Polin R.A. et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop // *Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 127 (3). — P. 426-436.
19. Беженарь В.Ф., Шапкайц В.А., Добровольская И.А. и др. Клинические особенности и критерии диагностики хориоамнионита на современном этапе // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* — 2018. — Т. 8, № 6. — С. 804-811.
20. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E. Committee on fetus and newborn and committee on infectious diseases Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis // *Pediatrics.* — 2018. — Vol. 142 (6). — e20182894. DOI: 10.1542/peds.2018-2894
21. Ayrapetyan M., Carola D., Lakshminrusimha S. et al. Infants born to mothers with clinical chorioamnionitis: a cross-sectional survey on the use of early-onset sepsis risk calculator and prolonged use of antibiotics // *Am. J. Perinatol.* — 2019. — Vol. 36. — P. 428-433.
22. Pettinger K.J., Mayers K., McKechnie L. et al. Sensitivity of the Kaiser Permanente early-onset sepsis calculator: A systematic review and meta-analysis // *E Clinical Medicine.* — 2019. — Vol. 19. — P. 100227. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.11.020
23. Edwards M.S. Postnatal bacterial infections. In: Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C. eds. *Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine disease of the fetus and infant.* — 8th ed. — Vol. 2. — Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. — P. 791-804.
24. Smulian J.C., Shen-Schwarz S., Vintzileos A.M. et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. (6). — P. 1000-1005. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00416-0
25. Steel J.H., O'donoghue K., Kennea N.L. et al. Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence in situ hybridization // *Placenta.* — 2005. — Vol. 26 (8-9). — P. 672-677. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.10.003
26. Ha X., Du H., Cao Y. et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* — 2019. — Vol. 31. — P. 1-9.
27. Aguin E., Aguin T., Cordoba M. et al. Amniotic fluid inflammation with negative culture and outcome after cervical cerclage // *J. Matern. Fetal. Med.* — 2012. — Vol. 25 (10). — P. 1990-1994.
28. Thomson A.J.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73 // *BJOG.* — 2019. — Vol. 126 (9). — P. e152-e166. DOI: 10.1111/1471-0528.15803
29. van de Laar R., van der Ham D.P., Oei S.G. et al. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2009. — Vol. 147 (2). — P. 124-129.
30. Trochez-Martinez R.D., Smith P., Lamont R.F. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: asystematic review // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114 (7). — P. 796-801.
31. Musilova I., Kacerovsky M., Stepan M. et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12 (8). — P. e0182731. DOI: 10.1371/journal.pone.0182731
32. Romero R., Sepulveda W., Kenney J.S. et al. Interleukin 6 determination in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity // *Ciba Found Symp.* — 1992. — Vol. 167. — P. 205-220. DOI: 10.1002/9780470514269.ch13
33. Chaiyasit N., Romero R., Chaemsaitong P. et al. Clinical chorioamnionitis at term VIII: a rapid MMP-8 test for the identification of intra-amniotic inflammation // *J. Perinat. Med.* — 2017. — Vol. 45 (5). — P. 539-550. DOI: 10.1515/jpm-2016-0344
34. Combs C.A., Gravett M., Garite T.J. et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 210 (2). — P. 125e1-125e15.
35. Romero R., Yoon B.H., Mazor M. et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169 (4). — P. 805-816.
36. Leañós-Miranda A., Nolasco-Leañós A.G., Carrillo-Juárez R.I. et al. Interleukin-6 in Amniotic Fluid: A Reliable Marker for Adverse Outcomes in Women in Preterm Labor and Intact Membranes // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2021. — Vol. 48 (4). — P. 313-320. DOI: 10.1159/000514898
37. Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Медведчикова-Ардия Л.К. и др. Микробиологическая и биохимическая характеристика амниотической жидкости при доношенной беременности, осложнившейся преждевременным излитием околоплодных вод // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2021. — № 20 (6). — С. 56-64. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-56-64
38. Combs C.A., Garite T.J., Lapidus J.A. et al. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 212 (4). — P. 482.e1-482.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.007
39. Sharp G.C., Stock S.J., Norman J.E. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 10. — CD010209.
40. Lisonkova S., Sabr Y., Joseph K.S. Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2014. — Vol. 36 (2). — P. 116-122. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30656-3
41. Истимико-цервикальная недостаточность клинические рекомендации / разработчик клин. рекомендаций Российское общество акушеров-гинекологов. Утверждены 2021 г. — URL: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (дата обращения: 23.03.2022).
42. Balciuniene G., Gulbiniene V., Dumalakiene I. et al. Prognostic Markers for Chorioamnionitis: IL-6, TNF- α , and MMP-8 in Vaginally Obtained Amniotic Fluid // *J. Clin. Med.* — 2021. — Vol. 10 (5). — 1136. DOI: 10.3390/jcm10051136
43. Kacerovsky M., Musilova I., Bestvina T. et al. Preterm Prelabour Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Point-of-Care Test of Vaginal Fluid Interleukin-6 Concentrations for a Noninvasive Detection of Intra-Amniotic Inflammation // *Fetal Diagn. Ther.* — 2018. — Vol. 43 (3). — P. 175-183. DOI: 10.1159/000477617
44. Chaemsaitong P., Romero R., Docheva N. et al. Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes //



J. Matern. Fetal. Neonatal Med. — 2018. — Vol. 31 (2). — P. 228–244. DOI: 10.1080/14767058.2017.1281904

45. Chaemsaitong P., Romero R., Korzeniewski S.J. et al. A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. — 2016. — Vol. 29 (3). — P. 349–359. DOI: 10.3109/14767058.2015.1006620

46. Pugni L., Pietrasanta C., Acaia B. et al. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: A clinical overview // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. — 2016. — Vol. 29. — P. 1525–1529.

47. Артеменко В.В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. — 2013. — Т. 81, № 5. — С. 87–97.

48. Кузьмин В.Н., Харченко Э.И. Дифференцированный подход

к антибактериальной терапии при преждевременном разрыве околоплодных оболочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — Т. 16, № 5. — С. 78–81. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-5-78-81

49. Ocheke N., Ocheke I.E., Agaba P.A. et al. Maternal and Neonatal Outcomes of Histological Chorioamnionitis // J. West. Afr. Coll Surg. — 2016. — Vol. 6. — P. 1–14.

50. Yoon B.H., Romero R., Park J.Y., et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intraamniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2019. — Vol. 221 (2). — P. 142.e1–142.e22.

51. Holmström E., Myntti T., Sorsa, E. et al. Cervical and Amniotic Fluid Matrix Metalloproteinase-8 and Interleukin-6 Concentrations in Preterm Pregnancies with or without Preterm Premature Rupture of Membranes // Fetal Diagn. Ther. — 2019. — Vol. 46. — P. 103–110.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ИССЛЕДОВАТЕЛИ ДОКАЗАЛИ: ОЖИРЕНИЕ РАЗРУШАЕТ ГОЛОВНОЙ МОЗГ



Как отмечает ТАСС, неврологи из Университета Сан-Паулу установили, что на фоне ожирения у подростков наблюдаются серьезные повреждения и воспалительные процессы в структуре двух отделов головного мозга. В отчете специалистов говорится: "Мы показали, что эти структурные изменения и связанные с ними воспалительные процессы сопровождалось аналогичными сдвигами в концентрации инсулина и лептина – гормонов, важных для обмена веществ и регулирования аппетита. В будущем мы планируем повторить подобные замеры на подростках, которые прошли курс лечения от ожирения, для оценки того, обратимы ли эти изменения".

Ученые проводили МРТ-сканирование мозга подростков и анализ их крови. Сканирование позволило отследить потоки крови и прочих жидкостей в мозолистом теле и подглазничными бороздами. Выяснилось: при ожирении эти потоки были слабее обычного. При этом ослабление активности в мозге коррелировало с повышением концентрации TNF-альфа и интерлейкина-6. Эти соединения связывались с развитием воспаления.

По словам ученых, две зоны мозга, которые привлекли внимание, отвечают за самоконтроль, обработку эмоций и регулирование аппетита. Параллельно эксперты выявили изменения в концентрации лептина и инсулина – гормонов, отвечающих за обменные процессы и чувство голода.

Источник: meddaily.ru

УДК 616.12-007

**В.В. БЛИНОВА, Т.М. БОГДАНОВА, А.С. КАНЬШИНА, Е.В. ЛИТВИНОВА, М.А. ЗАНКИН,
В.А. СЕМЕНОВА, М.С. СИНЬКЕЕВ**

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов

Декстрокардия — аномалия развития сердца

Контактная информация:**Блинова Виктория Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней**Адрес:** 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, **тел.:** +7-906-302-45-94, **e-mail:** blinowa.viky@yandex.ru

Цель исследования — представить обзор литературы по одной из редко встречающихся аномалий развития сердца — декстрокардии.

Материал и методы. Изучены отечественные и зарубежные литературные источники по декстрокардии, особое внимание уделено источникам за последние 10 лет.

Результаты. Представлен обзор медицинской литературы по декстрокардии, в котором рассмотрены классификация данной аномалии развития (эктопии), эпидемиология, исторические аспекты, клиническая картина, особенности инструментального исследования.

Выводы. Под декстрокардией понимают не только аномалию внутригрудного расположения сердца вследствие нарушения процессов эмбриогенеза (декстрверсия и зеркальная декстрокардия), но и смещение нормально развитого сердца в правую половину грудной клетки вследствие экстракардиальных причин (декстروпозиция). Несмотря на низкую распространенность среди населения декстрокардии, а также бессимптомное течение, возможна ее своевременная диагностика уже при проведении физикального исследования, что позволяет на раннем этапе заподозрить данную патологию, тем самым предупредить диагностические ошибки, ускорить постановку верного диагноза.

Ключевые слова: декстрокардия, декстрверсия, декстروпозиция, доплерэхокардиография.

(Для цитирования: Блинова В.В., Богданова Т.М., Каньшина А.С., Литвинова Е.В., Занкин М.А., Семенова В.А., Синькеев М.С. Декстрокардия — аномалия развития сердца. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 28–33)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-28-33

**V.V. BLINOVA, T.M. BOGDANOVA, A.S. KANSHINA, E.V. LITVINOVA, M.A. ZANKIN,
V.A. SEMENOVA, M.S. SINKEEV**

Saratov State Medical University, Saratov

Dextrocardia as a cardiac development abnormality

Contact details:**Blinova V.V.** — PD (medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases**Address:** 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation, 410012, **tel.:** +7-906-302-45-94, **e-mail:** blinowa.viky@yandex.ru

The purpose — to present a literature review on one of the rare heart development abnormalities — dextrocardia.

Material and methods. Russian and foreign literary sources on dextrocardia were studied, special attention was paid to sources over the past 10 years.

Results. A review of the medical literature on dextrocardia is presented, which examines the classification of this developmental abnormality, its epidemiology, historical aspects, clinical picture, and features of instrumental research.

Conclusion. Dextrocardia is understood not only as an abnormality of the heart intra-thoracic location due to an embryogenesis violation (dextroversion and mirror dextrocardia), but also as the displacement of a normally developed heart into the right half of the chest due to extracardial causes (dextroposition). Despite the low prevalence of dextrocardia among the population, as well as an asymptomatic course, it can be diagnosed during a physical examination, which makes it possible to suspect this pathology at an early stage, thereby preventing diagnostic errors and speed up the correct diagnosis.

Key words: dextrocardia, dextroversion, dextroposition, Doppler echocardiography.

(For citation: Blinova V.V., Bogdanova T.M., Kanshina A.S., Litvinova E.V., Zankin M.A., Semenova V.A., Sinkeev M.S. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 28–33)

В настоящее время под врожденным пороком сердца (ВПС) подразумевается анатомическая деформация сердца или крупных сосудов, развивающаяся внутриутробно, вне зависимости от того, когда она была обнаружена, а под аномалией — дефект сердца или крупных сосудов, не вызывающий серьезных нарушений их функций [1]. По сравнению с другими пороками развития у детей ВПС занимают лидирующие позиции (на них приходится 1/3 от всех врожденных пороков) и остаются ведущей причиной их смерти [2]. Ввиду повышения доступности фетальной эхокардиографии возросло количество случаев диагностирования врожденных пороков и аномалий развития сердца у плода, прогнозируется дальнейший рост их распространенности, что связано с совершенствованием диагностических методик, повышением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и улучшением визуализирующих техник [3–5].

Понятие о декстрокардии и классификация

Декстрокардия (*dextrocardia*; лат. *dexter* правый + греч. *kardia* сердце) — аномалия внутригрудного расположения сердца [6, 7]. В настоящее время существует несколько классификаций декстрокардии, которые предусматривает сложные и множественные варианты взаимоотношения отделов сердца между собой, их расположения относительно органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 1). По типу формирования сердца выделяют: правосформированное (венозное предсердие справа), левосформированное (венозное предсердие слева), неопределенно сформированное сердце. По направлению и локализации верхушки сердце может быть праворасположенным (верхушка расположена справа от позвоночника — декстрокардия, декстрроверсия), леворасположенным (верхушка локализуется и направлена влево от позвоночника — синистрокардия), срединнорасположенным. При проведении доплероэхокардиографии используют следующую классификацию декстрокардии:

- декстропозиция (сердце смещено вправо из-за объемного процесса в левой половине грудной клетки или ателектаза правого легкого);
- декстрроверсия (изолированная декстрокардия — правосформированное праворасположенное сердце, возникает из-за отсутствия поворота верхушки влево, часто сочетается с дискордантным предсердно-желудочковым соединением). При декстрроверсии верхушка сердца обращена вправо и образована правым желудочком. Сердце в основном значительно повернуто вправо вокруг продольной оси, но левый желудочек расположен слева от правого желудочка, образующего правый край сердца. Сердце обращено своей верхушкой вправо, причем его продольная ось проходит сзади слева вниз кпереди вправо. Предсердия и желудочки бывают при этом нормально расположенными, то есть правое предсердие и правый желудочек находятся справа, левое предсердие и левый желудочек — слева;
- зеркальная декстрокардия (истинная декстрокардия — левосформированное праворасположенное сердце), при которой все структуры сердца зеркально перевернуты по отношению к сагитальной плоскости. При зеркальной декстрокардии сердце располагается преимущественно в правой половине грудной клетки, верхушка сердца направлена вправо, но образована левым (артериальным) же-

лудочком, получающим нормальную кровь, окисленную в легких. Правое (венозное) предсердие, в которое вливается кровь из полых вен, и правый (венозный) желудочек, от которого отходит легочная артерия, располагаются влево от грудины. Левое (артериальное) предсердие, в которое впадают легочные вены, и левый (артериальный) желудочек, от которого отходит аорта, располагаются вправо и образуют правый край и верхушку сердца. Притом правый желудочек располагается перед левым, правое предсердие — влево от грудины, а левое предсердие — сзади, вследствие чего при своем увеличении оно может оттеснить пищевод кзади. Аорта образует дугу, обращенную вправо, пересекает правый бронх и нисходит с правой стороны позвоночника. Сердце и сосуды представляют, таким образом, зеркальное изображение нормального состояния [8].

В зависимости от расположения сердца по отношению к другим органам выделяют следующие варианты декстрокардии:

1. Простая инверсия сердца (*situs solitus*) — сердце располагается в правой половине грудной полости, однако анатомия других органов грудной и брюшной полостей не изменена. Соотношение венозных и артериальных предсердий и желудочков правильное, магистральные сосуды отходят от соответствующих желудочков. Данная аномалия является результатом нарушения нормального эмбриогенеза до 7-й недели эмбрионального развития. Встречается крайне редко.

2. Частичная инверсия внутренних органов — при таком варианте декстрокардии аномально расположены сердце и ряд внутренних органов, чаще вправо перемещены селезенка, печень.

3. Тотальная инверсия внутренних органов (*situs inversus totalis*) — декстрокардия, сопровождающаяся полной инверсией всех внутренних органов грудной клетки и брюшной полости с их «зеркальным» расположением. Редкая аномалия, которая выявляется с частотой 1 случай на 10–20 тыс. населения. Развитие *situs inversus totalis* связан с нарушением нормального эмбриогенеза (в тератогенный терминационный период до 3-й недели эмбрионального развития), проявляющийся неправильным расположением эмбриональных закладок внутренних органов, а также нарушением формирования и пространственного перемещения бульбарно-вентрикулярной петли (рис. 1) [9–11].

Эпидемиология

Среди всех врожденных пороков и аномалий развития сердца декстрокардия встречается у 1,5–5% населения, чаще всего выявляют правосформированное праворасположенное сердце (изолированная декстрокардия), реже — левосформированное праворасположенное сердце («зеркальная декстрокардия»), в 54 и 33% случаев соответственно [12, 13].

Краткий исторический экскурс

Впервые транспозицию внутренних органов у животных заметил Аристотель. Декстрокардию у человека впервые описал в своих записях итальянский врач, анатом и хирург, профессор Падуанского университета Иеронимом Фабрица из Аквапенденте, который в 1606 г. издал результаты своих исследований *De Formato Foetu* [14]. Термин «декстрокардия» появился в 1643 г., применил его

Марко Аурелио Северино при описании у пациента зеркального расположенных внутренних органов [15]. В 1788 г. шотландский врач и патологоанатом Мэтью Бейли описал полное зеркальное отражение органов грудной и брюшной полости.

Этиология и патогенез

Известно, что декстрокардия ассоциируется с мутацией генов *HAND*, *ZIC3Shh*, *ACVR2*, *Pitx2* и выявлен аутосомно-рецессивный тип наследования этой патологии. В основе декстрокардии лежит нарушение процессов эмбриогенеза на ранних стадиях развития плода. Обычно на 1–2 месяце беременности развивающаяся сердечная трубка начинает изгибаться влево, а при наличии мутаций в генах, типичных для декстрокардии, возникает аномальная кривизна сердечной трубки справа. В этом случае последующее образование зародыша нарушается, положение других внутренних органов, чаще всего печени и селезенки, может тоже измениться.

Клиническая картина

Декстрокардия вне зависимости от ее вида протекает бессимптомно, поскольку имеет место только

аномальное расположение сердца и нет расстройства гемодинамики [16]. При декстропозиции сердца можно выявить симптоматику, связанную с причиной возникновения данного состояния (объемный процесс в левой половине грудной клетки или ателектаз правого легкого), что и позволяет заподозрить данную патологию. Выявление декстропозиции и зеркальной декстрокардии, как правило, происходит случайно при прохождении ультразвукового скринингового обследования плода или во взрослом состоянии при плановой диспансеризации, поэтому данная аномалия расположения сердца может быть обнаружена в любом возрасте. Появление клинических симптомов при данных видах декстрокардии возникает чаще всего при наличии других патологий внутренних органов или возникновении патологии сердца, в том числе сложных пороков [17–20]. Неспецифическим признаком декстропозиции и зеркальной декстрокардии может считаться склонность к бронхитам, трахеитам и другим заболеваниям дыхательной системы, что обусловлено частым сочетанием с врожденными аномалиями развития органов дыхания [9].

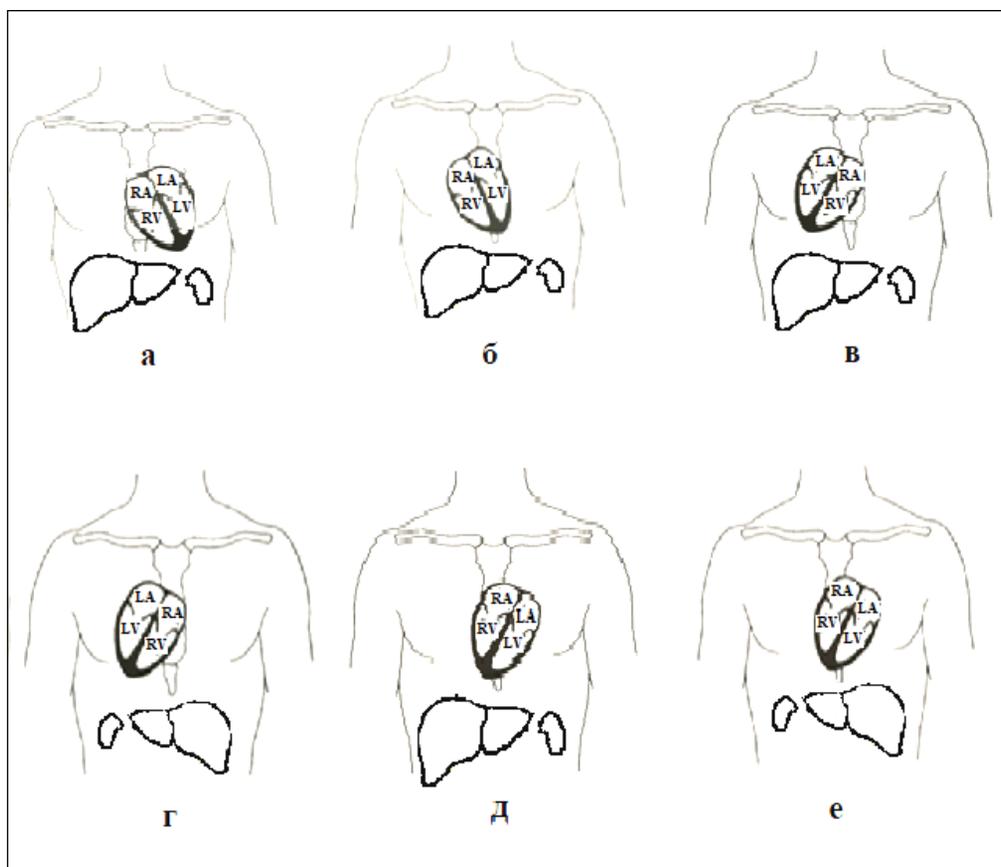


Рисунок 1. Виды декстрокардии в зависимости от расположения сердца к другим органам: а) нормальное расположение сердца и внутренних органов; б) декстропозиция; в) зеркальная декстрокардия с нормальным расположением внутренних органов; г) зеркальная декстрокардия, сопровождающаяся полной инверсией внутренних органов; д) декстропозиция с нормальным расположением внутренних органов; е) декстропозиция, сопровождающаяся полной инверсией внутренних органов (LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек)

Figure 1. Types of dextrocardia depending on the heart's position in relation to other internal organs: a) normal position of heart and other organs; b) dextroposition; c) mirror dextrocardia with normal position of internal organs; d) mirror dextrocardia with total inversion of internal organs; e) dextroversion with normal position of internal organs; f) dextroversion with total inversion of internal organs (LA — left atrium, LV — left ventricle, RA — right atrium, RV — right ventricle)



Диагностическое обследование больных с аномалиями развития сердца включает в себя физикальные методы исследования и проведение дополнительных инструментальных методик (электрокардиографии (ЭКГ), доплерэхокардиографии, рентгенографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии сердца, ангиографии), что позволяет выявить вид эктопии сердца, а также при необходимости характер сопутствующего порока и степень нарушения гемодинамики.

При физикальных методах исследования правильно диагнозу может содействовать главным образом наружный осмотр и пальпация области сердца [9]. При зеркальной декстрокардии верхушечный толчок можно определить при осмотре области сердца и пропальпировать справа от грудины. Его эпицентр отмечается, как правило, в 5 межреберье на 1–2 см кнутри от правой срединно-ключичной линии (то есть зеркальное расположение типичной локализации). Перкуссия сердца в таких случаях оказывается обычно ненадежной. Если исследующий врач знает, что у пациента зеркальная декстрокардия, то применив стандартные методики, с учетом данной аномалии расположения сердца, без затруднений устанавливаются границы относительной и абсолютной сердечной тупости. При условии, что врач не осведомлен о зеркальной декстрокардии, то правильно определить границы сердца не удастся. При зеркальной декстрокардии оптимально использовать аускультацию сердца в 5 точках с учетом зеркального расположения.

Визуально определить и пропальпировать верхушечный толчок у пациентов с декстрроверсией, как правило, затруднительно (обусловлено это его проекцией на грудину), иногда его находят справа у основания мечевидного отростка. Определение границ сердечной тупости претерпевает еще большие трудности при декстрроверсии, чем при зеркальной декстрокардии.

При декстропозиции визуально определить верхушечный толчок также бывает проблематично, пропальпировать его иногда возможно его в 5 межреберье у левого края грудины, если он не проецируется на грудину. Определение левой и верхней границы относительной сердечной тупости, как правило, невозможно, а правая граница относительной сердечной тупости смещена вправо из-за смещения средостения. Аускультативно тоны сердца при декстропозиции часто глухие. Существенный вклад в диагностику декстропозиции сердца вносят физикальные методы исследования органов дыхания, которые помогают заподозрить патологический процесс дыхательной системы, явившийся причиной механического смещения сердца.

При инверсии органов брюшной полости у больных с декстрокардией, печеночная тупость при физикальном исследовании определяется с левой стороны, а селезеночная тупость — с правой.

После сопоставления полученных данных физикального обследования становится возможным представить проведение дальнейшего инструментального обследования с целью верификации порока.

Инструментальная диагностика

Электрокардиологическая картина зеркальной декстрокардии настолько характерна, что приводит непосредственно к диагнозу [9]. При типичном расположении электродов при регистрации ЭКГ у пациентов с зеркальной декстрокардией выявляют

отрицательные зубцы Р в отведениях I и aVL, в отведении aVR все зубцы положительные, в I отведении определяется зеркальное изображение кривой нормально расположенного сердца, отведение aVL напоминает нормальное aVR, признаки II отведения соответствуют признакам нормального III отведения и наоборот. В грудных отведениях вольтаж QRS увеличивается от V1R к V6R и уменьшается от V1 к V6. Электрическая ось сердца при инверсии полостей проходит в направлении слева направо, вместо справа налево.

При обычной записи шести грудных отведений у пациента с декстрокардией электроды располагают следующим образом: в 4 левом межреберье края грудины (V2), в 4 правом межреберье у края грудины (V1), между предшествующим и последующим электродом (V3R), в 5 межреберье по правой срединно-ключичной линии (V4R), в 5 межреберье по правой передней подмышечной линии (V5R), в 5 межреберье по правой средней подмышечной линии (V6R). Таким образом, кривые, снятые указанным способом, представляют картины, наблюдаемые при регистрации грудных отведений с позиции V1–V6 у нормально расположенного сердца. Отведение V2 при инверсии сердца отвечает, таким образом, отведению V1 нормально расположенного сердца, отведение V1 — отведению V2, отведение V3R — отведению V3 и т. д. Если вышеуказанным способом изменить запись грудных отведений, то можно расценить ЭКГ человека с зеркальной декстрокардией так же, как человека с нормально расположенным сердцем (рис. 2).

При декстрроверсии на ЭКГ в I стандартном и в левых грудных отведениях зубец Р — положительный, отмечается увеличение вольтаж комплекса QRS от V6R до V1–2 с последующим снижением к V6 [6, 7]. При декстропозиции на ЭКГ в I стандартном и в левых грудных отведениях зубец Р — положительный, отмечается перегрузка правых отделов сердца (рис. 2).

При рентгенологическом исследовании у пациентов с зеркальной декстрокардией правый контур сердечно-сосудистого силуэта образуют дуги левого желудочка, левого предсердия, легочного ствола и аорты, а левый его контур — дуги правого предсердия и восходящей аорты или же верхней полой вены. Декстрроверсия при рентгенологическом исследовании характеризуется поворотом сердца вокруг продольной оси вправо, при этом верхушка сердца образована правым желудочком, а левый желудочек находится слева от него [6, 7].

Мультиспиральная компьютерная томография является предпочтительным исследованием при постановке диагноза декстрокардии, поскольку позволяет выявить положение сердца, анатомический ход сосудов, а также положение органов грудной и брюшной полостей. Проведение магнитно-резонансной томографию является, как правило, актуальным при сочетании декстрокардии с ВПС [21, 22].

В настоящее время предположить эктопию сердца у плода уже возможно во время проведения первого ультразвукового скринингового обследования (11–13 недель беременности), на основании отклонения сердечной оси, однако наиболее четкое представление о расположении сердца и сопутствующих ВПС даст фетальная эхокардиография [23–25].

При подозрении декстрокардии доплерэхокардиографическое исследование больных начинают не из парастернального, а из субкостального доступа,

а затем уже приспособливают положение датчика к положению сердца и получают позиции, эквивалентные парастернальным и апикальным при нормально расположенном сердце [6].

Сочетание декстрокардии с ВПС

У 90–98% больных с декстрроверсией встречаются ВПС, которые у 96,7% из них носят множественный характер [16], наиболее часто она сочетается с транспозицией магистральных сосудов, дефектами межжелудочковой и/или межпредсердной перегородки, клапанным или подклапанным стенозом легочной артерии, аномальным дренажем легочных вен и др. [26–32]. Также выявлено, что у лиц с тотальной инверсией внутренних органов сочетание с бронхоэктазами и параназальным синуситом встречается гораздо чаще, чем в общем населении, что получило название триады Картагенера. Такое сочетание обусловлено врожденными нарушениями развития в области синусов и бронхов, а также неблагоприятными факторами окружающей среды [9].

Выводы

Декстрокардия — аномалия развития сердца (дистопия), врожденного генеза (декстрроверсия и зеркальная декстрокардия), за исключением декстропозии, вызванной патологией органов дыхания. Поскольку при декстрокардии нет нарушений

гемодинамики, то и отсутствуют клинические проявления. Появление симптоматики обусловлено нарушением гемодинамики при сочетании декстрокардии с другими ВПС или проявлением патологического процесса органов дыхания, способствующего смещению сердца вправо. Знание классификации и причин возникновения декстрокардии, а также особенностей, выявляемых при физикальном исследовании пациента, позволяет на раннем этапе заподозрить данную патологию, тем самым предупредить диагностические ошибки, ускорить постановку верного диагноза и раньше начать при необходимости соответствующее лечение.

Блинова В.В.

<http://orcid.org/0000-0002-2367-736X>

Богданова Т.М.

<http://orcid.org/0000-0002-9203-451X>

Каньшина А.С.

<http://orcid.org/0000-0001-5065-131X>

Литвинова Е.В.

<http://orcid.org/0000-0003-2160-6493>

Занкин М.А.

<http://orcid.org/0000-0002-3273-678X>

Семенова В.А.

<http://orcid.org/0000-0003-2262-3252>

Синькеев М.С.

<http://orcid.org/0000-0003-1691-1397>

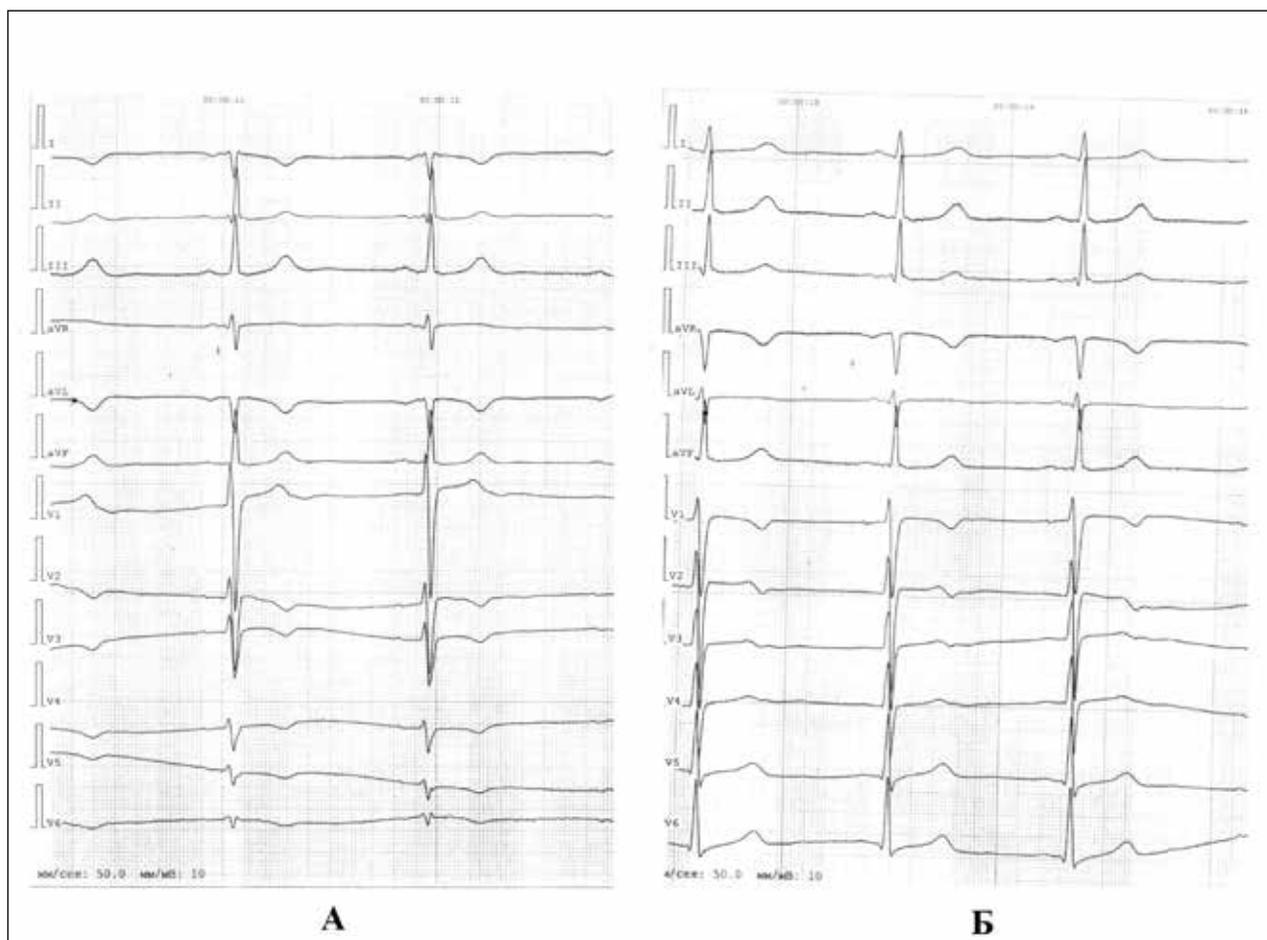


Рисунок 2. А — ЭКГ-картина зеркальной декстрокардии при типичном расположении электродов, Б — ЭКГ-картина зеркальной декстрокардии при зеркальном расположении электродов

Figure 2. A — ECG of mirror dextrocardia with typical position of electrodes, B — ECG of mirror dextrocardia with mirror position of electrodes



Литература

1. Rao P.S. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: part I. // *Indian J Pediatr.* — 2009. — Vol. 76 (1). — P. 57–70. DOI: 10.1007/s12098-009-0030-4
2. Krasuski R.A., Bashore T.M. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant // *Circulation.* — 2016. — Vol. 134 (2). — P. 110–113. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* — 2016. — Vol. 133 (4). — P. 38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
4. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2014. — № 6. — С. 7–11.
5. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность // *Вопросы современной медицины.* — 2017. — № 16 (2). — С. 126–133. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713
6. Фролов А.И., Лизогуб С.В., Зинченко Ю.В. и др. Случай сочетания декстрокардии и синдрома слабости синусового узла. [Электронный ресурс] — URL: http://journal.ukrcardio.org/cardio_archive/2005/1/frolov.htm (дата обращения 20.05.22).
7. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ) / под ред. Б.В. Петровского. — 3-е изд. [Электронный ресурс] — URL: <https://бмэ.орг/index.php/ДЕКСТРОКАРДИЯ> (дата обращения 20.05.22).
8. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография — М.: МЕДпресс информ, 2018. — 2-е изд. — 344 с.
9. Ионаш Вратислав. Частная кардиология / пер. с чеш. изд. Ф.И. Андроника и др. — Прага: Медгиз, 1960. — Т. 1. — 1078 с.
10. Терапевтика человека: руководство для врачей / под ред. Г.И. Лазюка. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 479 с.
11. Мутафьян О.А. Пороки сердца у детей и подростков: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 556 с.
12. Fung T.Y., Chan D.L., Leung T.N. et al. Dextrocardia in pregnancy: 20 years' experience // *J Reprod Med.* — 2006. — Vol. 51 (7). — P. 573–577.
13. Maldjian P.D., Saric M. Approach to dextrocardia in adults: review // *AJR Am J Roentgenol.* — 2007. — Vol. 188 (6). — P. 39–49. DOI: 10.2214/AJR.06.1179
14. Прокопьев Н.Я. Выдающиеся анатомы XV–XVI вв. и их вклад в мировую науку // *Педагогика высшей школы.* — 2015. — № 1 (1). — С. 7–15.
15. Прокопьев Н.Я. Выдающиеся анатомы и их вклад в мировую науку. Ч. 13 / Н.Я. Прокопьев // *Педагогика высшей школы.* — 2018. — № 1 (11). — С. 1–17.
16. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1991. — 350 с.
17. Гайназарова А.С., Ибрагимова Т.М. Клинический случай сочетания декстрокардии и нарушений ритма // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* — 2016. — № 4. — С. 35–37.
18. Капсултанова Д.А., Ахментаева Д.А., Ползик Г.Б. и др. Клинический случай декстрокардии у пациентки с ишемической болезнью сердца // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* — 2017. — № 4. — С. 46–49.
19. Кадырова М.В., Малашенко Е.С., Степанова Ю.А. и др. Инфекционный эндокардит аортального клапана и дефект межпредсердной перегородки у пациента с тотальной инверсией внутренних органов // *Медицинская визуализация.* — 2018. — Т. 22, № 1. — С. 36–46. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-36-46
20. Макальский П.Д., Вицукаев В.В., Завгородний В.Н. и др. Коронарное шунтирование на работающем сердце у больного с декстрокардией при тотальной транспозиции внутренних органов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* — 2019. — № 12 (3). — С. 247–250. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3684.
21. Коков А.Н., Семенов С.Е., Масенко В.Л. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца у детей первых лет жизни // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2013. — № 4. — С. 42–48.
22. Arts T., Delhaas T. Assessment and comparison of left ventricular shear in normal and situs inversus totalis hearts by means of magnetic resonance tagging // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2015. — Vol. 308 (5). — P. 416–423. DOI: 10.1152/ajpheart.00502.2014
23. Масякина А.А., Емельянова И.А., Плотно И.С. Опыт пренатальной диагностики декстрокардий // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2014. — № 6. — С. 71–76.
24. Hernandez-Andrade E., Patwardhan M., Cruz-Lemini M. et al. Early evaluation of the fetal heart // *Fetal Diagnosis and Therapy.* — 2017. — Vol. 42. — P. 161–173. DOI: 10.1159/000477564
25. Charafeddine F., Hachen A., Kibbi N. et al. The first fetal echocardiography experience for prenatal diagnosis of congenital heart disease in Lebanon: successes and challenges // *J Saudi Heart Associations.* — 2019. — Vol. 31. — P. 125–129. DOI: 10.1016/j.jsha.2019.04.001
26. Dilorenzo M., Weinstein S., Shenoy R. Tetralogy of fallot with dextrocardia and situs inversus in a 7-year-old boy // *Tex Heart Inst J.* — 2013. — Vol. 40 (4). — P. 481–483.
27. Talwar S., Rajashekar P., Muthukkumaran S. et al. Tetralogy of fallot, dextrocardia, and situs inversus associated with total anomalous pulmonary venous return // *J Card Surg.* — 2013. — Vol. 28 (5). — P. 587–590.
28. Барашникова И.Ю., Беришвили Д.О., Тагаева А.Э. и др. Аномальное отхождение левой коронарной артерии у пациента с декстрокардией и синдромом гипоплазии левого сердца // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2013. — № 2. — С. 41–44.
29. Черных А.В. Редкий случай зеркального расположения внутренних органов, сочетанный с аномалиями строения гепатобилиарной системы и селезенки // *Фундаментальные исследования.* — 2014. — № 4. — С. 389–392.
30. Лимаренко М.П. Случай из практики сочетания врожденного порока сердца и обратного расположения внутренних органов у подростка // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — № 3. — С. 154.
31. Гусарова Е.О., Шумаков Ю.А. Клинический случай сочетания обратного расположения внутренних органов с корригированной транспозицией магистральных сосудов // *Вестник Челябинской областной больницы.* — 2019. — № 3. — С. 33–39.
32. Марийко В.А., Марийко А.В. Значение декстрокардии в абдоминальной хирургической патологии на примере клинического наблюдения // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2021. — № 3. — С. 20–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-20-23

УДК 616-007.1

М.В. БЕЛОУСОВА¹, М.А. УТКУЗОВА¹, Э.В. ФУТИН²¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Музыкотерапия в комплексной нейрореабилитации детей с расстройством аутистического спектра

Контактная информация:**Белусова Марина Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и наркологии, доцент кафедры детской неврологии**Адрес:** 420012, г. Казань ул. Муштари, д. 11, **тел.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** belousova.marina@mail.ru

В статье обсуждается применение музыки и средств музыкального воздействия в рамках нейрореабилитации детей с нарушениями когнитивного, речевого и эмоционального развития. Приведен обзор результатов современных научных исследований эффективности музыкотерапии в коррекционном процессе у детей с расстройством аутистического спектра (РАС). Музыка широко применяется как элемент сенсорной среды, влияющей на развитие психических функций, и как способ интегративного терапевтического воздействия в рамках активной и пассивной музыкотерапии. Показана эффективность метода для детей разных возрастных групп, а также для родителей и членов их семей. Авторы анализируют собственный опыт применения музыкотерапии в работе с детьми с РАС. Подчеркивается важность сотрудничества психотерапевтов, логопедов, педагогов, музыкальных терапевтов в разработке и реализации вмешательств, направленных на освоение речевых навыков, коммуникации и социальной активности у детей с РАС с использованием ресурсов музыкотерапии.

Ключевые слова: музыка, музыкотерапия, нейрореабилитация, расстройства аутистического спектра (РАС), коммуникация, социализация, навыки.

(Для цитирования: Белоусова М.В., Уткузова М.А., Футин Э.В. Музыкотерапия в комплексной нейрореабилитации детей с расстройством аутистического спектра. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 34–39)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-34-39

M.V. BELOUSOVA¹, M.A. UTKUZOVA¹, E.V. FUTIN²¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Kazan State Medical University, Kazan

Music therapy in the integrated neurorehabilitation of children with autism spectrum disorder

Contact details:**Belousova M.V.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Psychotherapy and Narcology, Associate Professor of the Department of Children's Neurology**Address:** 11 Mushtari St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** belousova.marina@mail.ru

The article discusses the application of music and means of musical influence as part of neurorehabilitation of children with disturbances of cognitive, speech and emotional development. An overview of the results of modern scientific studies of the effectiveness of music therapy in the corrective process in children with autism spectrum disorder (ASD) is presented. Music is widely used as an element of the sensory environment affecting the development of psychical functions and as a means of integrative therapeutic impact within active and passive music therapy. The effectiveness of the method for children of different age groups, as well as for parents and family members, is shown. The authors analyze their own experience of using music therapy in working with children with ASD and emphasize the importance of cooperation between psychotherapists, speech therapists, educators, music therapists for the development and implementation of interventions aimed at mastering speech skills, communication and social activity by children with ASD using music resources.

Key words: music, music therapy, neurorehabilitation, autism spectrum disorders (ASD), communication, socialization, skills.

(For citation: Belousova M.V., Utkuzova M.A., Futin E.V. Music therapy in the integrated neurorehabilitation of children with autism spectrum disorder. Practical medicine. 2022. Vol. 20, №3, P. 34–39)



Современный вектор нейрореабилитации детей с особенностями когнитивного, речевого, эмоционального развития центрирован на коррекцию значимых дефицитарных психических функций в рамках оказания многопрофильной помощи, осуществляемой командой специалистов. Однако не все психоневрологические проблемы могут быть в полной мере устранены, а дефициты нивелированы, поэтому усилия специалистов сконцентрированы на улучшении качества жизни ребенка и его семьи, на обеспечении гармоничного взаимодействия членов семейной системы, а также на оптимизации процесса коммуникации и социальной активности ребенка с особыми образовательными потребностями. Эти направления коррекционной работы особенно значимы для детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) и членов их семей.

По современным статистическим данным, РАС диагностируются у 1 из 160 детей [1]. Будучи отнесенным к группе общих расстройств психологического развития, РАС содержит в своей структуре проявления нарушений социального взаимодействия, нарушения коммуникации и стереотипно повторяющиеся движения, игры, моторные программы, увлечения (в том числе вкусовые предпочтения).

РАС является полиэтиологическим заболеванием, в возникновении которого ведущее значение отведено сочетанию и взаимодействию генетических факторов и факторов среды (к которым отнесены и проблемы перинатального периода) [1–3]. С помощью молекулярно-генетических методов идентифицировано свыше 100 генов, вариативные формы которых связаны с риском РАС. Наиболее изученными из них являются:

- RELN (регион 7q22), кодирующий протеин рилин, ответственный за регуляцию миграции нейронов в процессе онтогенеза и формирования слоев коры;

- MET (регион 7q31–36), кодирующий рецептор тирозинкиназы, участвующий в развитии и деятельности нервной, иммунной и пищеварительной систем;

- SLC6A4 (17 хромосома) — его регион 5-HTTLPR кодирует белок, ответственный за транспорт серотонина;

- OXTR (регион 3q25) кодирует рецептор окситоцина, влияющего на коммуникационную активность;

- PTEN (регион 10q23.3) кодирует белок — активатор сигнального пути mTOR, что приводит к избыточному синтезу нейронов и белка mTOR в синapseх и повышению их активности;

- NLGN4X (регион Xp22.1) и NLGN3 (регион Xp13) кодируют нейролин, необходимый для формирования возбуждающих синапсов;

- NXRN1 и CNTNAP2 кодируют белки, необходимые для работы синапсов;

- SHANK3 кодирует белок, участвующий в формировании дендритного шипа.

Таким образом, одним из факторов патогенеза РАС является нарушение синаптической передачи — вследствие генетических мутаций нарушается выработка белков, обеспечивающих работу синапсов, их пластичность и баланс передачи возбуждающих и тормозящих импульсов. В качестве иных патогенетических механизмов рассматривается повреждающее действие экзогенных факторов, воспаление нервной ткани (иммунная реакция на повреждение / инфекцию /

нарушение функционирования ЦНС), митохондриальные нарушения, аутоиммунные расстройства [2].

Изучая механизмы патогенеза с позиции нейropsихологии, у детей с РАС были выявлены следующие особенности: отсутствие или недостаточное развитие интегративных связей между структурами головного мозга (и вертикальных — корково-подкорковых; и горизонтальных — межполушарных); дисрегуляция процессов возбуждения и торможения, трудности произвольной регуляции поведения и деятельности вследствие дисфункции / незрелости лобных долей; ослабление психических функций, соотнесенных топически с медиальными отделами височных долей и структурами лимбической системы [4]. Именно на эти аспекты патогенеза нацелены векторы медико-коррекционного воздействия при РАС.

Основополагающие и общепризнанные психолого-педагогические и поведенческие подходы в работе с детьми с РАС предусматривают использование в коррекционном процессе специализированных комплексных программ (моделей всестороннего вмешательства), таких как модель Ловааса (АВА-терапия), Денверская модель раннего вмешательства (ESDM — Early Start Denver Model), программа TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children), а также целевых узконаправленных программ, ориентированных на развитие конкретных навыков — коммуникации (PACT — Preschool Autism Communication Trial), DIR / Floortime (Developmental, Individual differences, Relationship-based), социальных и игровых навыков (JASPER — Joint Attention, Symbolic Play, Engagement and Regulation), речевых (PRT — Pivotal Response Training / Teaching / Treatment) [1].

Эффективными методами, применяемыми в работе с детьми с РАС на всех этапах коррекционного процесса, являются приемы сенсорной интеграции, направленные на увеличение объема сенсорной информации и использование сенсорно-ориентированных стратегий в обучении и формировании социальных, коммуникативных и бытовых навыков [2, 4]. И хотя в «Клинических рекомендациях: РАС» от 2020 г. музыкотерапия не перечислена в качестве метода доказанной эффективности и безопасности в работе с РАС, однако музыка и средства музыкального воздействия широко применяются на занятиях с детьми. Музыка используется как элемент сенсорной среды, влияющей на развитие психических функций, и как способ интегративного терапевтического воздействия в рамках активной и пассивной музыкотерапии [5].

Коррекция когнитивного и речевого дефицита, наблюдаемого у детей с РАС, базируется на установлении контакта той степени близости и продуктивности, на которую способен ребенок. По мнению Симашковой Н.В., музыка является ценным ресурсом для выстраивания и удержания контакта с ребенком, имеющим РАС, и для развития его коммуникации в целом [6].

Изучение влияния музыки на эффективность коррекционной работы с детьми с РАС находит отражение в современных научных исследованиях.

Так, Yum et al. (2020) предлагают использовать музыкальную терапию для детей с РАС, в том числе для тех, чьи интеллектуальные способности ниже среднего уровня (IQ < 85), как систематический процесс вмешательства, при котором терапевт

может помочь пациентам развивать свои социальные навыки, используя музыкальный опыт. В качестве мишени терапевтической работы рассматривается формирование навыков социального взаимодействия для последующей интеграции ребенка в социальные системы [7].

Bharathi et al. (2019) считают возможной причиной дезадаптации, нередко возникающей у детей с РАС, специфику их моторной активности, избыток эхопраксий и стереотипно повторяемых двигательных программ («застреланных»), которые ребенок не может отторгнуть самостоятельно. Используя нейропластичность созревающего мозга вместе с сенсомоторным воздействием музыки, авторы предлагают применять музыкальный ритм и различные ритмические рисунки для оптимизации орально-моторной активности, синхронизации, координации и упорядочивания движений [8].

По мнению Kats et al. (2018), эффективность музыкотерапии у детей с нарушениями в развитии, в том числе с тяжелыми когнитивными и речевыми нарушениями, обусловлена возможностью выражать свое психоэмоциональное состояние посредством творчества и получать положительный эмоциональный опыт. Музыкальная терапия опирается на способность музыки управлять эмоциональной сферой, которая анатомически соотносится со структурами лимбической системы, обладающей влиянием не только на корковые поля головного мозга, где рождается рефлексия своих ощущений, понимание своего состояния, но и на весь организм в целом, в том числе на нейроиммунные, пластические и метаболические процессы [9].

Vaiouli et al. (2018), обобщая и анализируя полученные ранее научные сведения о воздействии музыки на развитие речи у детей с РАС, представили обзор, посвященный исследованиям влияния музыки на коммуникацию, освоение речи и языковых средств детьми раннего возраста с РАС. Авторы продемонстрировали эффективность музыкальных терапевтических вмешательств в качестве успешных стратегий развития лингвистических / языковых и коммуникативных (довербальных и вербальных) способностей. Авторами подчеркивается важность сотрудничества музыкальных терапевтов, логопедов и специалистов по речи в разработке и реализации вмешательств, включающих музыку и целевое речевое развитие детей с РАС [10].

Для повышения качества жизни семьи ребенка с РАС, для повышения уверенности в собственной родительской компетентности в осуществлении воспитания и развития ребенка с особыми образовательными потребностями активно разрабатываются специальные программы музыкотерапии, ориентированные на семью (FCMT — Family-Centered Music Therapy). Thompson (2017) в рамках феноменологического исследования долгосрочных перспектив качества жизни семьи после музыкальной терапии приводит результаты наблюдения и опроса семей через 4 года после участия в 16-недельной домашней программе FCMT. Автором были выявлены несколько основных тем, прозвучавших от участниц данной программы в рамках обратной связи. Они отмечали позитивное действие программы за счет повышения уверенности матерей в том, как организовывать досуг ребенка; улучшенное социальное общение детей и качество жизни семьи в целом; новое понимание матерями интересов и сильных сторон личности ребенка; обретение новых возможностей для поддержания интереса ребенка к музыке [11].

Аналогичные данные приводятся в работе Yang (2016), целью которой стало изучение влияния музыки на диаду «родитель-ребенок» в семьях детей раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья. Детско-родительские диады принимали участие в 6-недельной программе домашней музыкальной терапии с повседневным использованием совместной с ребенком музыкальной деятельности. Оценивалась эмоциональная реакция родителей, инициативность ребенка и синхронизация в паре «родитель-ребенок» в процессе музицирования. Программа музыкальной терапии на дому включала шесть еженедельных 40-минутных занятий и пять адаптивных обучающих стратегий (аффект, соответствие / совпадение, взаимность, совместный контроль и непредвиденные обстоятельства). Автор констатирует увеличение положительных физических и вербальных ответов родителей, а также позитивных словесных инициатив детей после проведенного вмешательства; синхронизация в диаде «родитель-ребенок» также значительно улучшилась. Приведенные автором данные подтверждают возможность использования программ музыкальной терапии на дому для облегчения взаимодействия родителей и детей, для инициации общения и совместной игры, для синхронности родителей и детей в контексте эмоционального реагирования [12].

Применение музыкальной терапии у детей с РАС возможно не только в индивидуальном подходе или в рамках семейной системы, но и в образовательных организациях.

По мнению Schmid et al. (2020), выявляемый у детей с РАС дефицит навыков социальной коммуникации затрудняет их адаптацию в среде сверстников. Изучая модель специализированной музыкальной терапии с использованием метода VOICSS, в рамках краткосрочной групповой программы, предусматривающей участие детей в 16 еженедельных сессиях, авторы убедились в ее эффективности в отношении улучшения коммуникации и повышения активности в социальных контактах [13].

Музыкотерапия может с успехом применяться в формате групповых занятий в специализированных открытых классах общеобразовательных школ. Изучая это вопрос, Talavera Jara et al. (2018) обнаружили, что невзирая на очевидные преимущества музыкальной терапии, она мало интегрирована в классы (присутствует всего в 20% специализированных центрах), что связано с низким уровнем знаний учителей в этой области и нехваткой помещений, необходимых для проведения музыкальной терапии [14].

La Gasse (2015) исследовал эффективность музыкальной терапии в рамках группового вмешательства, направленного на развитие социальных навыков у детей с РАС. Автор выбрал приоритетными терапевтическими мишенями социальное поведение и совместное внимание детей в возрасте 6–9 лет. Все дети были распределены случайным образом в группу музыкальной терапии (MTG — Music Therapy Group) или группу социальных навыков без музыки (SSG — Social Skills Group). Программа длилась 5 недель и состояла из десяти 50-минутных групповых занятий, направленных на развитие навыков социального взаимодействия. Результат освоения программы в группе с MTG оказался достоверно выше в отношении совместного внимания со сверстниками и контактности, что позволяет рекомендовать использование групповых вмешательств с помощью музыкальной терапии для улучшения социализации детей с РАС [15].



Chou et al. (2019) изучали эффективность музыкальной терапии в отношении детей с синдромом Ретта, который также относится к группе «Общие расстройства психологического развития (F84)» по МКБ-10. В качестве терапевтических целей были выбраны следующие: 1) сохранение активной коммуникации и моторных навыков ребенка, которым при данном синдроме угрожает ранний регресс; 2) превенция стрессовых расстройств у родителей, ухаживающих за детьми. Музыкальная терапия проводилась 2 раза в неделю по 2 ч, продолжительность программы составила 24 недели. По данным авторов, терапия оказалась эффективной в отношении улучшения социального взаимодействия, навыков коммуникации, восприятия речи и удержания контакта, а также в отношении сохранения моторной активности и произвольных двигательных навыков. Эффективность музыкальной терапии была продемонстрирована и касательно родительского стресса: его проявления уменьшились, снизился риск депрессии, что позволяет рекомендовать использование музыкотерапии в качестве стратегии раннего вмешательства в семьях детей с нарушениями в развитии [16].

В концепции современной музыкотерапии нет четко определенного универсального репертуара, подходящего любому ребенку. Подбор музыки для занятий осуществляется с учетом ее основных характеристик: ритма, тональности, частотности, наличия консонансов / диссонансов, а также с учетом терапевтической цели, эмоционального статуса ребенка с РАС и его слуховых предпочтений. В рамках пассивной музыкотерапии традиционно используются фрагменты произведений классической музыки, исполняемые и в оригинальной обработке, и в переложениях для конкретного инструмента. Конечно, излюбленными композициями являются творения В.А. Моцарта (Маленькая ночная серенада Allegro, Rondo Allegro, Турецкий марш Rondo Alla Turca, Зальцбургская симфония № 1 D-dur Allegro, Фантазия d-moll, концерт № 2 для флейты с оркестром KV 314 Rondo Allegro, симфония № 22 KV 162 C-dur Allegro assai, симфония № 29 A-dur Allegro Con Spirito; симфония № 40 KV 550 g-moll, струнный квинтет № 6 Es-dur KV 614; соната № 12 F-dur 2 часть Adagio K 332). «Вечный солнечный свет в музыке — имя тебе "Моцарт"» — так охарактеризовал А.Г. Рубинштейн это сконденсированное чувство лучезарного света и чистой радости, рождающееся при прослушивании его произведений. Структурируемая, ритмичная, легкая, узнаваемая — она востребована и на индивидуальных занятиях, и при совместном прослушивании. Также используются фрагменты музыки И.С. Баха, Г.Ф. Телемана, Ф. Шуберта, Э. Грига, К. Сен-Санса, К. Дебюсси, С.В. Рахманинова; произведения современных композиторов (А. Пьяццолла, М. Таривердиев, И. Шварц, А. Шнитке и др.). Интерес детей с РАС вызывает «синтетическое» звучание электронной музыки, необычные звуки хэндпана (handpan), кельтской арфы, колокольчика Koshi, тонального лепесткового барабана Tank Drum (глюкофона), мелодических колокольчиков Twilight, Nada.

В работе с детьми с РАС важен не только аспект прослушивания музыки и наводнения музыкой их сенсорной среды, но и использование ее для взаимодействия. Карл Орф, автор специальной программы музыкотерапии для детей с нарушениями в развитии, активно использовал фольклор, народные мелодии, знакомые с детства, известные

ребенку народные музыкальные инструменты, детские песенки, танцевальные элементы и старался максимально приобщить ребенка к «элементарному музицированию», к любым совместным действиям в пространстве музыки. Использование любых звучащих и «стучащих» инструментов, игрушек, подручных материалов и голоса предоставляет большой простор для творчества. И нам представляется важным именно этот аспект музыкотерапии, способствующий вовлечению ребенка в контакт и совместную деятельность.

Наш многолетний опыт терапии и сопровождения коррекционного процесса детей с РАС также показывает эффективность применения средств музыкального воздействия в аспекте достижения следующих терапевтических целей:

1) использование музыки для привлечения внимания к звукам с последующими повторами их, запуском вокализации, гуления, лепета и речи. Музыка появляется в жизни ребенка раньше, чем речь. В раннем возрасте механизм запуска речи (включая ее распознавание, понимание, звукопроизношение / вокализацию и, собственно, «говoreние») реализуется при непосредственном участии правополушарного акустического гнозиса, который отвечает за восприятие музыки и ритмов, интонирование, эмоциональную окраску речи. Он первичен относительно левополушарных речевых центров и именно на него ориентированы музыкальные и вокальные методики [17];

2) использование ритмов для вступления в контакт, особенно с неречевыми детьми, за счет повторов их ритмического рисунка и корректного «отзеркаливания» их экспрессии и эмоциональных реакций;

3) предоставление возможности звукоизвлечения для демонстрации своего эмоционального состояния, разрешение бурного реагирования с использованием музыкальных средств (например, ребенок громко стучит, яростно бьет по клавишам, терапевт демонстрирует готовность к контакту и, постепенно присоединяясь, переводит аффективно заряженные действия ребенка в иную, более конструктивную плоскость коммуникации);

4) создание с помощью музыки положительно окрашенных «якорей» для занятий, регламентация начала и окончания совместной работы;

5) использование знакомой музыки, транслируемой через наушники, в момент сенсорной дезинтеграции на фоне громких неприятных бытовых звуков (звуки кофемолки, перфоратора) — переключение внимания на знакомый позитивный стимул;

6) изменение актуального эмоционального состояния ребенка и членов его семьи (объединяющий ритуал семейной музыкотерапии);

7) стабилизация и улучшение эмоционального состояния членов семьи и межличностного взаимодействия за счет подключения арт-терапевтических ресурсов.

Анализируя возможные механизмы, обеспечивающие терапевтический / коррекционный эффект при использовании средств музыкального воздействия в работе с детьми с РАС, предполагаем, что они активируют мозговые структуры, связанные с дефицитарными при РАС психическими функциями. Так, работа с ритмом (прослушивание, простукивание) обеспечивается за счет правополушарного акустического гнозиса (височные отделы коры) и кинетического праксиса (моторные отделы лобной

кору). Для пропевания и повтора мелодии нужен акустический гнозис, модально-специфическая память (височная кора правого полушария); управление голосом достигается за счет кинестетического орального праксиса (верхнетеменная область правого и левого полушарий), а смена артикуляционных поз — за счет кинетического праксиса (моторные отделы обоих полушарий). При звукоизвлечении задействованы координированные движения рук, реализуемые за счет функционирования верхнетеменных отделов (кинестетический праксис), активной включенности мозолистого тела, мозжечка и моторных отделов обоих полушарий. Восприятие музыки при ее прослушивании обеспечивается музыкальным гнозисом (височная область правого полушария), а эмоциональная реакция на нее возникает благодаря нейрональным связям между височной областью правого полушария и структурами лимбической системы (*corpus amygdaloideum hippocampus*) [17]. Для всех видов вышеописанной деятельности нужна «включенность» ребенка, его активность и устойчивый психический тонус, достигаемый за счет активирующих влияний ретикулярной формации ствола головного мозга.

Использование музыкальных средств в занятиях по сенсорной интеграции позволяет: экологично увеличить устойчивость ребенка с РАС к специфическим сенсорным нагрузкам (прежде всего к слуховым), добиться инициации внимания к необычным, но интересным стимулам (звуки колокольчика, необычные фрагменты полифонии или переложений для арфы), улучшить имитацию и зрительно-моторную координацию (например, при использовании барабанов и иных перкуссионных инструментов, таких как треугольник, трещотка, маракасы, кастаньеты, бубен); вызвать появление отчетливых эмоциональных реакций; сделать более комфортным совместное пребывание ребенка с РАС с членами семьи.

Выводы

Контролируемое и целенаправленное использование музыки и средств музыкального воздействия (звуков, шумов, ритмов и др.) в лечении и реабилитации, в процессе педагогической коррекции и в повседневном воспитании ребенка является перспективным и эффективным направлением в работе с детьми, имеющими нарушения в развитии. Музыкальная терапия может использоваться как основной фактор воздействия или в качестве сопровождения других коррекционных методик для повышения их эффективности; может проводиться в форме индивидуальных, семейных или групповых занятий; носить активный (пение, игра на инструментах (или звукоизвлечение), работа с ритмами) или пассивный характер (прослушивание, обсуждение, релаксация) в зависимости от поставленных терапевтических и реабилитационных целей [18].

Использование музыки и средств музыкального воздействия в работе с детьми с РАС не является этиопатогенетически обусловленной терапией / коррекцией в контексте нейробиологических теорий патогенеза РАС. Но методы музыкального воздействия напрямую влияют на те аспекты функционирования (коммуникацию и социальную активность), которые у детей с РАС являются дефицитарными, а значит, требуют приоритетного приложения коррекционных усилий. Музыка помогает сформировать и упрочить контакт с ребенком с РАС, зародить в нем интерес к самовыражению,

позволить транслировать свои эмоции через звуки, шумы, ритмы, вокализацию, сделав эти проявления по мере занятий более упорядоченными, управляемыми и понятными окружающим, упростить изучение и использование в быту социальных навыков, а также способствует лучшей регуляции эмоционального состояния ребенка с РАС, становясь социально приемлемым «якорем» для успокоения, вместо привычной яктации, эхопраксии, стереотипных движений.

Использование средств музыкального воздействия в работе с семьей ребенка с нарушениями когнитивного, речевого, эмоционального развития способствует установлению продуктивного контакта и достижению готовности к сотрудничеству; развитию навыков межличностного взаимодействия и укрепления социальных связей; расширению творческих возможностей ребенка; формированию позитивной самооценки; освобождению от негативных переживаний за счет отреагирования внутренней напряженности и тревоги; способствует формированию эмпатии и развитию эмоционального интеллекта; обладает стресс-протективными свойствами. Все эти аспекты позволяют рекомендовать использование музыки и средств музыкального воздействия для активного включения в коррекционные и реабилитационные программы для детей и членов их семей.

Белоусова М.В.

<https://orcid.org/0000-0002-8804-8118>

Уткузова М.А.

<https://orcid.org/0000-0001-7804-372X>

Футин Э.В.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-9282>

Литература

1. Расстройства аутистического спектра: клинические рекомендации // МЗ РФ. — 2020. [Электронный ресурс] — URL: <http://www.ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF>
2. Ребер М. Расстройства аутистического спектра. Научные подходы к терапии / пер. с англ. — М.: Издательский дом БИНОМ, 2017. — 424 с.
3. [Электронный ресурс] — URL: https://algom.ru/search/t113665-Rasstroistva_austicheskogo_spektra
4. Горячева Т.Г., Никитина Ю.В. Расстройства аутистического спектра у детей. Метод сенсорной коррекции: учебно-методическое пособие. — М: Генезис, 2019. — 168с.
5. Шипицина Ю.В., Трофимова Е.Д. Музыкальная терапия как средство развития коммуникативных способностей детей с расстройствами аутистического спектра младшего школьного возраста. Социально-педагогическая поддержка лиц с ограниченными возможностями здоровья: теория и практика: сборник статей по материалам V Международной научно-практической конференции, 20–22 мая 2021 г. / под науч. ред. Ю.В. Богинской. — Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2021. — С. 211–216.
6. Расстройства аутистического спектра у детей: научно-практическое руководство / под ред. Н.В. Симашковой. — М.: Авторская академия, 2013. — 264 с.
7. Yum Y.N., Lau W.K.-W., Poon K., Ho F.C. Music therapy as social skill intervention for children with comorbid ASD and ID: Study protocol for a randomized controlled trial // BMC Pediatrics. — 2020. — Vol. 20 (1). DOI: 10.1186/s12887-020-02454-6
8. Bharathi G., Jayaramayya K., Balasubramanian V., Vellingiri B. The potential role of rhythmic entrainment and music therapy intervention for individuals with autism spectrum disorders // J Exerc Rehabil. — 2019. — Vol. 15 (2). — P. 180–186. DOI: 10.12965/jer.1836578.289
9. Kats M.L., Trifanova V.P., Smirnov A.V., Ovsyannikova V.A., Tsilinko A.P. Musical therapy and its role in the development of physically challenged children // J Pharm Sci Res. — 2018. — Vol. 10 (4). — P. 855–856.
10. Vaiouli P., Andreou G. Communication and language development of young children with autism: A review of research in music // Commun Disord Q. — 2018. — Vol. 39 (2). — P. 323–329. DOI: 10.1177/1525740117705117
11. Thompson G.A. Long-term perspectives of family quality of life following music therapy with young children on the autism

spectrum: a phenomenological study // *J Music Ther.* — 2017. — Vol. 54 (4). — P. 432–459. DOI: 10.1093/jmt/thx013

12. Yang Y-H. Parents and young children with disabilities: The effects of a home-based music therapy program on parent-child interactions // *J Music Ther.* — 2016. — Vol. 53 (1). — P. 27–54. DOI: 10.1093/jmt/thv018

13. Schmi L., De Moss L., Scarbrough P., Ripple C., White Y., Dawson G. An investigation of a classroom-based specialized music therapy model for children with autism spectrum disorder: Voices together using the VOICSS™ method. *Focus on Autism and Other Developmental // Disabilities.* — 2020. — Vol. 35 (3). — P. 176–185. DOI: 10.1177/1088357620902505

14. Talavera Jara P.R., Gétrudix Barrio F. The use of music therapy to improve the communication of children with autism spectrum disorder in specialized open classrooms // *Rev Complut Educ.* — 2016. — Vol. 27 (1). — P. 257–284.

DOI: 10.5209/rev_rced.2016.v27.n1.45732

15. La Gasse A.B. Effects of a music therapy group intervention on enhancing social skills in children with autism // — *J Music Ther.* — 2015. — Vol. 51 (3). — P. 250–275.

16. Chou M.-Y., Chang N.-W., Chen C., Lee W.-T., Hsin Y.-J., Siu K.-K., Chen C.-J., Wang L.-J., Hung P.-L. The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families // *J Formos Med Assoc.* — 2019. — Vol. 118 (12). — P. 1633–1643.

17. Белоусова М.В., Казиник М.С., Меркулова В.А., Футина Н.В. Развитие высших психических функций посредством занятий музыкой: нейрокогнитивные аспекты музыкального обучения // *Практическая медицина.* — 2021. — Т. 19, № 1. — С. 22–28.

18. Белоусова М.В., Уткузова М.А., Футина Н.В. Использование средств музыкального воздействия в реабилитации детей с ограниченными возможностями: учебно-методическое пособие. — Казань: «Отечество», 2009. — 64 с.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D НАПРЯМУЮ СВЯЗАН С РАЗВИТИЕМ ДЕМЕНЦИИ



Результаты генетического исследования, проведенного в Университете Южной Австралии, подтвердили, что низкий уровень витамина D связан с меньшим объемом головного мозга и сопровождается повышением риска развития деменции и инсульта. В некоторых популяциях развитие деменции в 17% случаев можно предотвратить, поддерживая нормальный уровень витамина D (50 нмоль/л).

Результаты исследования были опубликованы в журнале *The American Journal of Clinical Nutrition*; были проанализированы данные 294 514 участников. На риск развития деменции и инсульта исследовалось влияние низкой дозы витамина D (25 нмоль/л).

Деменция — хронический или прогрессирующий синдром, при котором происходит нарушение когнитивных функций. С учетом высокой распространенности деменции во всем мире результаты исследования имеют большую клиническую значимость.

Источник: remedium.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-089.888.61:578.834.11

А.А. ХАСАНОВ^{1,4}, И.С. РАГИНОВ^{2,4}, Л.Е. ТЕРЕГУЛОВА^{3,4}, А.Ю. ТЕРЕГУЛОВ^{3,4}, М.Б. ЛИСИНА⁴, М.Р. СИРАЗЕЕВА³¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань³Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань⁴Республиканская клиническая больница МЗ РФ, г. Казань

Профилактика субфасциальных гематом при операции кесарево сечение и лечение их в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2)

Контактная информация:**Хасанов Албир Алмазович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, гл. специалист, гл. научный сотрудник**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, **тел.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** albirkhasanov@mail.ru

В статье представлены данные о субфасциальных гематомах, которые наблюдаются при разрезе по Пфаненштилю. Частота гематом увеличивается у рожениц с коронавирусной инфекцией. В последних временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (НКИ) (COVID-19) версия 15 (22.02.2022) указано о необходимости «проведения экстренного абдоминального родоразрешения (кесарево сечение) с учетом всех мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения». Однако не даны уточнения, какой технике выполнения кесарева сечения следует придерживаться? Каким операционным доступом проводить лапаротомию передней брюшной стенки? С учетом собственного опыта авторы считают, что в условиях НКИ (SARS-CoV-2) при операции кесарева сечения разрез передней брюшной стенки следует проводить по Джоэл — Кохену, как менее травматичному и быстрому в исполнении с меньшими послеоперационными осложнениями. Предлагаются методы диагностики и лечения гематом с помощью высокоселективной ангиографии и эмболизации поврежденных сосудов. В качестве примера представлено клиническое наблюдение.

Ключевые слова: пандемия НКИ, разрез по Пфаненштилю, субфасциальная гематома, рентгено-эндоваскулярная эмболизация, разрез по Джоэл — Кохену.

(Для цитирования: Хасанов А.А., Рагинов И.С., Терехулова Л.Е., Терехулов А.Ю., Лисина М.Б., Сиразеева М.Р. Профилактика субфасциальных гематом при операции кесарево сечение и лечение их в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 40–48)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-40-48

A.A. KHASANOV^{1,4}, I.S. RAGINOV^{2,4}, L.E. TEREGULOVA^{3,4}, A.YU. TEREGULOV^{3,4}, M.B. LISINA⁴, M.R. SIRAZEEVA³¹Kazan State Medical University, Kazan²Kazan (Volga) Federal University, Kazan³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan⁴Republic Clinical Hospital, Kazan

Prevention of subfascial hematomas in caesarean sections and their treatment under the SARS-CoV-2 pandemic

Contact details:**Khasanov A.A.** — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev, Chief Specialist, Chief Researcher**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** albirkhasanov@mail.ru

The article presents data on subfascial hematomas occurring in case of the Pfannenstiel incision. The frequency of hematomas increases in puerperas with coronavirus infection. The latest interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) version 15 (02.22.2022)» indicate the need for «an emergency abdominal delivery (caesarean section) taking into account all measures for the prevention of coagulopathic and hypotonic obstetric bleeding». However, no specification is given as to which technique for performing a caesarean section should be followed and what operational access should be carried out for laparotomy of the anterior abdominal wall. Given own experience, the authors believe that under COVID-19, the incision in the anterior abdominal wall should be according to Joel — Cohan technique as the least traumatic and having the fewest post-operational complications. The authors propose methods for diagnosis and treatment of hematomas using highly selective angiography and embolization of damaged vessels. A clinical observation is presented as an example.

Key words: COVID-19 pandemic, Pfannenstiel incision, subfascial hematoma, X-ray endovascular embolization, Joel — Cohan incision.

(For citation: Khasanov A.A., Raginov I.S., Teregulova L.E., Teregulov A.Yu., Lisina M.B., Sirazeeva M.R. Prevention of subfascial hematomas in caesarean sections and their treatment under the SARS-CoV-2 pandemic. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 40–48)

Консервативное родоразрешение пациенток — основной путь к профилактике и уменьшению частоты подапоневротических гематом передней брюшной стенки при операции кесарева сечения.

Родоразрешение пациенток с подтвержденным COVID-19 (FIGO, 2020) сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, увеличением акушерских кровотечений, интранатальной гибели плода, увеличением частоты после родовых гнойно-септических осложнений [1, 2].

Особое место среди послеоперационных осложнений занимают субфасциальные гематомы, частота которых у пациенток с коронавирусной инфекцией достигает 15–30%.

Субфасциальная гематома или гематома влагалища прямой мышцы живота (Subfascial Hematoma, подапоневротическая) — это внебрюшинная гематома, расширяющаяся во влагалище прямой мышцы живота, прилегающая к прямой мышце и поперечной фасции Cooper [3], расположенная впереди от брюшины [4] (рис. 1, 2).

Большинство внебрюшинных кровоизлияний передней брюшной стенки являются следствием повреждения нижних поверхностных надчревных сосудов — superficial inferior epigastric artery или разрыва прямой мышцы живота во время КС [6, 7].

При разрезе по Пфannenштилю одним из наиболее частых осложнений бывает кровотечение из сосудов передней брюшной стенки, которое в послеоперационном периоде может привести к образованию гематомы [8, 9]. Частота послеоперационных осложнений, таких как субфасциальные гематомы, при этом виде разреза у пациенток с нормальным течением беременности и сохранным гемостазом достигает 2–10% [1, 7].

При коагулопатических нарушениях гемостаза у пациенток (например, при высоких дозах назначения низкомолекулярных гепаринов у беременных с НКИ) риск образования вышеуказанных гематом значительно увеличивается и достигает 35–40%, что усугубляет тяжесть состояния родильницы и определяет прогноз заболеваемости [8, 9].

Наибольшей травматичностью при этом доступе является отслаивание рассеченного апоневроза вверх от прямых и косых мышц живота до пупка (рис. 2).

Источником образования субфасциальной гематомы является поверхностная надчревная артерия — superficial inferior epigastric artery. Данная артерия берет свое начало от бедренной артерии, выше па-

ховой связки и проходит медиально в предпузырное пространство, затем перфорирует поперечную фасцию и входит в заднее влагалище прямой мышцы живота [10].

Перфорирующая веточка этой артерии, проходящая в прямой мышце живота, очень короткая — длиной лишь 6–8 см. При любом растяжении (отслаивание апоневроза при разрезе по Пфannenштилю) этой части артерии она легко рвется (рис. 2). Анатомические характеристики superficial inferior epigastric artery следующие: диаметр SIEA может составлять от 0,75 до 31,5 мм, длина — от 4 до 8 мм, отсутствует артерия у 6–15% пациентов.

Разрыв superficial inferior epigastric artery может привести к образованию:

1. подфасциальной гематомы в пределах прямой мышцы живота (гематома оболочки прямой мышцы живота) впереди от прямых и поперечных мышц и впереди от брюшины. Как правило, эти гематомы односторонние.

2. кровь может накапливаться в толще прямых и поперечных мышц передней брюшной стенки перед брюшиной или проникать в предпузырное пространство, называемое пространством Ретциуса (Retzius Space) [11]. Пространство Ретциуса — позадилоное, забрюшинное пространство, расположенное впереди от симфиза и впереди от мочевого пузыря, простирается до уровня пупка (рис. 3). Верхний полюс пространства Ретциуса — треугольник, образованный верхним краем лонного сочленения, по бокам — латеральными краями пирамидальных мышц, прикрепленными к лобковому симфизу [12].

3. при незашивании брюшины (что наблюдается при производстве КС по Штарку) излившаяся кровь из субфасциального пространства может служить образованию гематоперитонеума [13, 14] (рис. 4).

Клиника субфасциальных гематом

Субфасциальная гематома может развиваться достаточно быстро и прогрессировать до больших размеров, что приводит к развитию гиповолемического шока, особенно вследствие ее проникновения или в брюшную полость или в ретроперитонеальное пространство Ретциуса.

Однако в большинстве случаев гематома развивается постепенно, ее давление на открытые сосуды часто является достаточным для их тампонирующей вылитой кровью.

Клинические симптомы гематомы зависят от ее размеров и локализации. Чаще развивается подапоневротическая (подфасциальная) послеоперационная гематома.



Рисунок 1. Субфасциальная гематома в области правой прямой мышцы передней брюшной стенки после операции кесарево сечение [5]

Figure 1. Subfascial hematoma in the zone of the right rectus muscle of the anterior abdominal wall after the caesarean section [5]

Большая, как правило, жалуется на боли в области послеоперационной раны, появляется субфебрильная температура. Клиника субфасциальных гематом связана с увеличением объема гематомы, расслаиванием близлежащих тканей и связанным с этим сильным болевым синдромом.

Уменьшение ранее бывших болей в толще передней брюшной стенки у таких родильниц — тревожный симптом, являющийся, как правило, признаком опорожнения субфасциальной гематомы в забрюшинное пространство Ретциуса или в брюшную полость с образованием гемоперитонеума (рис. 4).

Клиника при гематоме в области пространства Ретциуса полиморфна: пародоксальная ишурия (при имбибии стенки мочевого пузыря и/или гематоме паравагинальной клетчатки), тенезмы (при гематоме в области параректальной клетчатки).

В таком случае объем кровопотери стремительно увеличивается, и к болевому симптому могут быстро присоединиться признаки геморрагического шока.

Субфасциальная гематома передней брюшной стенки после КС легко доступна для пальпации, в отличие от пристеночной гематомы таза (в этом случае используют ультразвуковое исследование, компьютерную томографию). В таком случае проводится УЗИ в динамике, отслеживается уровень гемоглобина и при необходимости назначается МРТ (для уточнения источника кровотечения).

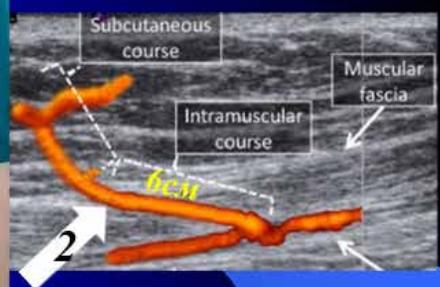
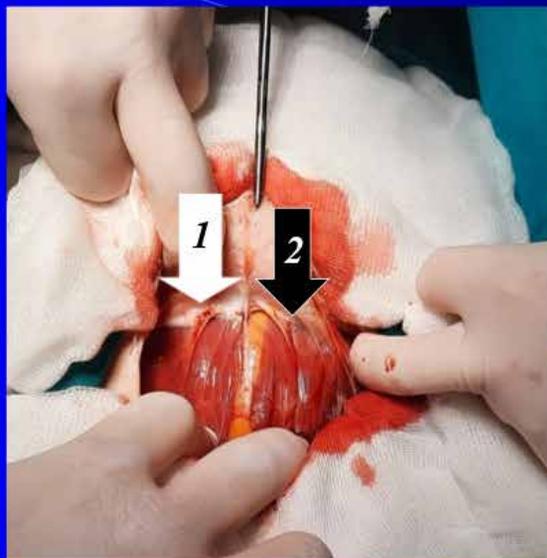
Большие прогрессирующие гематомы приводят к анемизации больной.

Собственное наблюдение



В стрелках:

- 1. SIEA* порвана —экстравазат, кровотечение*
- 2. артерия сохранена*



Original Research Free Access Vascular and Interventional Radiology Planning Breast Reconstruction with Deep Inferior Epigastric Artery Perforating Vessels: Multidetector CT Angiography versus DMS and nCtina Jun 1 2011 http://doi.org/10.1148/radiol.1009110

В природе нет «отсепаровки» апоневроза!

SIEA -superficial inferior epigastric artery*

Рисунок 2. В центре — при операции кесарева сечения и разрезе по Пфанненштилю в результате отделения апоневроза от прямых мышц живота повреждены левая [1], которая может быть в дальнейшем источником субфасциальной гематомы, и сохранена правая [2] поверхностная надчревная артерия. Собственное наблюдение

Figure 2. In the center — in the caesarean section and Pfannenstiel incision, as a result of aponeuroses separation from the abdominal rectus muscles, the left [1] superficial epigastric artery is damaged, which may become the source of subfascial hematoma, and the right [2] superficial epigastric artery is intact. Own observation



Рисунок 3. Субфасциальная гематома (белая стрелка) в толще передней брюшной стенки у пациентки на 5 день после КС. Гематома пространства Ретциуса (в овале). Собственное наблюдение

Figure 3. Subfascial hematoma (white arrow) in the thickness of the anterior abdominal wall in a patient on the 5th day after the caesarean section. Hematoma of the Retzius cavity (in the oval). Own observation

Хирургическое лечение субфасциальных гематом передней брюшной стенки после КС необходимо в следующих случаях:

- 1) быстрое увеличение гематомы в размерах;
- 2) появление признаков анемизации;
- 3) гематома с обильным наружным кровотечением [15, 16].

Техника хирургического лечения субфасциальных гематом передней брюшной стенки после операции кесарева сечения у родильниц в условиях пандемии НКК (SARS-CoV-2).

Нами рекомендуется 3-этапная методика:

1 этап: вскрытие гематомы, гемостаз — лигирование кровоточащих сосудов; В случае невозможности обнаружить кровоточащий сосуд, накладываются матрасные швы.

2 этап: удаление содержимого гематомы.

3 этап: заключительный гемостаз.

При возможности все 3 этапа выполняется в ангиохирургической операционной. Практика показывает, что перетранспортировка родильницы из одного отделения в другое (послеродовое в ангиохирургию) приводит к неожиданному и стремительному увеличению объема гематомы.

Особенности рентгеноэндоваскулярной эмболизации при послеродовых гематомах передней брюшной стенки (рис. 5).

В нашей практике используем для эмболизации частицы из поливинилалкоголя (ПВА) от 355 до 710 микрон. В связи с тем, что поврежденный сосуд обычно имеет малый диаметр и кровотечение характеризуется небольшим подтеканием в полость гематомы (ложной аневризмы), визуализировать в процессе ангиографического исследования искомый сосуд не всегда представляется возможным (рис. 5).

Зачастую, экстравазат визуализируется в том случае, когда идет массивное кровотечение. Тем не менее даже при отсутствии экстравазата мы проводим эмболизацию а. superficial inferior epigastric. Клинический опыт показал, что эмболизация на стоящей артерии только с одной стороны с высокой

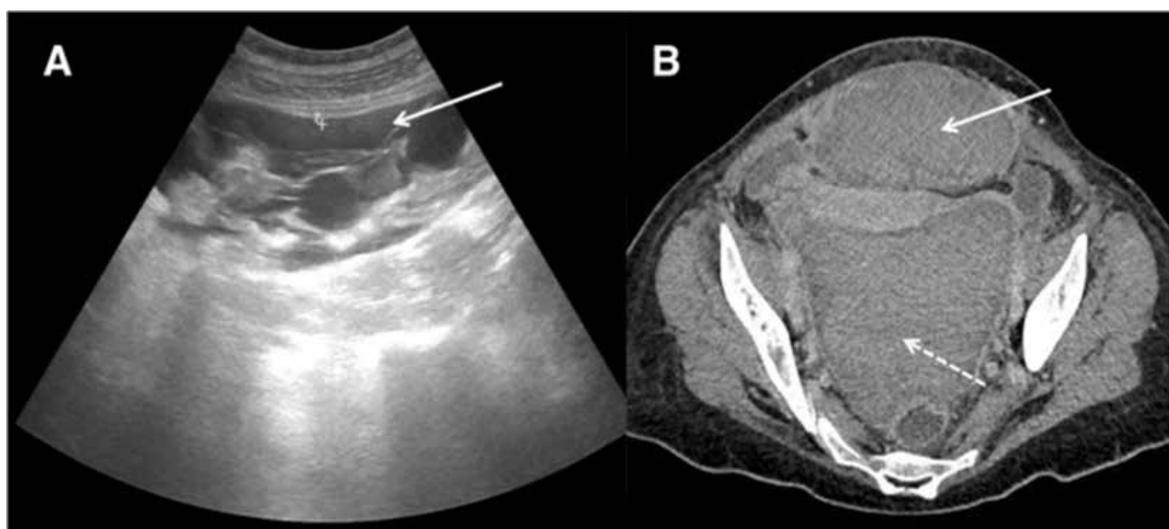


Рисунок 4. Субфасциальная гематома, приведшая к массивному гемоперитонеуму. А — КТ-исследование показало скопление крови в прямых мышцах живота (белая стрелка). В — после контрастирования КТ подтвердила субфасциальную гематому (белая стрелка) и также показала гемоперитонеум (пунктирная стрелка) [13]

Figure 4. Subfascial hematoma which led to massive hemoperitoneum. A — CT showed accumulation of blood in the abdominal rectus muscles (white arrow). B — after contrasting, CT confirmed the subfascial hematoma (white arrow) and also showed hemoperitoneum (dotted arrow) [13]

вероятностью приводит к рецидиву кровотечения через 1–3 суток от момента эмболизации.

Поэтому мы рекомендуем одновременно эмболизировать левую и правую а. epigastrica inferior в независимости от расположения гематомы и наличия экстравазата [17].

При гематомах пространства Ретциуса мы рекомендуем эмболизировать все сосуды, принимающие участие в кровоснабжении этих забрюшинных образований — в процессе ангиографического поиска необходима селективная эмболизация всех ветвей внутренней и наружных подвздошных артерий.

В случае малейшего сомнения в целостности сосуда или при четкой визуализации артерии в проекции гематомы необходимо проводить рентгенэндоваскулярную эмболизацию питающих артерий.

В случае массивного кровотечения мы проводим эмболизацию от 4 до 10 ветвей артерий малого таза. В случае необходимости эмболизации артерии мочевого пузыря эмболизация проводится, но выбирается более крупный по размеру эмболизат. Так, если стандартный размер ПВА, которым мы работаем на сосудах малого таза, в случае кровотечения 350–500 и 500–700 мкм, то для снижения рисков некроза мочевого пузыря мы применяем более крупный эмболизат.

С целью профилактики образования субфасциальных гематом при операции кесарева сечения в условиях пандемии НКК (SARS-CoV-2) рекомендуем следующее:

1) разрез при операции КС проводить преимущественно по Джоэл–Кохену. Частота образования субфасциальных гематом при этом разрезе встречается, по нашим данным, в 3–5% случаев. Кроме того, в отличие от разреза по Пфаннен-

штилю, разрез Джоэл–Кохена при операции КС связан с меньшей лихорадкой, болью и потребностью в анальгетиках, а также более короткой продолжительностью операции и пребыванием в больнице [18];

2) разрез передней брюшной стенки и вскрытие апоневроза при производстве операции КС предлагаем проводить по Джоэл–Кохену с учетом бессосудистой зоны надлобковой области — разрез кожи в бессосудистой зоне на 2–4 см ниже биспинальной линии длиной по 7 см справа и слева от срединной линии живота (рис. 6);

3) учитывая размеры бессосудистой зоны, предлагаем вскрытие апоневроза проводить в краниокаудальном направлении (вниз: до верхнего края пирамидальных мышц и вверх: максимально до пупка).

Мы пока недооцениваем полностью возможности селективной эмболизации артерий в лечении послеродовых гематом.

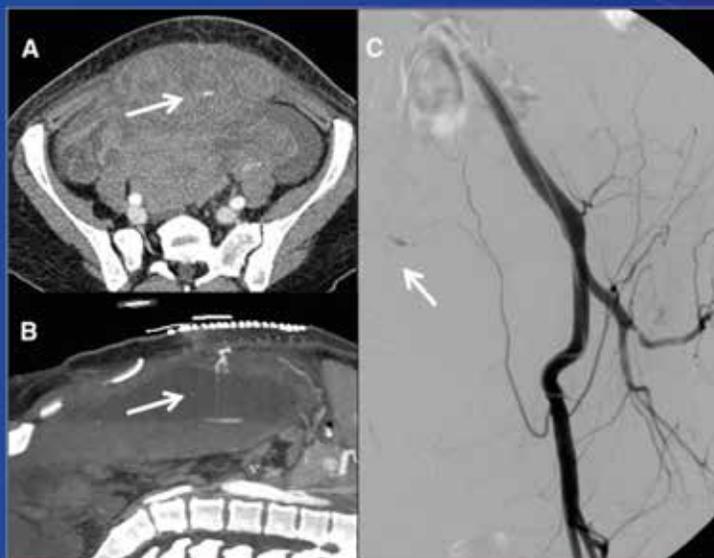
Для решения прежней задачи — остановки кровотечения появились новые кровосберегающие технологии, позволяющие с меньшими затратами малоинвазивным доступом достичь цели.

Клиническое наблюдение

Родильница И., на 3 день послеоперационного периода (плановое КС 10.03.2022) проведено УЗИ органов малого таза: патологии не обнаружено.

На 4 день при резком сгибании / разгибании тела: «чашка выпала из рук, боялась разобьется», почувствовала резкую боль слева в области операционной раны. При пальпации места болезненности и ультразвуковом исследовании обнаружена левосторонняя субфасциальная гематома передней

Диагностика и лечение :



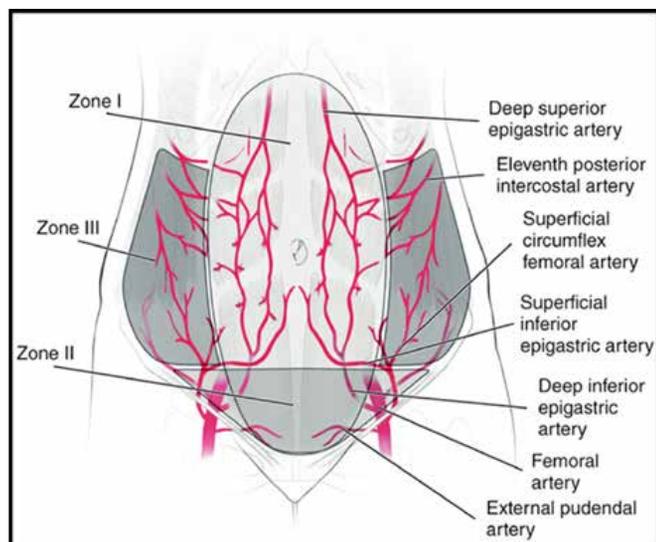
Рентген-эндоваскулярная окклюзия артерий, питающих гематому

экстравазат из superficial inferior epigastric artery (стрелка)

Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much more F. Rosa, G. Perrugini, Gandolfo Insights into Imaging volume 10, Article number: 98 (2019)

Рисунок 5. Рентген-эндоваскулярная окклюзия артерий — один из основных методов лечения послеродовых гематом

Figure 5. X-ray endovascular occlusion of arteries — one of the main treatment techniques of post-delivery hematomas



передней брюшной стенки небольших размеров (6 x 7 см).

Однако вечером того же дня появились жалобы на головокружение, общую слабость, отмечено падение гемоглобина с 92 до 72 г/л. Экстренно 14.03.2022 была сделана МРТ органов малого таза (рис. 8, 9).

На основании клинико-лабораторных и ультразвуковых методов исследования был установлен диагноз: 4 день после операции кесарева сечения, субфасциальная гематома, внутрибрюшное кровотечение (увеличивающаяся в размерах правосторонняя параметральная гематома). Постгеморрагическая анемия.

Общепринятая тактика лечения подобных послеоперационных осложнений заключается в экстренной лапаротомии, опорожнении гематомы, гемостазе.

Данный традиционный подход, оправдавший себя опытом наших учителей, кроме логически правильного решения может негативно повлиять на качество оказания медицинской помощи не только у данной роженицы, но и на работе родовспомогательного учреждения в целом. Время на разворачивание операционной, отсроченный гемостаз, продолжающееся из-за этого кровотечение, операционный стресс у роженицы

Рисунок 6. Анатомо-топографические особенности передней брюшной стенки. Бессудистая зона — в овале [19]

Figure 6. Anatomic-topographic features of the anterior abdominal wall. Avascular zone is in the oval [19]

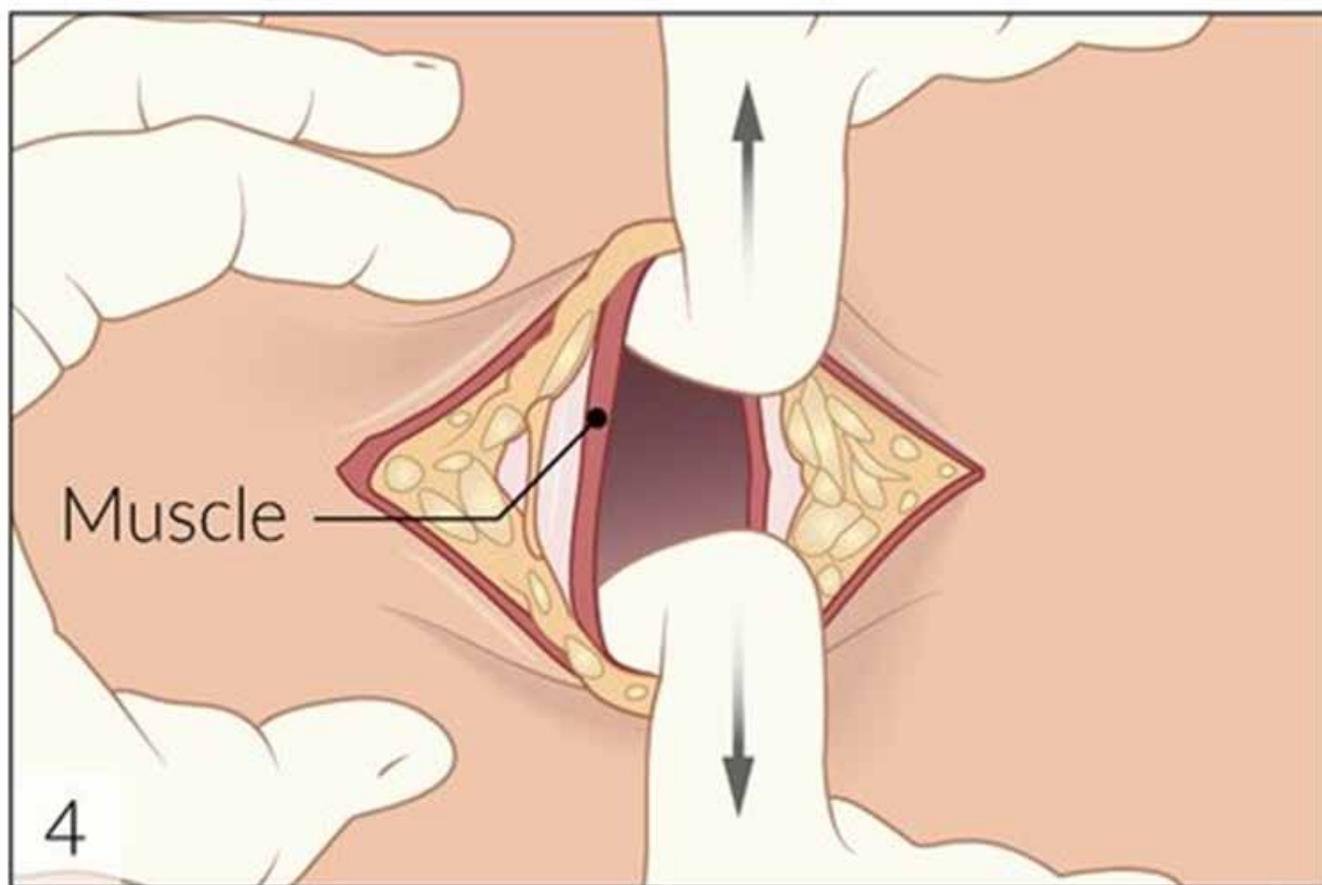


Рисунок 7. Оптимальное вскрытие апоневроза вертикально в краниокаудальном направлении (вниз: до верхнего края пирамидальных мышц и вверх: максимально до пупка), что не приведет к повреждению а. superficialinferior epigastric

Figure 7. Optimal opening of aponeuroses vertically in craniocaudal direction (down: till the upper edge of pyramidal muscles and up: maximally up to the navel), which would not damage a. superficial inferior epigastric

и т. д. могут привести к развитию тяжелых постгеморрагических осложнений. Кроме того, экстренное формирование операционной бригады, привлечение врачей, среднего и младшего персонала, срыв плановых операций могут нарушить ритм работы родовспомогательного отделения. Всего вышеперечисленного можно избежать, применив метод, альтернативный оперативному, — селективная эмболизация артерий, принимающих участие в формировании параметральной гематомы.

При оказании экстренной помощи роженице И. была проведена экстренная рентген-ангиографическая окклюзия артерии, явившейся источником гематомы.

В процессе рентген-ангиографической операции нам необходимо было провести дифференциальную диагностику гематомы в области шва на матке (ретровезикальное пространство) и гематомой лоскута мочевого пузыря (Bladder Flap Hematoma) (рис. 10).

При обнаружении гематомы в ретровезикальном пространстве (источник образования — маточная артерия) у исследователей сразу появляется сомнение в состоятельности шва на матке, что при подтверждении диагноза может потребовать оперативного вмешательства. В данном случае ангиография

позволила провести дифференциальную диагностику: была обнаружена экставазация из нижней пузырной артерии (a. vesicalis inferior) (рис. 10), что позволило нам выставить диагноз: «Гематома лоскута мочевого пузыря» и продолжить рентген-ангиографическую помощь.

Была успешно проведена эмболизация, через 5 дней роженица была выписана под амбулаторное наблюдение.

Через 1,5 месяца (4.05.2022) у роженицы И. при ультразвуковом трансабдоминальном исследовании органов малого таза размеры гематомы были значительно меньше (19 x 32 мм) против исходных (80 x 100мм), жалоб роженица не предъявляет.

В лечении послеродовых акушерских гематом в практику акушеров-гинекологов в последнее время успешно внедряется органосохраняющая условно инвазивная технология — селективная эмболизация артерий, участвующих в образовании гематом. При решении тех же задач (остановка кровотечения) появляются новые возможности с простыми организационными решениями и меньшими затратами.

Селективная эмболизация послеродовых гематом — новая книга с пустыми страницами, текст которой мы пишем в настоящее время.



Рисунок 8. Роженица И., 4 день после операции кесарева сечения, параметральная гематома (размеры 8 x 10см). Постгеморрагическая анемия

Figure 8. Puerpera I, 4th day after cesarean section, parametral hematoma (8 * 10 cm). Post-hemorrhagic anemia

Литература

1. Белокрыницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. — ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 144 с.
2. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // Eur J Med Res. — 2020, Sep 4. — Vol. 25 (1). — P. 39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w PMID: 32887660 PMCID: PMC7471638
3. Astley Paston Cooper. Lectures on Surgery, Hernia. — 1827.
4. Benedetta Gui, Francesco Maria Danza, Anna Lia Valentini.

Multidetector CT appearance of the pelvis after cesarean delivery: normal and abnormal acute findings // Diagn Interv Radiol 2016. — Vol. 22 (6). — P. 534–541.

5. Andrea Tinelli. Post-Cesarean Section Hemorrhage Treated by a Collagen Patch Coated with the Human Coagulation Factors // J Clinic Case Reports. — 2011. — Vol. 1. — P. 12–14. DOI: 10.4172/2165-7920.1000e103. — № 3. — С. 20–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-20-23

6. Rodgers S.K., Kirby C.L., Smith R.J., Horrow M.M. Imaging after cesarean delivery: acute and chronic complications // Radiographics. — 2012. — Vol. 32. — P. 1693–1712. DOI: 10.1148/rg.326125516



Родильница И., 4 день после операции кесарева сечения, МРТ- субфасциальная гематома небольших размеров, параметральная гематома

Рисунок 9. Родильница И., 4 день после операции кесарева сечения, параметральная гематома (размеры 8 x 10 см). Гематома в области шва на матке (ретровезикальное пространство)? Гематома лоскута мочевого пузыря?

Figure 9. Puerpera I, 4th day after cesarean section, parametral hematoma (8 * 10 cm). Hematoma in the zone of suture on uterus (retrovesical space)? Bladder flap hematoma?

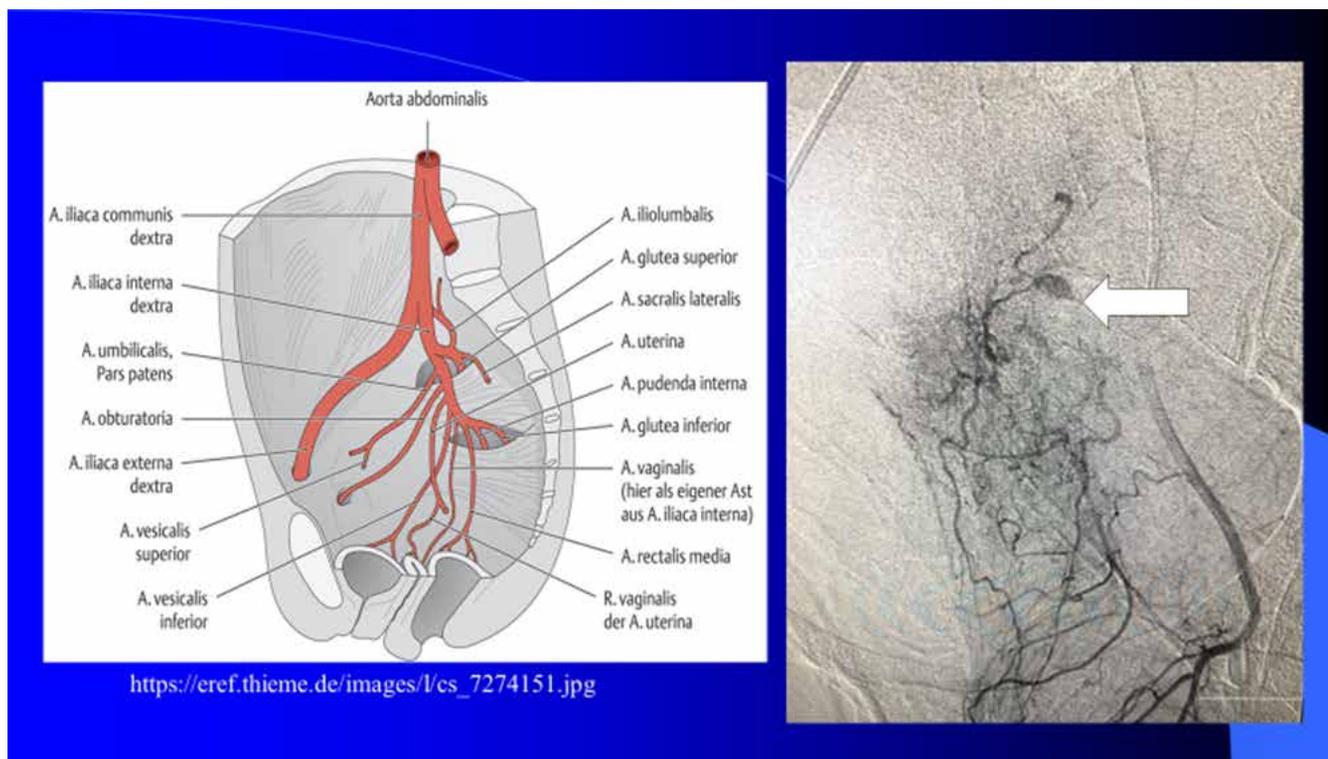


Рисунок 10. Родильница И., 4 день после операции кесарева сечения, ангиография — экстрavasат (стрелка) из нижней пузырной артерии (arteria vesicalis inferior), гематома лоскута мочевого пузыря

Figure 10. Puerpera I, 4th day after cesarean section, angiography — extravasae (arrow) from the arteria vesicalis inferior, bladder flap hematoma

7. Sierra A, Burrell M, Sebastia C, et al. Utility of multidetector CT in severe postpartum hemorrhage // *Radiographics*. — 2012. — Vol. 32. — P. 1463–1481. DOI: 10.1148/rg.325115113
8. Parazzini F, Bortolus R., Mauri P.A., Favilli A., Gerli S., Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review // *Int J Gynaecol Obstet*. — 2020. — Vol. 150. — P. 41–60.
9. Perioperative management for cesarean section in COVID-19 patients // *Bali Journal of Anesthesiology*. — 2020. — Vol. 4 (5). — P. 13.
10. Brown C.E., Dunn D.H., Harrell R., Setiawan H., Cunningham F.G. Computed tomography for evaluation of puerperal infections // *Surg Gynecol Obstet*. — 1991. — Vol. 172. — P. 285–289.
11. Flávio C.H., Rudolph O.K., Morphometry and Frequency of the Pyramidalis Muscle in Adult Humans: A Pyramidalis Muscle's Anatomical Analysis, *Clinics (Sao Paulo)*. — 2020, Jul 10. — P. 23–25.
12. Lovering R.M., Anderson L.D. Architecture and fiber type of the pyramidalis muscle // *Anat Sci Int*. — 2008. — Vol. 83 (4). — P. 294–297.
13. Rosa F. Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much mor // *Insights into Imaging*. — 2019. — Vol. 10 — P. 98–107.
14. Deep and superficial inferior epigastric artery perforator flaps. — URL: <https://i0.wp.com/plasticsurgerykey.com/wp>
15. Kamaya A., Ro K., Benedetti N.J., Chang P.L. Imaging and diagnosis of postpartum complications: sonography and other imaging modalities // *Ultrasound Q*. — 2009. — Vol. 25. — P. 151–162.
16. Lee S.M., Shin J.H., Shim J.J. et al. Post-partum haemorrhage due to genital tract injury after vaginal delivery: Safety and efficacy of transcatheter arterial embolisation // *Eur Radiol*. — 2018. — Vol. 28. — P. 4800–4809.
17. Olyaeemanesh A., Bavandpour E., Mobinizadeh M. Comparison of the Joel-Cohen-based technique and the transverse Pfannenstiel for caesarean section for safety and effectiveness: A systematic review and meta-analysis. — 2017. — P. 45.
18. Shyama Prasad Saha. A randomized comparative study on modified Joel-Cohen incision versus Pfannenstiel incision for cesarean section // *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. — 2013. — Vol. 14 (1). — P. 28–34. DOI:10.5152/jtgga.2013.07
19. Корейба К.А., Ибатуллин И.А. Топографо-анатомическое обоснование введения троакаргов при эндоскопических операциях в абдоминальной хирургии // *КМЖ*. — 2003. — Т. 84, № 5. — С. 360–362.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

МИНЗДРАВ НАМЕРЕН УВЕЛИЧИТЬ ЧИСЛЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ-ЭПИДЕМИОЛОГОВ



и стерилизацию, контролировать распространение болезней среди пациентов и персонала, проводить микробиологические исследования, предотвращать распространение болезней за пределы учреждений. Как рассказала директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ Лариса Попович, во время пандемии многие врачи прошли дополнительное обучение, повышение квалификации по профилю «эпидемиология». «Учитывая это, такие решения [как назначение штатных эпидемиологов в каждой медорганизации] будут реализовываться за счет совмещения», — предположила она.

Минздрав представил на общественное обсуждение проект приказа, согласно которому в системе здравоохранения будут более активно задействованы врачи-эпидемиологи. В итоге может дополнительно потребоваться около двух тыс. врачей этой специальности, подсчитали «Известия».

Согласно предложению ведомства, кабинеты эпидемиологов должны появиться в поликлиниках и диспансерах из расчета один врач на 20 тыс. прикрепленных детей или 30 тыс. взрослых. Новые штатные единицы в поликлиниках и других учреждениях будут отвечать за дезинфекцию

Источник: <https://www.medikforum.ru>

УДК 578.834.11

И.В. НИКОЛАЕВА¹, С.Е. ГУСЕВА¹, М.Р. ГАТАУЛЛИН², Ю.М. СОЗИНОВА^{1,2}, Б.Ш. ФАТКУЛЛИН², Л.Р. ГАЙНАТУЛЛИНА², И.В. ШЕСТАКОВА³¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская инфекционная клиническая больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань³Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ, г. Москва

Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм COVID-19

Контактная информация:**Николаева Ирина Венидиктовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-960-037-70-17, **e-mail:** irinanicolaeva@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ 72 историй болезни пациентов (истории отобраны методом случайной выборки) с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 и 62 истории болезни пациентов со средне-тяжелой формой заболевания (контрольная группа), госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Казань в октябре — ноябре 2020 г. Среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 преобладали неработающие люди старше 60 лет (79,2%) с коморбидной патологией (91,7%), из них 53% женщин и 47% мужчин. Ожирение имело у 50%, артериальная гипертензия (АГ) — у 80,6%, сахарный диабет (СД) — у 45,8%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и постинфарктный кардиосклероз — у 33%, хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) — у 11%, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 8,3%, сочетанная коморбидная патология — у 72,2% пациентов. Развитие тяжелых форм COVID-19 не было связано с более поздними сроками госпитализации больных в стационар или особенностями противовирусной терапией пациентов на догоспитальном этапе. 50–69% пациентов с COVID-19 необоснованно получали антибиотики на догоспитальном этапе. У пациентов с тяжелой формой заболевания температура была нормальной или субфебрильной в 19,4% случаев. Длительность положительных тестов ПЦР у больных тяжелой формой COVID-19 в 26,3% случаев составила 10–14 дней, а в 5,2% случаев тесты были положительными более 15 дней. ОССН развилась у 55,8%, полиорганная недостаточность — у 53,5%, ОРДС — у 53% пациентов с тяжелым течением. Восстановление сатурации у 43% пациентов с тяжелой формой НКВИ произошло в сроки до 25 дня, у 37% пациентов десатурация сохранялась более 25 дней. У больных тяжелыми формами COVID-19 выявлялся повышенный уровень С-реактивного белка 148,32 (8–497) мг/л, Д-димеров 4206,87 (182–30 008) мкг/мл, глюкозы 10,87 (2–37,59) ммоль/л, креатинина 137,84 (37–669) мкмоль/л, нейтрофилез 6,64 (1,8–10,5) × 10⁹/л и лимфопения 2,13 (0,5–3,5) × 10⁹/л.

Выводы. Пожилые люди и пациенты с ожирением, а также пациенты с коморбидной патологией (гипертонией, сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией) были более склонны к развитию тяжелых случаев. Значительное повышение СРБ, уровня Д-димеров, глюкозы, креатинина и лимфопения являлись важными маркерами тяжелых форм COVID 19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, тяжелая форма.

(Для цитирования: Николаева И.В., Гусева С.Е., Гатауллин М.Р., Созинова Ю.М., Фаткуллин Б.Ш., Гайнатуллина Л.Р., Шестакова И.В. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С.49–54)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-49-54

I.V. NIKOLAEVA¹, S.E. GUSEVA¹, M.R. GATAULLIN², YU.M. SOZINOVA^{1,2}, B.SH. FATKULLIN², L.R. GAYNATULLINA², I.V. SHESTAKOVA³¹Kazan State Medical University, Kazan²Republic infectious Clinical Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan³Infectious Clinical Hospital No. 3, Moscow

Clinical and laboratory characteristics of severe forms of COVID-19

Contact details:**Nikolaeva I.V.** — MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420110, **tel.:** +7 (843) 267-80-71, **e-mail:** irinanicolaeva@mail.ru

We analyzed 72 cases of patients with severe and extremely severe forms of COVID-19 and 62 cases of patients with a moderate form of the disease (control group) hospitalized in the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, in 2020. Cases were selected by random sampling. Among patients with a severe form of COVID-19 non-working people over 60 years old (79.2%) with

concomitant pathology (91.7%) prevailed, of which 53% were women and 47% were men. Obesity occurred in 50% of cases, arterial hypertension in 80.6%, diabetes mellitus in 45.8%, coronary heart disease and post infarction atherosclerosis in 33%, chronic cerebral ischemia — in 11%, chronic kidney disease — in 8.3%, combined comorbid pathology — in 72.2% of cases. The development of severe forms of COVID-19 was not associated with the later terms of patients' hospitalization or the peculiarities of antiviral therapy at the outpatient stage. 50-69% of patients with COVID-19 received antibiotics unnecessarily at the outpatient stage. Among patients with a severe form of the disease, the temperature was normal or subfebrile in 19.4% of cases. The duration of positive PCR among patients with severe COVID-19 was 10–14 days in 26.3% and more than 15 days in 5.2% of cases. Cardiovascular insufficiency developed in 55.8% of cases, multiple organ failure in 53.5%, acute respiratory distress syndrome in 53% of patients with severe course. Saturation restored in 43% cases of severe COVID-19 within 25 days, in 37% cases desaturation persisted for more than 25 days. Patients with severe forms of COVID-19 had an increased level of C-reactive protein 148.32 (8–497) mg/l, D-dimers 4206.87 (182–30 008) mg/ml, glucose 10.87 (2–37.59) mmol/l, creatinine 137.84 (37–669) mmol/l, neutrophilia 6.64 (1.8–10.5) $\times 10^9/l$ and lymphopenia 2.13 (0.5–3.5) $\times 10^9/l$.

Conclusion. Elderly and obese patients, as well as patients with comorbid pathologies (hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases) were more likely to develop severe cases. A significant increase of CRP, D-dimers, glucose, creatinine and lymphopenia were important markers of severe forms of COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, severe form.

(For citation: Nikolaeva I.V., Guseva S.E., Gataullin M.R., Sozinova Yu.M., Fatkullin B.Sh., Gaynatullina L.R., Shestakova I.V. Clinical and laboratory characteristics of severe forms of COVID-19. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 49–54)

COVID-19 — острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, ставшего причиной развития пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) во всем мире. В настоящее время SARS-CoV-2 — основной респираторный патоген, «вытеснивший» сезонных возбудителей острых респираторных инфекций человека, вируса гриппа и других ОРВИ [1]. Для новой коронавирусной инфекции характерно поражение респираторного тракта с развитием пневмонита, дыхательной недостаточности, ОРДС, тромбозомболических осложнений и синдрома полиорганной недостаточности в тяжелых случаях. К инфекции COVID-19 восприимчивы люди всех возрастных категорий. 20% случаев COVID-19 протекают тяжело, а четверть пациентов нуждаются в интенсивной терапии [2, 3].

На данный момент в мире зарегистрировано почти 433 млн случаев заболевания COVID-19, из них примерно 5,9 млн случаев закончились летальным исходом [4]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики смертность в России в 2020 г. выросла на 17,9%, или на 323,8 тыс. человек, из них около половины — это умершие с COVID-19, а остальные — избыточная смертность. Таким образом, смертность в России на фоне пандемии стала рекордной за десять лет [5].

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных особенностей тяжелых форм COVID-19.

Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное исследование, дизайн исследования «случай-контроль», проанализировано 72 истории болезни пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, и 62 истории болезни пациентов со средне-тяжелой формой заболевания (группа контроля). Все пациенты получали стационарное лечение в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» в период с октября по декабрь 2020 г. Тяжесть состояния пациентов оценивалась согласно 9 версии «Временных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (НКВИ)-(COVID-19)» [7].

Критериями диагностики среднетяжелого течения НКВИ являлись: Т тела > 38 °С, ЧДД > 22/мин, одышка при физических нагрузках, объем поражения легких — КТ 1–2, SpO₂ < 95%, СРБ сы-воротки крови > 10 мг/л.

Критерии диагностики тяжелого течения НКВИ: ЧДД > 30/мин, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или диастолическое АД < 60 мм рт. ст., диурез < 20 мл/ч), изменения в легких КТ 3–4, лактат артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 балла.

Критерии крайне тяжелого течения НКВИ: стойкая фебрильная лихорадка, ОРДС, ОДН с необходимостью инвазивной вентиляции легких, септический шок, полиорганная недостаточность, объем поражения легких — КТ-4 или картина ОРДС.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программ Excel и Statistica 6. Определены р-критерий, χ^2 , критерий Стьюдента, отношение шансов, доверительный интервал, средние значения.

Результаты. Из числа больных тяжелой формой заболевания мужчины составили 43% (31 чел.), женщины — 57% (41 чел.) ($p > 0,05$) (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,32–1,28). Имели возраст ≥ 60 лет 79,2% пациентов тяжелой формой COVID-19. Средний возраст больных среднетяжелой формой составил 62,58 (18–90) лет, у пациентов с тяжелой формой — 69,31 лет (38–95) ($p = 0,003$; t-критерий Стьюдента: 3,05).

У преобладающего большинства (87,7%) больных тяжелыми формами НКВИ источники инфицирования были неизвестны. Внутрисемейные контакты по COVID-19 имелись у 12,3% заболевших. Были неработающими 92% пациентов с тяжелой формой, среди них преобладали пенсионеры.

Существенных различий по срокам госпитализации пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 не выявлено. 36 (50%) пациентов с тяжелой формой и 26 (41,9%) со среднетяжелой формой НКВИ госпитализированы в стационар с 5 по 10 день болезни, что было связано с ухудшением



состояния, сохранением или повторным подъемом температуры, появлением одышки. С 1 по 4 день заболевания госпитализированы 9 (12,5%) тяжелых и 7 (11,3%) среднетяжелых, на 5–10 день — 46 (63,9%) тяжелых и 32 (51,6%) среднетяжелых, на 11–15 день — 15 (20,8%) тяжелых и 19 (30,6%) среднетяжелых, в сроки более 15 дней — 2 (2,8%) тяжелых и 4 (6,5%) среднетяжелых пациента.

Получали на догоспитальном этапе противовирусную терапию, согласно актуальным версиям «Временных методических рекомендаций по диагностике и лечению НКВИ [6, 7], 36 (50%) пациентов с тяжелой формой и 36 (58%) со среднетяжелой формой COVID-19. Необоснованно получали на догоспитальном этапе антибиотики (азитромицин, амоксицилин, цефалоспорины, фторхинолоны) 50% пациентов с тяжелой формой и 59% — со среднетяжелой формой.

Коморбидная патология существенно чаще имела у пациентов с тяжелой формой (91,7%), чем у пациентов со среднетяжелой формой НКВИ (77,4%)

($p = 0,004$). Наиболее часто пациенты обеих групп страдали гипертонической болезнью, ИБС (табл. 2). Артериальная гипертензия у больных ассоциировалась с повышением шанса развития тяжелых и критических форм COVID-19 в 2,28 раза (ОШ = 2,89; 95% ДИ 1,05–5,0; $p = 0,018$), сочетанная коморбидная патология — в 2,9 раза (ОШ = 2,89; 95% ДИ 1,3–6,3; $p < 0,001$).

Основными жалобами при поступлении больных тяжелой формой НКВИ в стационар были: лихорадка (91,7%), слабость (91,7%), затруднение дыхания (83,3%), сухой кашель (70,8%), боли в грудной клетке (16,7%), нарушение обоняния 6 (8,3%). Температура была нормальной в 3 (4,2%), субфебрильной — в 11 (15,2%), фебрильной — в 38 (52,8%), пиретической — в 20 (27,8%) случаев. Средняя длительность лихорадки составила 8,4 (± 7) дня при тяжелых и 7,9 дня (± 6) дня при среднетяжелых формах ($p = 0,44$). У тяжелых пациентов температура была нормальной или субфебрильной в 19,4% случаев.

Таблица.1. Гендерная и возрастная структура пациентов с COVID-19
Table 1. Gender and age structure of COVID-19 patients

Возраст и пол пациентов	Тяжелая форма (n = 72)	Среднетяжелая форма (n = 62)	p
Мужчины	31 (43%)	30 (48%)	$p > 0,05$
Женщины	41 (57%)	32 (52%)	$p > 0,05$
25–60	15 (20,8%)	27 (43,5%)	$p < 0,001$
>60	57 (79,2%)	35 (56,5%)	$p < 0,001$

Таблица. 2. Структура коморбидной патологии у пациентов с COVID-19
Table 2. Structure of comorbid pathology in COVID-19 patients

Коморбидная патология	Тяжелая форма (n = 72)	Среднетяжелая форма (n = 62)	p
Ожирение	36 (50%)	34 (54,8%)	$P > 0,05$
СД	33 (45,8%)	23 (37,1%)	$P > 0,05$
АГ	58 (80,6%)	40 (64,6%)	$p = 0,018$
ИБС	18 (25%)	12 (19,4%)	$P > 0,05$
ПИКС	4 (6%)	2 (3,2%)	$P > 0,05$
ХБП	6 (8,3%)	2 (3,2%)	$P > 0,05$
Болезни печени	2 (2,8%)	5 (8%)	$P > 0,05$
Цереброваскулярная болезнь (ХИГМ)	8 (11%)	8 (12,9%)	$P > 0,05$
Хроническое заболевание легких	2 (2,8%)	2 (3,2%)	$P > 0,05$
Онкологическое заболевание	1 (1,4%)	3 (4,8%)	$P > 0,05$
Сочетание заболеваний	52 (72,2%)	29 (46,7%)	$p < 0,001$
Всего	66 (91,7%)	48 (77,4%)	$p = 0,004$

ПЦР-тест мазков на РНК из ротоглотки и носоглотки был положительным у 55 (76,4%), отрицательным — у 17 (23,6%) пациентов, несмотря на типичную клинику COVID-19 и РКТ легких, что позволило выставить этим пациентам диагноз «неподтвержденная коронавирусная инфекция». Длительность положительных тестов ПЦР у больных тяжелой формой COVID-19 составила: до 5 дней — у 10 (17,5%), от 6 до 10 дней — у 29 (50,9%), от 11 до 15 дней — у 15 (26,3%) и свыше 15 дней у 3 пациентов (5,2%).

При поступлении пациентов с тяжелой формой НКВИ в стационар объем поражения легких соответствовал КТ 1 — у 6 (8,3%), КТ 2 — у 17 (23,6%),

КТ-3 у 31 (43,1%) и КТ-4 — у 18 (25%) пациентов. Десатурация у пациентов с тяжелой формой НКВИ развилась на 4–5 день болезни в 20,8%, с 5 по 10 день — в 41,7%, с 11 по 15 день — в 30,6% и на 15–20 день — в 6,9% случаев. На фоне проводимой терапии восстановление показателей SpO2 до нормы произошло на 12–15 день — у 3 (4,2%), на 17–25 день — у 4 (5,6%), в сроки более 25 дней — у 6 (8,3%) пациентов.

У пациентов с тяжелой формой в сравнении со среднетяжелой формой НКВИ было ниже содержание тромбоцитов и лимфоцитов, однако отмечалось более высокое содержание нейтрофилов, СРБ, Д-димеров, глюкозы и креатинина (табл. 3).

Таблица 3. Лабораторные показатели у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой НКВИ
Table 3. Laboratory indicators in patients with moderate and severe forms of COVID-19

Показатели	Число пациентов (абс. сч. %)		p
	Тяжелая форма (n = 72)	Среднетяжелая форма (n = 62)	
Hb, г/л	127,39 (41–165)	128,7 (99–174)	P > 0,05
Er, x 10 ¹² /л	4,42 (2,72–5,34)	4,365 (2,97–6,71)	P > 0,05
Tr, x 10 ⁹ /л	208,12 (72–501)	251,09 (95–596)	P = 0,038
Leu, x 10 ⁹ /л	9,24 (1,5–29)	8,35 (2,3–18,8)	P > 0,05
Лимфоциты, x 10 ⁹ /л	2,13 (0,5–3,5)	2,92 (0,7–3,75)	P = 0,001248
Нейтрофилы, x 10 ⁹ /л	6,64 (1,8–10,5)	5,42 (1,55–9,4)	P = 0,000015
Д-димеры, мкг/мл	4206,87 (182–30 008)	1348 (92–8483)	P = 00246
Глюкоза, ммоль/л	10,87 (2–37,59)	6,82 (2–22)	P = 0,00015
Альбумин, г/л	32,78 (20,9–45,2)	35,82 (25,1–47,8)	P > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	137,84 (37–669)	100,05 (47–320)	P = 0,0087
АЛТ, ЕД/л	54,59 (5–322)	54,03 (13–362)	P > 0,05
АСТ, ЕД/л	63,80 (8–408)	54,52 (5–416)	P > 0,05
СРБ, мг/л	148,32 (8–497)	104,26 (3,8–324)	P = 0,0096

Наиболее частыми осложнениями тяжелых и критических форм COVID-19 были ОРДС (53%), ОССН (34,7%), СПОН (54,2%), ДВС (20,8%), ОПП (11%), энцефалопатия (9,7%), сепсис (8,3%), реже другие состояния. У 43 (59,7%) пациентов развилось несколько осложнений.

Пациенты с тяжелыми и крайне тяжелыми формами НКВИ получали терапию в реанимационном отделении в соответствии с действующими версиями Временных клинических рекомендаций [6, 7]. Пациенты, госпитализированные в течение первой недели заболевания, получали в стационаре ПБТ (фавипиравир). Пациенты с признаками цитокинового шторма получали ГКС (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон), антицитокиновую терапию (левилимаб, олокизумаб, тоцилизумаб). Все госпи-

тализированные пациенты получали антикоагулянты (эноксапарин натрия или гепарин) и кислородную поддержку. На высокопоточной оксигенации находился 21 (29%) пациент, на неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) — 12 пациентов (16,7%). 17 человек (24%) в связи с выраженной десатурацией были переведены на ИВЛ. Из числа крайне тяжелых пациентов умерло 65,3% пациентов.

Обсуждение

Вспышка респираторного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 г. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку пандемией. По состоянию на 1 марта 2022 г. зарегистрировано более 5,9 млн



летальных исходов заболевания, в связи с чем пандемия COVID-19 стала одной из самых смертоносных в истории человечества [4]. В течение пандемии наблюдалось пять «волн» заболевания, обусловленных естественным течением НКВИ, ослаблением карантинных мероприятий и распространением новых вариантов SARS-CoV-2. Выявлены различия между волнами пандемии по эпидемиологии и клиническим характеристикам заболевших [8].

Нами проведено ретроспективное обсервационное исследование «случай-контроль» тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19, госпитализированных в РКИБ с августа по декабрь 2020 г. Целью исследования являлось изучение клинико-лабораторной характеристики тяжелых форм COVID-19. В данный период в России наблюдалась вторая волна пандемии коронавируса. По результатам наших исследований выявлено, что среди пациентов тяжелыми формами НКВИ преобладали неработающие лица старше 60 лет с неуточненным эпиданамнезом. По данным литературы, мужской пол является фактором риска развития тяжелых форм COVID-19, однако в нашем исследовании не выявлено достоверных различий среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 по гендерному признаку [2, 3]. Сроки госпитализации пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания не различались. Большинство пациентов обеих групп поступали с 5 по 10 день болезни, что соответствует срокам развития «цитокинового шторма». Не выявлено различий в двух группах по частоте приема противовирусных препаратов на догоспитальном этапе. Таким образом, развитие тяжелых форм COVID-19 не было связано с более поздними сроками госпитализации больных в стационар или неадекватной противовирусной терапией пациентов на догоспитальном этапе. Выявлена высокая частота необоснованного применения антибиотиков на амбулаторном этапе, которую получали 50–69% пациентов с НКВИ. Эмпирические антибиотики часто назначают пациентам с COVID-19, поскольку симптомы вирусной пневмонии сложно отличить от бактериальной пневмонии, однако бактериальная инфекция подтверждается только у 6,9% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [9]. Необоснованное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 повышает риск последующего развития госпитальной пневмонии, вызванной мультирезистентными бактериями, *Clostridioides difficile* инфекции и других нежелательных явлений [10–12].

Одним из критериев диагностики тяжелой формы COVID-19 является лихорадка более 38 °C [6, 7]. В нашем исследовании у пациентов с тяжелой формой НКВИ в 19,4% случаев температура была нормальной или субфебрильной, следовательно, фебрильная лихорадка не является обязательным симптомом тяжелой формы COVID-19. В исследовании Mo P. et al. (2020) выявлено, что пациенты с критической формой COVID-19 без лихорадки при поступлении имели худший прогноз в сравнении с пациентами с лихорадкой [13].

У пациентов с тяжелой формой НКВИ (91,7%) существенно чаще имелась коморбидная патология, что согласуется с результатами исследований других авторов, описавших данную когорту пациентов [14, 15]. Сочетанная коморбидная патология повышала риск развития тяжелых форм НКВИ в 2,9 раз. У пациентов с тяжелой формой в сравнении со среднетяжелой НКВИ было ниже содержание тром-

боцитов и лимфоцитов, однако отмечались более высокие показатели нейтрофилов, СРБ, Д-димеров и глюкозы. Полученные результаты согласуются с результатами исследователей, изучавших показатели анализов крови у больных тяжелыми формами COVID-19 [14, 15].

В настоящее время основным методом диагностики COVID-19 является молекулярно-генетический тест — ПЦР. Диагностическая чувствительность данного метода оценивается в 82–91%, специфичность — в 99–100% [16]. Результаты наших исследований подтверждают невысокую чувствительность ПЦР в диагностике коронавирусной инфекции, поскольку ПЦР была отрицательной у 23,9% пациентов, несмотря на наличие у пациентов типичных клинико-лабораторных данных НКВИ и КТ-картины легких. По данным литературы диагностическая чувствительность КТ выше чувствительности ПЦР и достигает 97,2%, однако КТ не позволяет точно дифференцировать пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, от пневмоний другой этиологии (до 25% ложноположительных ответов) [16]. В связи с этим у всех пациентов с «неподтвержденной коронавирусной инфекцией» должны быть проведены серологические исследования на наличие антител IgM и IgG к SARS-CoV-2, а также проведена ПЦР-детекция других респираторных вирусов и вирусов гриппа.

В настоящее время известно, что длительность выделения SARS-CoV-2 при коронавирусной инфекции продолжается в среднем до 8 дней [17]. В нашем исследовании длительность положительных тестов ПЦР у больных тяжелой формой COVID-19 в 26,3% случаев составила 10–14 дней, а в 5,2% случаев тесты были положительными более 15 дней. Наши данные согласуются с результатами исследований Nomura T. et al. (2022), по которым пациенты с тяжелой формой COVID-19 могут оставаться ПЦР-положительными в течение ≥ 10 дней с момента появления симптомов и должны быть изолированы ≥ 20 дней [18]. Такая информация имеет значение для решения вопросов о сроках изоляции больных с тяжелой формой COVID-19 и мерах профилактики инфекции у контактных лиц.

Выводы

Таким образом, нами выявлен ряд клинико-лабораторных особенностей тяжелых форм COVID-19, развившихся во время второй волны пандемии. Пожилые люди, пациенты с ожирением, гипертонией и особенно с сочетанной коморбидной патологией (гипертонией, сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией и др.) были более склонны к развитию тяжелых форм заболевания. Высокие показатели СРБ, уровня Д-димеров, глюкозы, креатинина и лимфопения являлись важными маркерами тяжелых форм COVID-19. Полученные данные следует учитывать в прогнозировании течения и выбора тактики лечения больных COVID-19.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Николаева И.В.

<http://orcid.org/0000-0003-0104-5895>

Гусева С.Е.

<http://orcid.org/0000-0002-4897-4547>

Гайнатуллина Л.Р.

<http://orcid.org/0000-0002-8124-5880>

**Литература**

1. Ozaras R., Cirpin R., Duran A., Duman H., et al. Influenza and COVID-19 co-infection: report of six cases and review of the literature // *J Med Virol.* — 2020. — Vol. 92. — P. 2657–2665.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* — 2020. — Vol. 323. — P. 1239–1242.
3. Ya-dong Gao, Mei Ding, Xiang Dong et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review // *Authorea.* — 2020. — Vol. 76. — P. 428–455.
4. Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe (англ.) // *Journal of Research in Health Sciences.* — 2021. — Vol. 21 (1). — P. e00502. DOI: 10.34172/jrhs.2021.40. — PMID 34024760
5. Официальная статистика. Демография. Росстат. 2020. — URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 8 (03.09.2020).
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 (26.10.2020).
8. Kunno J., Supawattanabodee B., Sumanasrethakul C., Wiriyasivaj B., Kuratong S., Kaewchandee C. Comparison of Different Waves during the COVID-19 Pandemic: Retrospective Descriptive Study in Thailand // *Advances in Preventive Medicine.* — 2021, ID 5807056. — P. 8. DOI: 10.1155/2021/5807056
9. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect.* — 2020. — Vol. 26. — P. 1622–1929.
10. Идрисова Б.Ю. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* — 2021. — № 3.
11. Stevens R.W., Jensen K., Kooda K., Mara K., John C. O'Horo, Shah A. A retrospective antibiotic prescribing assessment and examination of potential antibiotic stewardship targets in patients with COVID-19 // *JAC Antimicrob Resist.* DOI: 10.1093/jacamr/dlab170
12. Azimirad M., Noori M., Raeisi H., Yadegar A., Shahrokh S. et al. How Does COVID-19 Pandemic Impact on Incidence of Clostridioides difficile Infection and Exacerbation of Its Gastrointestinal Symptoms? // *Front. Med.* 8:775063. DOI: 10.3389/fmed.2021.775063
13. Mo P., Xing Y., Xiao Y., Deng L., Zhao Q., Wang H. et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* — 2020. ctaa270. DOI: 10.1093/cid/ctaa270
14. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // *Клин. фармакол. тер.* — 2020. — № 29 (3). — С. 25–36.
15. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Колышкина Н.А., Троицкий А.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения // *Клиническая практика.* — 2020. — № 11 (2). — С. 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182)
16. Куличенко А.Н., Саркисян Н.С. К вопросу о точности лабораторной диагностики COVID-2019 // *Инфекция и иммунитет.* — 2021. — Т. 11. — С. 9–16. DOI: 10.15789/2220-7619-ТТQ-1622
17. van Kampen J.J.A., van de Vijver DAMC, Fraaij P.L.A, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) // *Nat Commun.* — 2021. — Vol. 12. — P. 267.
18. Nomura T., Kitagawa H., Omori K., Shigemotoa N. et al. Duration of infectious virus shedding in patients with severe coronavirus disease 2019 who required mechanical ventilation // *Journal of Infection and Chemotherapy.* — 2022. — Vol. 28. — P. 19–23.



УДК 578.834.11

И.Н. ЧЕРЕЗОВА, Н.Х. ГАБИТОВА, Ю.А. ШАРИФУЛЛИНА, А.Ф. МУСТАФИНА
Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Коронавирусная инфекция у детей, вакцинированных против респираторных инфекций

Контактная информация:

Габитова Наиля Хусаиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии

Адрес: 420059, г. Казань, Оренбургский тракт, 140, **тел.:** +7 (843) 269-67-69, **e-mail:** borismk1@rambler.ru

В статье представлены различия течения коронавирусной инфекции у детей в зависимости от вакцинации против респираторных инфекций (грипп и пневмококк). Установлено, что при отсутствии вакцинации от респираторных инфекций чаще наблюдается тяжелое и среднетяжелое течение инфекции COVID-19. Вакцинация против респираторных инфекций предупреждает развитие тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Отмечено, что пневмококковая вакцина не создает защиты от COVID-19, но предупреждает суперинфекцию и развитие тяжелых форм бактериальных пневмоний. Вакцина против гриппа формирует ранний перекрестный иммунитет гриппа и коронавирусной инфекции и тем самым предупреждает развитие тяжелого течения болезни.

Ключевые слова: дети, коронавирусная инфекция, иммунитет, вакцинация.

(Для цитирования: Черезова И.Н., Габитова Н.Х., Шарифуллина Ю.А., Мустафина А.Ф. Коронавирусная инфекция у детей, вакцинированных против респираторных инфекций. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 55–59)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-55-59

I.N. CHEREZOVA, N.KH. GABITOVA, YU.A. SHARIFULLINA, A.F. MUSTAFINA
Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan

Coronavirus infection in children vaccinated against respiratory infections

Contact details:

Gabitova N.Kh. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics

Address: 140 Orenburgskiy trakt, Kazan, Russian Federation, 420059, **tel.:** +7 (843) 269-67-69, **e-mail:** borismk1@rambler.ru

The article presents the differences in the course of coronavirus infection in children depending on vaccination against respiratory infections (influenza and pneumococcus). It was found that in the absence of vaccination against respiratory infections, severe and moderate course of COVID-19 infection is observed more often. Vaccination against respiratory infections prevents the development of a severe course of the new coronavirus infection. It was noted that the pneumococcal vaccine does not create protection against COVID-19, but it prevents superinfection and the development of severe forms of bacterial pneumonia. The flu vaccine forms early cross-immunity between influenza and coronavirus infection, thus preventing the development of a severe course of the disease.

Key words: children, coronavirus, immunity, vaccination.

(For citation: Cherezova I.N., Gabitova N.Kh., Sharifullina Yu.A., Mustafina A.F. Coronavirus infection in children vaccinated against respiratory infections. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 55–59)

Коронавирусная инфекция на сегодняшний день остается актуальной проблемой медицинского сообщества в виду непредсказуемости течения и развития осложнений. COVID-19 приводит к широкому спектру негативных последствий, многие из которых могут сохраняться в течение месяцев. В настоящее время известно 7 представителей коронавирусов, инфицирующих человека, одним из которых является коронавирус SARS-CoV-2. При инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может развиваться острый респираторный дистресс-синдром и мультиорганное повреждение [1–3]. Представители семейства коронавирусов (*Coronaviridae*) являются одноцепочечными РНК-содержащими вирусами, с дополнительной липополисахаридной оболочкой, которая содержит характерные белковые шиповидные отростки — поверхностный спайковый S-протеин, необходимый для проникновения вируса в клетку. Данный белок не только обеспечивает присоединение и слияние с мембранами клетки-хозяина, но и определяет контагиозность SARS-CoV-2 [4]. В работе китайских исследователей показано, что SARS-CoV-2 слабо поврежден разрушению при повышенных температурах и имеет высокую персистирующую способность [5]. При попадании в организм человека коронавирусы вызывают различные респираторные заболевания, тяжесть которых зависит от типа вируса [3, 6]. Клиническая картина коронавирусной инфекции схожа с проявлениями других сезонных респираторных инфекций и характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой. В частности, грипп и COVID-19 могут быть клинически неотличимы в пик сезонной заболеваемости. Педиатры могут столкнуться за сезон с несколькими случаями коронавирусной инфекции у детей, протекающих с нетяжелыми формами ОРВИ. Инфицированию SARS-CoV-2 подвержены дети всех возрастов. Причиной инфицирования детей в большинстве случаев являются семейные контакты с заболевшими, при этом молодежь 15–34 лет является основным источником распространения инфекции [7–9]. Самый распространенный — аэрогенный механизм передачи инфекции, при котором у заболевшего человека могут развиваться симптомы тяжелой пневмонии. Установлено, что тяжесть течения COVID-19 зависит от состояния иммунной системы пациента, особенностей реагирования иммунитета на вирус и вирусной нагрузки на организм, что подтверждено многочисленными работами [10, 11]. Важную роль в противодействии COVID-19 играют индивидуальные особенности иммунной системы организма. Известно, что при развитии заболевания, вызванного SARS-CoV-2, отсутствует быстрое реагирование врожденного иммунитета. Замедленная реакция врожденного иммунного ответа характерна для лиц с нарушениями здоровья. Запоздавающий иммунный ответ создает возможность для реализации повреждающего воздействия вируса на клетки [11]. Нарушение в иммунной системе может привести к неадаптированному системному иммунному ответу с быстрым распространением вируса и более тяжелым течением заболевания. Имеются предположения о вероятной защитной роли традиционных вакцин против респираторных инфекций в отношении коронавирусной инфекции нового типа. В ряде работ показано, что у лиц, вакцинированных против гриппа, туберкулеза и пневмококковой инфекции, реже регистрируются тяжелые формы и смер-

тельные исходы COVID-19 [12–14]. Это связано с эпигенетическим перепрограммированием реакции моноцитов, когда врожденные иммунные клетки, включая моноциты и естественные клетки-киллеры (NK), участвуют в неспецифической иммунной защите, которая не зависит от Т- или В-клеток памяти [15, 16]. Введение вакцин для профилактики управляемых инфекций индуцирует память врожденной иммунной системы, которая проявляется в развитии гетерологических (против других неродственных патогенов) иммунных ответов. Этот феномен получил название «тренированный иммунитет» [17–19]. В литературе имеются данные об иммунокорректирующем воздействии пневмококковой инфекции на формирование врожденного и адаптивного иммунитета, приводящего к снижению риска инфицирования не только пневмококками, но и SARS-CoV-2. По-видимому, это связано с тем, что пневмококковые вакцины в своем составе содержат белковые детерминанты, схожие с таковыми у SARS-CoV-2 [20, 21]. Снижение вероятности инфицирования SARS-CoV-2 у вакцинированных людей может быть связано с наличием в вакцинных препаратах, помимо антигенов адъювантов и конъюгатов, способных оказывать неспецифическое иммуномодулирующее и политропное воздействие, в результате антиген-независимой активации лимфоцитов, играющих важную роль в Т- и В-клеточной памяти [22]. Данный механизм будет зависеть от силы первоначального иммунного ответа, адъюванта и характера гетерологического иммунного ответа. Вакцинация обеспечивает приобретенный иммунитет к конкретному инфекционному заболеванию, следовательно, вакцинация против сезонного гриппа позволит упростить дифференциальную диагностику в период продолжающейся пандемии SARS-CoV-2.

Цель исследования — оценить течение новой коронавирусной инфекции у детей при наличии или отсутствия вакцинации против сезонных респираторных инфекций (грипп и пневмококковая инфекция).

Материал и методы

Для решения поставленной цели были проанализированы амбулаторные карты 147 детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией методом ПЦР в поликлиниках г. Казани за период с февраля 2020 г. по январь 2021 г. Данные детей, переболевших COVID-19 инфекцией, включали: сведения о проведенной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, выписки из истории болезни после стационарного лечения, результаты компьютерной томографии органов дыхания, записи динамического наблюдения за детьми, находящимися на амбулаторном лечении. В группу исследования вошли пациенты от 0 до 18 лет. По возрастному составу дети распределились следующим образом: от 0 до 3 лет — 28 (19,06%) человек, 3–7 лет — 26 (17,69%) детей, 7–11 лет — 36 (24,49%), подростки 12–18 лет — 57 (38,76%) человек. Все дети были распределены на 4 группы. Первую группу составили 65 (44,22%) детей, которые не имели вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Во вторую группу вошли 40 (27,21%) пациентов, вакцинированных только против гриппа. Третью группу составили 25 (17,01%) детей, вакцинированных пневмококковой вакциной.



17 (11,56%) пациентов, вакцинированные двумя вакцинами (гриппа и пневмококка), вошли в четвертую группу.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 и отношения шансов между группами с применением программного обеспечения Graph Pad Prism 9 (Graph Pad Software, San Diego, США). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$, для вычисления отношения шансов применяли доверительный интервал 95% (табл. 1, 2).

Результаты и обсуждение

Выявлено, что среди детей 1 группы 12 (18,46%) человек перенесли COVID-19 в тяжелой форме, а 28 (43,08%) — средней степени тяжести. Тяжесть течения заболевания характеризовалась выраженным интоксикационным синдромом, фебрильной температурой более 5 дней, дыхательной недостаточностью 1–2 степени. Из 40 детей с тяжелой и среднетяжелой степенью заболевания поражение легких по результатам проведенной компьютерной томографии было у 23 детей и характеризовалось помутнением легочного рисунка по типу «матового стекла», участками консолидации и ретикулярными изменениями. У 17 из них поражение легочной ткани соответствовало картине КТ-1 с минимальными ретикулярными изменениями. У 3 детей отмечалось поражение легких с единичными участками крупной консолидации, характерных для КТ-2. Поражение легочной ткани с ретикулярными изменениями и более протяженными участками уплотнения, соответствующими КТ-3, было также диагностировано у 3 детей. Эти 6 детей с выраженными изменениями в легочной ткани были школьного возраста. Легкое и бессимптомное течение коронавирусной инфекции имели 25 (38,46%) детей в данной группе. Несмотря на отсутствие вакцинации против сезонных респираторных инфекций, следует отметить, что большинство заболевших детей, у которых были выявлены изменения легочной ткани по данным

КТ, не имели значительного повреждения легких. Вероятнее всего, ранее проведенная вакцинация против кори, дифтерии, столбняка и туберкулеза определяет инфицирование здорового организма с тренированной иммунной системой и обуславливает более легкое течение COVID-19, что согласуется с литературными данными [12–23].

Среди детей 2 группы большинство — 85% имели легкое (16 детей 40%) и бессимптомное (18–45%) течение болезни, и лишь у 15% детей было диагностировано тяжелое (1–2,5%) и средней тяжести (5–12,5%) течение заболевания, что подтверждается статистически значимым различием по сравнению с непривитыми ($p < 0,0001$). Шанс бессимптомного и легкого течения у детей, вакцинированных против гриппа, по сравнению с детьми 1 группы, был в 9 раз выше. Согласно литературным данным [11, 22], живая аттенуированная вакцина против гриппа способствует развитию врожденных механизмов иммунного ответа, путем формирования неспецифической перекрестной защиты от генетически неродственных вирусов, поражающих дыхательные пути. При этом у вакцинированных против гриппа пациентов частота возникновения других респираторных заболеваний снижается на 15–20% по сравнению с непривитыми. Вакцины против гриппа кроме индукции гуморального иммунитета оказывают активирующее влияние на эффекторы клеточного иммунитета и увеличивают количество клеток киллеров (NK-клеток), Т- и В-лимфоцитов [22]. Наибольшим влиянием на эффекторы клеточного иммунного ответа обладают иммуноадьювантные вакцины. Синтез специфических антител после введения адьювантной вакцины формирует ранний противовирусный иммунный ответ, что может снижать заболеваемость не только гриппом, но и другими респираторными инфекциями, к которым относится новая циркулирующая коронавирусная инфекция [22].

Из 25 (17,01%) детей третьей группы тяжелое течение болезни было отмечено у 5 (20%) пациентов, у 13 (52%) — средней степени тяжести и только у 7 (28%) заболевших отмечалось легкое (2–8%)

Таблица 1. Течение коронавирусной инфекции у вакцинированных и невакцинированных детей против респираторных инфекций

Table 1. Course of coronavirus infection in children vaccinated and unvaccinated against respiratory infections

Группы детей (абс.)	Тяжелое течение	Средней степени тяжести	Легкое и бессимптомное течение	(χ^2 Пирсона) P-value
1 группа — не вакцинированные (65)	12 (18,46%)	28 (43,08)	25 (38,46%)	1 группа
2 группа — вакцинированные против гриппа (40)	1 (2,5%)	5 (12,5%)	34 (85%)	$P < 0,0001$
3 группа — вакцинированные пневмококком (25)	5 (20%)	13 (52%)	7 (28%)	$P = 0,6396$
4 группа — грипп + пневмококк (17)	2 (11,76%)	2 (11,76%)	13 (76,47%)	$P = 0,0169$
Всего 147	20 (13,61%)	48 (32,65%)	79 (53,74%)	

Таблица 2. Отношение шансов бессимптомного и легкого течения коронавирусной инфекции
Table 1. Odds ratio of symptomless and mild course of coronavirus infection

Группы детей	Тяжелое и средней тяжести течение	Бессимптомное и легкое течение	Отношение шансов (ОШ)
1 группа (65)	40	25	1 группа
2 группа (40)	6	34	9,067; 95% ДИ 3,360–24,249 (1 гр. к 2 гр.)
3 группа (25)	18	7	0,622; 95% ДИ 0,2441–1,636 (1 гр. к 3 гр.)
4 группа (17)	4	13	5,200; 95% ДИ 1,616–15,59 (1 гр. к 4 гр.)
Всего 147	68	79	

и бессимптомное (5–20%) течение. Нами не установлено существенного различия течения коронавирусной инфекции данной группы детей с группой не вакцинированных ($p = 0,063$). На настоящий момент в мире применяют два вида пневмококковых вакцин: пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина и полисахаридная пневмококковая 23-валентная вакцина. В литературе имеются сведения о снижении вероятности инфицирования новой коронавирусной инфекции у вакцинированных пневмококковой вакциной лиц старше 65 лет [24]. Возможно, это связано с тем, что пневмококковые вакцины содержат в своем составе поверхностные белки пневмококка, схожие с белками SARS-CoV-2 [21, 25]. Сама вакцинация против пневмококковой инфекции не может считаться специфической защитой от COVID-19 [26], но оказывает эффективность в профилактике суперинфекций с участием бактериального заражения *S. Pneumonia* у больных коронавирусом [3, 27, 28].

В четвертой группе пациентов 13 детей имели бессимптомное (9–52,94%) и легкое (4–23,53%) течение заболевания. Тяжелое и среднетяжелое течение перенесли 4 (23,53%) ребенка. Это были дети с сопутствующей патологией: юношеский ревматоидный артрит, киста почки, синдром Дауна, тромбоцитопения. Коморбидные заболевания, сопровождающие нарушения в иммунном статусе пациента, являются важным фактором риска инфицирования COVID-19 и предиктором его тяжелого течения [7]. Вакцинация обеими вакцинами (гриппа и пневмококк) также значимо облегчает течение коронавирусной инфекции ($p = 0,016$) и в 5,2 раза повышает шанс бессимптомного и легкого течения заболевания в сравнении с не вакцинированными детьми 1 группы. (табл. 1, 2).

Выводы

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о более легком течении COVID-19 у детей. Вакцинация против респираторных инфекций предупреждает развитие тяжелого и среднетяжелого течения коронавирусной инфекции. Наиболее значимый эффект отмечен при использовании вакцины против гриппа. Сезонная вакцинация против гриппа упростит дифференциальную диагностику SARS-CoV-2 и гриппа в период массового заболевания. Это позволит предотвратить одновременное заражение гриппом и COVID-19, создаст устойчивый иммунитет, который может усилить иммунитет против SARS-CoV-2. Для профилактики инфицирования и осложненного течения коронавирусной

инфекции целесообразно использовать вакцины, в состав которых входят адъюванты и конъюгаты. Проведенное исследование подтверждает рекомендации ВОЗ о необходимости проведения вакцинации против гриппа в период пандемии.

Черезова И.Н.

<http://orcid.org/0000-0001-8961-0996>

Габитова Н.Х.

<http://orcid.org/0000-0002-8375-0565>

Шарифуллина Ю.А.

<http://orcid.org/0000-0002-5735-0007>

Мустафина А.Ф.

<http://orcid.org/0000-0002-4122-4460>

Литература

- Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Ртищев А.Ю. и др. Коронавирусная инфекция у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 2. — С. 270–278.
- Liu J., Zheng X., Qiaoxia Tong, Li W. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV // J. Med Virol. — 2020. — Vol. 92 (5). — P. 491–494. Published online 2020 Feb 21. DOI: 10.1002/jmv.25709 PMID: 32056249
- Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A. S., Zhou J. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses // Trends Microbiol. — 2016. — Vol. 24 (6). — P. 490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003
- Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2020. — Т. 97, № 4. — С. 339–345. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6
- He J., Tao H., Yan Y., Huang S.Y., Xiao Y. Molecular Mechanism of Evolution and Human infection with SARS-CoV-2 // Viruses. — 2020. — Vol. 12 (4). — P. 428. DOI: 10.3390/v1040428
- Monto A.S., Medical reviews. Coronaviruses // The Yale Journal of Biology and Medicine. — 1974. — Vol. 47 (4). — P. 234.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети // Пульмонология. — 2020. — Т. 30, № 5. — С. 609–628. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
- Goldstein E., Lipsitch M. Temporal rise in the proportion of younger adults and older adolescents among coronavirus disease (COVID-19) cases following the introduction of physical distancing measures, Germany, March to April 2020 // Euro Surveill. — 2020. — Vol. 25 (17). 2000596. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000596
- Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children // N Engl J Med. — 2020. — Vol. 18. DOI: 1056/NEJMc2005073
- Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // Иммунология. — 2020. — Т. 41, № 1. — С. 83–91.
- Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей / ред. М.П. Костинов. — М.: группа МДВ, 2020. — 112 с.
- Salman S., Salem M.L. Routine immunization may protect childhood against COVID-19 // Med Hypotheses. — 2020. — Vol. 25 (1-series number 5). — P. 11–13. DOI: 10.21608/jcbr.2020.mar 25 DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109689 PMID: 32240961
- Gold J. MMR vaccine appears to confer strong protection from COVID-19: few deaths from SARS-CoV-2 in highly vaccinated populations. — 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.32128.25607



14. Franklin R., Young A., Neumann B. et al. Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19 // *BMJ* Yale. — 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20053207
15. Arts R.J.W., Netea M.G. Epigenetic rewiring of monocytes in BCG vaccination. In: *The value of BCG and TNF in autoimmunity (Second Edition)* / Ed. D.L. Faustman. — ELSEVIER Academic Press. — 2018. — Chapter 8. — P. 109–120. DOI: 10.1016/B978-0-12-814603-3.00008-2
16. Bekkering S., Blok B.A., Josten Leo A.B., Ricsen N.P. et al. In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes // *J. ASM Clin. And Vaccine Immunol.* — 2016. — Vol. 23 (12). DOI: 10.1128/CVI.00349-16
17. O'Neil L.A.J., Netea M.G. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? // *Nat Rev Immunol.* — 2020. — № 20. — P. 335–337. DOI: 10.1038/s41577-020-0337-y
18. Angelidou A., Diray-Arce J., Giulia Conti M. et al. BCG as a case study for precision vaccine development: lessons from vaccine heterogeneity, trained immunity, and immune ontogeny // *Front Microbiol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 332. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00332
19. Netea M.G., Joosten L., Latz E. et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease // *Science.* — 2016. — Vol. 352 (6284). — P. aaf1098. DOI: 10.1126/science.aaf1098
20. Костинов А.М., Костинов М.П. Восприимчивость к SARS-CoV-2, привитых против *S. Pneumonia* — механизм неспецифического действия пневмококковой вакцины // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* — 2020. — Т. 19, № 6. — С. 183–189.
21. Root-Bernstein R. Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 Proteins and Proteins in Pneumococcal Vaccines May Protect Against Symptomatic SARS-CoV-2 Disease and Death // *Preprints.org.* — 2020. DOI: 10.20944/preprints202007.0141.v16
22. Костинов М.П. Чучалин А.Г. Приоритетная вакцинация против респираторных инфекций в период пандемии COVID-19 и после ее завершения: пособие для врачей / ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с.
23. Цыганков П.В., Альникин А.Б., Кваше И.В. и др. Частота выявления положительных маркеров Covid-19 у лиц с различным прививочным анамнезом. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2021. — Т. 20, № 3. — С. 4–7. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-4-7
24. Root-Bernstein R. Age and Location in Severity of COVID-19 Pathology: Do Lactoferrin and Pneumococcal Vaccination Explain Low Infant Mortality and Regional Differences? // *Bio Essays.* — 2020. — Vol. 42 (11). — P. e2000076. DOI: 10.1002/bies.202000076
25. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 13–30. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30
26. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public // *Mythbusters.* — 2020. — URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters#vaccines> (дата обращения: 1.10.2020).
27. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4 (12). — P. 8540. DOI: 10.1371/journal.pone.0008540
28. Mimura K., Kimura S., Kajiwara C., Nakakubo Sho et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza // *Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 22 (8). — P. 312–321. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.1

УДК 351.774.7

Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА^{1,2}, В.Х. ФАЗЫЛОВ^{3,4}, Г.Г. ВАФИНА^{1,5}, И.К. МИНУЛЛИН¹, И.Р. ИСКАНДАРОВ²¹Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер МЗ РФ, г. Казань²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань³Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань⁴Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ МЗ РТ, г. Казань⁵Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань

Вакцинация трудовых мигрантов против кори на фоне пандемии COVID-19

Контактная информация:**Еремеева Жанна Григорьевна** — врач-эпидемиолог, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины**Адрес:** 420012 г. Казань, ул. Толстого, 4, **тел.:** +7-927-448-83-80, **e-mail:** Z.Eremeeva@tatar.ru

Цель исследования — представить результаты изучения охвата вакцинацией трудовых мигрантов против кори на фоне пандемии COVID-19.

Материал и методы. Проведена оценка охвата вакцинацией трудовых мигрантов против кори живой коревой вакциной по Республике Татарстан по данным амбулаторных карт иностранных граждан, проходящих медицинское освидетельствование в 2020–2021 гг., и учетно-статистических форм прививочного кабинета кожно-венерологического диспансера. Данные обработаны в программе Microsoft Excel 2010 и с использованием онлайн калькулятора OpenEpi. Охват вакцинацией против кори рассчитывался в процентах (долях, %) как соотношение числа привитых мигрантов из числа подлежащих вакцинации.

Результаты. Из общего числа иностранных граждан (более 25 тыс. ежегодно), проходящих медосмотр, 40–50% представляют собой трудовые мигранты. В Татарстане в 2019 г. началась прививочная кампания трудовых мигрантов против кори, охват вакцинацией в 2020 г. составил 80%, в 2021 г. — 93%. 2021 г. — год начала вакцинации мигрантов против новой коронавирусной инфекции, что отразилось на вакцинации мигрантов против кори из-за необходимости выдерживания интервала между введением живой коревой вакцины и вакцины Спутник Лайт. За 2021 г. в Республике Татарстан привито 3126 иностранных граждан Спутником Лайт по самообращению.

Выводы. Благодаря слаженной информационно-разъяснительной работе врачей дерматовенерологов, терапевтов о необходимости вакцинации против инфекций с аэрогенным механизмом передачи с целью предупреждения инфицирования в семейных очагах и трудовых коллективах, профилактики тяжелого течения заболеваний и развития осложнений на фоне сложившейся эпидемиологической ситуации, охват вакцинацией иностранных граждан против кори в 2021 г. сохранился на высоком уровне и составил 93%, несмотря на то, что вакцинация против коронавирусной инфекции отодвинула вакцинацию против кори.

Ключевые слова: вакцинация, трудовые мигранты, корь, коронавирусная инфекция.

(Для цитирования: Еремеева Ж.Г., Фазылов В.Х., Вафина Г.Г., Минуллин И.К., Искандаров И.Р. Вакцинация трудовых мигрантов против кори на фоне пандемии COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 60–64)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-60-64

ZH.G. EREMEEVA^{1,2}, V.KH. FAZYLOV^{3,4}, G.G. VAFINA^{1,5}, I.K. MINULLIN¹, I.R. ISKANDAROV²¹Republican Clinical Dermatovenereological Dispensary, Kazan²Kazan State Medical University, Kazan³Kazan State Medical Academy, Kazan⁴Republican Center for the Prevention and Control of AIDS, Kazan⁵Kazan Federal University, Kazan

Vaccination of migrant workers against measles under the COVID-19 pandemic

Contact details:**Eremeeva Zh.G.** — epidemiologist, Assistant Lecturer of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine**Address:** 4 Tolstoy St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-927-448-83-80, **e-mail:** Z.Eremeeva@tatar.ru

The purpose — to present the results of the study of vaccination coverage of migrant workers against measles under the COVID-19 pandemic.

Material and methods. The vaccination coverage of migrant workers against measles with live measles vaccine in the Republic of Tatarstan was assessed according to outpatient cards of foreign citizens, undergoing medical examination in 2020–2021, and accounting and statistical forms of the vaccination office of the Dermatovenereological Dispensary. The data were processed in Microsoft Excel 2010 and using the OrepEri online calculator. Measles vaccination coverage was calculated as a percentage (fractions, %) as the ratio of the number of vaccinated migrants among those subject to vaccination.

Results. Of the total number of foreign citizens (more than 25 thousand annually) undergoing medical examinations, 40-50% are labor migrants. In Tatarstan, the vaccination campaign of migrant workers against measles started in 2019, vaccination coverage in 2020 was 80%, in 2021 — 93%. 2021 is the year of the start of vaccination of migrants against the new coronavirus infection, which affected the vaccination of migrants against measles due to the need to maintain the interval between the introduction of live measles vaccine and Sputnik Lite vaccine. In 2021, 3126 foreign citizens were vaccinated in the Republic of Tatarstan with Sputnik Lite vaccine.

Conclusion. Due to the coordinated information and explanatory work of dermatovenereologists and therapists about the need for vaccination against infections with an aerogenic transmission mechanism in order to prevent infection in families and labor collectives, as well as due to prevention of severe diseases and complications under the current epidemiological situation, vaccination coverage of foreign citizens against measles in 2021 remained at a high level and amounted to 93%, despite the fact that vaccination against coronavirus infection postponed vaccination against measles.

Key words: vaccination, migrant workers, measles, coronavirus infection.

(For citation: Ereemeeva Zh.G., Fazylov V.Kh., Vafina G.G., Minullin I.K., Iskandarov I.R. Vaccination of migrant workers against measles under the COVID-19 pandemic. Practical medicine. 2022. T. 20, № 3, С. 60–64)

Мигранты — люди, совершающие переселение из одного региона (государства) в другой, в ряде случаев большими группами и на большие расстояния. Данная группа населения многочисленна и представляет собой потенциальные источники инфекционных заболеваний. Инфекции с аэрогенным механизмом передачи являются самыми контагиозными инфекциями: к сведению, индекс контагиозности кори составляет 12–18, COVID-19 — 1–3 [1–4]. Актуальность вакцинации против коронавирусной инфекции не теряет значимости на фоне продолжающейся с 2020 г. пандемии, которая диктует необходимость создания иммунной прослойки населения с охватом не менее 95%, что позволит снизить

риск инфицирования, предупредить тяжелое течение инфекции и возникновение осложнений, приводящих к летальным исходам. Несмотря на то, что не установлен протективный уровень антител, который позволил бы предупредить инфицирование вирусом, вакцинация остается одним из наиболее эффективных и безопасных способов защиты населения от инфицирования возбудителями инфекционных заболеваний [5].

Несмотря на достижение стабильного снижения заболеваемости населения корью на фоне вакцинации, элиминация кори не достигнута, продолжается регистрация единичных завозных случаев у непривитых лиц [6, 7] (рис. 1).

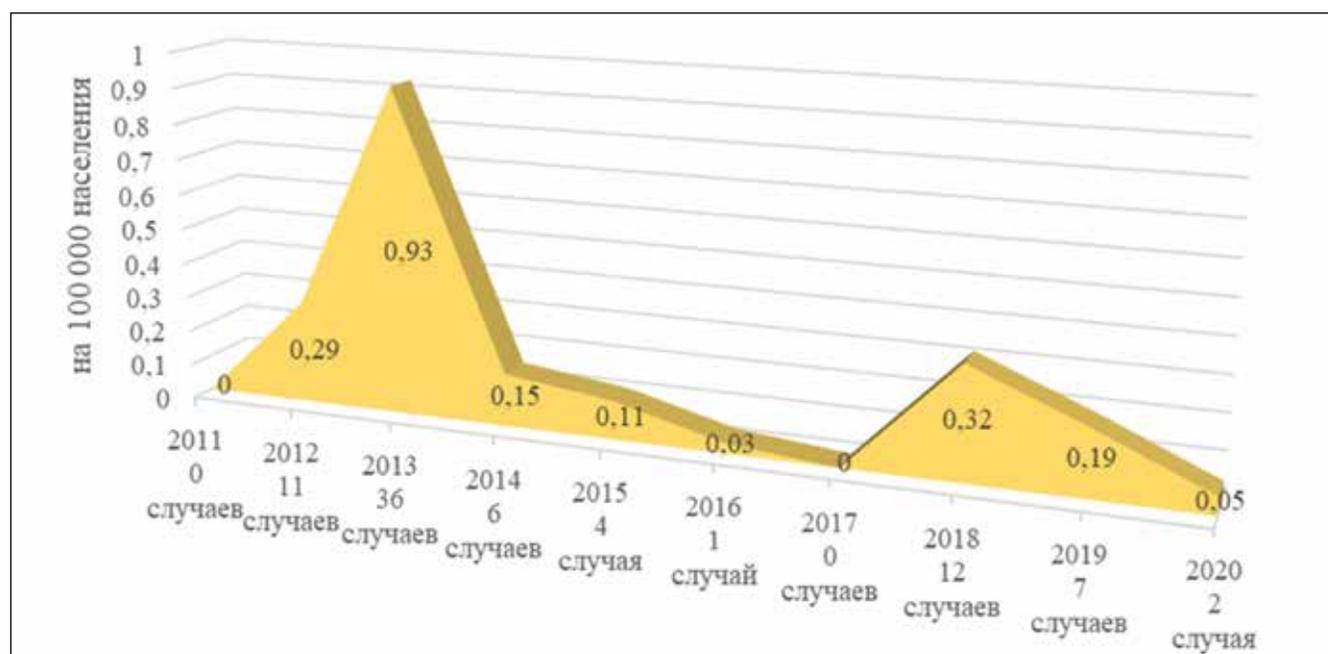


Рисунок 1. Динамика заболеваемости населения Республики Татарстан корью
Figure 1. Dynamics of measles morbidity of the Republic of Tatarstan population

В исследовании по изучению коллективного иммунитета к вирусу кори в 2013 г/ негативными были 19,8% (286 из 1505 обследованных), а в 2014 г. — 8,7% (56 человек из 647) [8]. Из 100 обследованных здоровых взрослых в возрасте 18–30 лет на наличие противокорьевого иммунитета у 68% не были обнаружены антитела, однако специфический клеточный иммунитет к антигенам вирусов кори выявлен у 57,37% обследованных лиц [9]. Доля серонегативных лиц среди обследованных мигрантов ($n = 909$) к вирусу кори составила 13,5 % [10].

Следовательно, данная когорта должна быть привита по эпидемиологическим показаниям от наиболее контагиозных инфекций, в том числе от кори и коронавирусной инфекции. Вакцинация против указанных инфекций проводится согласно требованиям Национального календаря профилактических прививок [11].

Цель исследования — представить результаты изучения охвата вакцинацией мигрантов против кори на фоне пандемии COVID-19.

Материал и методы

Проведена оценка охвата вакцинацией трудовых мигрантов против кори живой коревой вакциной по Республике Татарстан (РТ) по данным амбулаторных карт иностранных граждан, проходящих медицинское освидетельствование в 2020–2021 гг., и учетно-статистических форм прививочного кабинета кожно-венерологического диспансера. Данные обработаны в программе Microsoft Excel 2010 и с использованием онлайн калькулятора OpenEr и StatTech. Охват вакцинацией против кори рассчитывался в процентах (доли, %) как соотношение числа привитых мигрантов из числа подлежащих вакцинации.

Результаты и обсуждение

Из общего числа иностранных граждан (более 25 тыс. ежегодно), проходящих медицинское освидетельствование, 40–50% представляют собой трудовые мигранты (рис. 2).

Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 6.03.2019 № 2 «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации» в 2019 г. была начата вакцинация трудовых мигрантов против кори при оформлении ими медицинского заключения об отсутствии инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих. В Татарстане в 2019 г. началась прививочная кампания трудовых мигрантов против кори, которая продолжается согласно республиканскому плану мероприятий по реализации элиминации кори и краснухи, достижению спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в РТ на 2021–2025 гг.

Охват вакцинацией трудовых мигрантов против кори в РТ в 2020 г. составил 80%, в 2021 — 93% (табл. 1, рис. 3).

2021 — год начала вакцинации мигрантов против новой коронавирусной инфекции, что отразилось на вакцинации мигрантов против кори. Проведение вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 необходимо строго в соответствии с инструкцией к препарату с соблюдением необходимого интервала между введением живой коревой вакцины и Спутником Лайт. Кроме того, из числа подлежащих вакцинации трудовых мигрантов иностранные граждане имеют право на добровольный информированный отказ от проведения профилактических прививок [12] после получения полной достоверной информации от медицинского работника о последствиях такого отказа, вероятности возникновения инфекционного заболевания, осложнений и летальных исходов. Грамотная разъяснительно-информационная работа врачей: дерматовенерологов, терапевтов о необходимости вакцинации от вакциноуправляемых инфекций с целью предупреждения инфицирования в семейных очагах и трудовых коллективах, профилактика тяжелого течения и развития осложнений на фоне эпидемиологической ситуации по кори и коронавирусной инфекции позволяет увеличить охват вакцинацией данной группы населения и увеличить иммунную прослойку населения.

За 2021 г. в РТ привито 3126 иностранных граждан Спутником Лайт по самообращению, что способствовало формированию коллективного иммунитета в данной группе лиц, снижению риска инфицирования, более легкому течению инфекции, предотвращению тяжелых форм и осложнений. Помимо лиц, привитых на территории РТ, приезжающие иностранные граждане вакцинированы от коронавирусной инфекции на других территориях, за пределами России, другими вакцинами. В 2021 г. количество таких лиц составило 15%.

Выводы

Несмотря на то, что вакцинация против коронавирусной инфекции отодвинула вакцинацию против кори трудовых мигрантов, охват вакцинацией иностранных граждан против кори в 2021 г. сохранился на высоком уровне и составил 93%, что позволило увеличить иммунную прослойку среди жителей республики и предотвратить инфицирование в очагах.

Еремеева Ж.Г.

<https://orcid.org/0000-0003-2711-0624>

Фазылов В.Х.

<https://orcid.org/0000-0003-4333-6316>

Вафина Г.Г.

<https://orcid.org/0000-0002-7245-2650>

Минуллин И.К.

<https://orcid.org/0000-0003-3005-9938>

Искандаров И.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-4983-1150>

Таблица 1. Показатели охвата вакцинацией против кори трудовых мигрантов в РТ
Table 1. Indicators of vaccination coverage against measles among migrant workers in the RT

Показатели	2019	2020	2021
Количество трудовых мигрантов, подлежащих вакцинации, человек	4165	10 235	22 942
Число привитых против кори, человек	743	8101	21 331
Охват вакцинации, %	18	79	93
>60	57 (79,2%)	35 (56,5%)	$p < 0,001$



Рисунок 2. Число освидетельствованных иностранных граждан за 2018–2021 гг.
Figure 2. The number of foreign citizens who underwent medical examination in 2018–2021

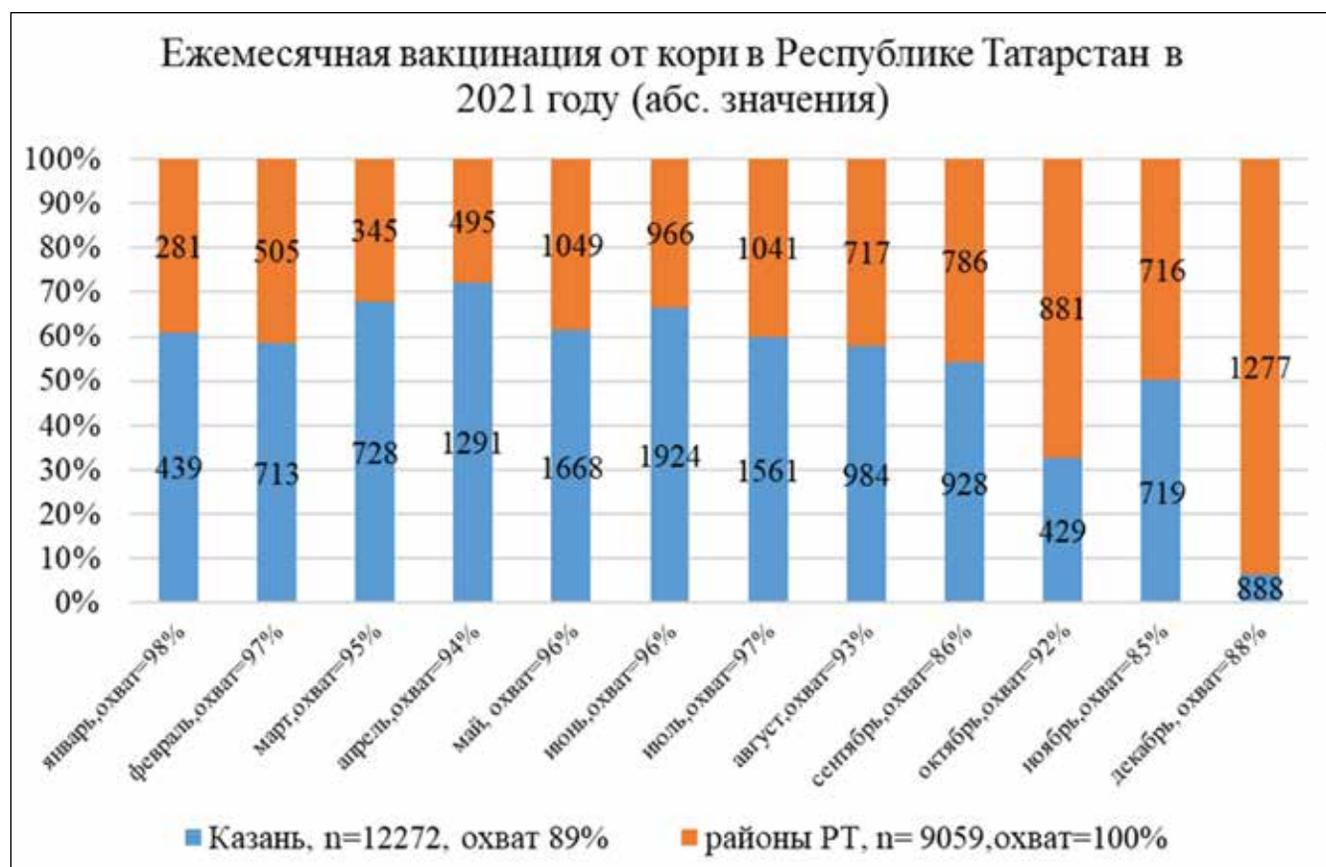


Рисунок 3. Охват вакцинацией против кори в ГАУЗ «РККВД» в разбивке по г. Казани и филиалам за 2021 г.

Figure 3. Measles vaccination coverage in the Republican Clinical Dermatovenereological Dispensary in Kazan and branches in 2021

**Литература**

1. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В. и др. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. — 2020. — № 1. — С. 5–22. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-1-5-22
2. Biggerstaff M., Cauchemez S., Reed C. et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature // BMC Infect Dis. — 2014. — № 14. — P. 480.
3. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know // Int J Infect Dis. — 2020. — P. 44–48. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004
4. Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C. et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam // N Engl J Med. — 2020. — № 382 (9). — P. 872–874. DOI: 10.1056/NEJMc2001272
5. Тихомирова К.К., Константинова Ю.Е., Харит С.М. Корь, краснуха, паротит — старая новая проблема // Поликлиника. — 2020. — № 4. — С. 39–45.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2020 г.: Государственный доклад. — Казань: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 366 с.
7. Халтурина Е.О., Поликер Е.Е., Земских Б.Л. Разработка вероятностной математической модели прогноза эпидемии кори в 2020 г. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2019. — № 4. — С. 74–81. DOI: 10.14427/jipai.2019.4.74
8. Короткова В.А., Хомичук Т.Ф., Щелканов М.Ю. Вопросы эпидемиологического надзора и профилактики кори, краснухи в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2015. — № 4 (62). — С. 124–129.
9. Смердова М.А., Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П. Особенности иммунного ответа на вакцинацию против кори у серонегативных взрослых // Российский иммунологический журнал. — 2019. — Т. 13 (22), № 2. — С. 1021–1023. DOI: 10.31857/S102872210006485-8
10. Семененко Т.А., Готвянская Т.П., Кудрявцева Е.Н. Частота обнаружения антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у зарегистрированных в Московской области иностранных граждан (трудовых мигрантов) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16, № 3 (94). — С. 11–15.
11. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями от 6 декабря 2021 года): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6.12.2021 № 1122н. — Приложение № 1, 2.
12. Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 2.07.2021) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». — URL: <https://base.garant.ru/12113020/> (дата обращения 28.02.2022).



УДК 578.834.11

Т.Н. ЯНКОВАЯ, В.В. БАРТЫШОВА, Е.О. МАЛЮТИНА, М.В. СИДОРОВА

Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Смоленск

Влияние симптомов тревоги на пищевое поведение у студентов медицинского вуза в условиях распространения новой коронавирусной инфекции

Контактная информация:**Янковая Татьяна Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО**Адрес:** 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел.:** +7-952-536-39-37, **e-mail:** med.sgmy@mail.ru

Цель исследования — изучение влияния уровня тревоги на ограничительное, эмоциональное, экстернальное пищевое поведение у студентов медицинского вуза в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. С октября по декабрь 2020 г. проведено исследование, в котором приняло участие 229 студентов медицинского вуза г. Смоленска. Средний возраст респондентов составил $21,4 \pm 3,22$ года. Для выявления типов расстройств пищевого поведения (ПП) использовался Голландский опросник DEBQ. Оценка уровня тревоги проводилась с помощью анкеты HADS. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты. 91,5% респондентов, чаще девушки, не контролируют пищевое поведение в условиях пандемии COVID-19. Нарушения эмоционального типа пищевого поведения более характерно для девушек, чем для юношей ($\chi^2 = 13,937$; $p < 0,05$). При оценке влияния степени выраженности тревоги на эмоциональный тип ПП установлено, что студенты с субклинической тревогой (63,33%), особенно с клинической (72,91%), имеют гиперфагическую реакцию на стресс (χ^2 расчетное = 7,617; χ^2 должное при $p < 0,05 = 5,99$). При анализе зависимости экстернального типа ПП от степени выраженности симптомов тревоги оказалось, что большинство участников с субклинической (67,27%), особенно с клинической тревогой (73,33%), не склонны реагировать на внешние стимулы (χ^2 расчетное = 11,540; χ^2 должное при $p < 0,05 = 9,21$).

Выводы. 91,5% студентов медицинского вуза, чаще девушки, не контролируют ограничительное, эмоциональное, экстернальное ПП. Нарушения эмоционального типа ПП зависит от пола и чаще встречаются у девушек. Наличие субклинической, и особенно клинической тревоги, способствует формированию нарушений эмоционального и экстернального типа ПП у студентов в условиях самоизоляции.

Ключевые слова: пищевое поведение, ограничительный тип пищевого поведения, эмоциональный тип пищевого поведения, экстернальный тип пищевого поведения, тревога.

(Для цитирования: Янковая Т.Н., Бартышова В.В., Малютина Е.О., Сидорова М.В. Влияние симптомов тревоги на пищевое поведение у студентов медицинского вуза в условиях распространения новой коронавирусной инфекции. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 65–68)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-65-68

T.N. YANKOVAYA, V.V. BARTYSHOVA, E.O. MALYUTINA, M.V. SIDOROVA

Smolensk State University, Smolensk

Effect of anxiety symptoms on eating behavior in Medical University students under the spread of the new coronavirus infection

Contact details:**Yankovaya T.N.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy**Address:** 28 Krupskaya St., Smolemsk, Russian Federation, 214019, **tel.:** +7-952-536-39-37, **e-mail:** med.sgmy@mail.ru

The purpose — to study the influence of anxiety level on restrictive, emotional, external eating behavior in medical students under the spread of the new coronavirus infection.

Material and methods. The study, in which 229 students of a medical university in Smolensk took part, was conducted from October to December 2020. The average age of the respondents was 21.4 ± 3.22 years. The Dutch DEBQ questionnaire was used to identify the types of eating disorders (ED). The anxiety level was assessed using the HADS questionnaire. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel.

Results. 91.5% of respondents, more often girls, do not control their eating behavior under the COVID-19 pandemic. Emotional eating behavior disorders are more typical for girls than for boys ($\chi^2 = 13.937$; $p < 0.05$). When assessing the influence of the anxiety degree on the emotional type of PP, it was found that students with subclinical anxiety (63.33%) and especially with clinical anxiety (72.91%) have a hyperphagic reaction to stress (χ^2 calculated = 7.617; χ^2 due at $p < 0.05 = 5.99$). When analyzing the dependence of the external type of eating behavior on the severity of anxiety symptoms, it turned out that the majority of participants with subclinical (67.27%) and especially clinical anxiety (73.33%) are not inclined to respond to external stimuli (χ^2 calculated = 11.540; χ^2 due at $p < 0.05 = 9.21$).

Conclusions. 91.5% of students of a Medical University, more often girls, do not control restrictive, emotional, external eating behavior. Disorders of the emotional type of eating behavior depend on the gender of students and are more common in girls. The presence of subclinical and especially clinical anxiety contributes to the formation of disorders of the emotional and external type of eating behavior in medical students under isolation.

Key words: eating behavior, restrictive type of eating behavior, emotional type of eating behavior, external type of eating behavior, anxiety.

(For citation: Yankovaya T.N., Bartyshova V.V., Malyutina E.O., Sidorova M.V. Effect of anxiety symptoms on eating behavior in Medical University students under the spread of the new coronavirus infection. Practical medicine. 2022. T. 20, № 3, С. 65–68)

Сегодня в России на каждую 1000 обследованных студентов приходится 800 человек больных, что в дальнейшем может привести к существенным социально-экономическим потерям и снижению благополучия общества [1–3]. Ухудшение их здоровья определяется рядом причин: наличием вредных привычек, низкой физической активностью, несоблюдением принципов рационального питания, что приводит к нарушению пищевого поведения (ПП) [4–6]. Кроме этого, в начале пандемии COVID-19 Всемирная организация здравоохранения определила фактор питания как один из ключевых в сохранении здоровья населения в условиях самоизоляции. В настоящее время питание студентов в период обучения в вузе не является рациональным и сбалансированным [1], так как прием пищи уже не контролируется родителями. В условиях самоизоляции их рацион зависит от собственной компетентности по вопросам рационального и сбалансированного питания с учетом пола, возраста и т. д.

При этом нарушение ПП — важнейший фактор риска развития ожирения, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, синдрома апноэ во сне, некоторых форм рака и остеоартрита [7, 8].

Также страдает психологическое здоровье молодых людей в связи с постоянно испытываемым стрессом, напряженным ритмом жизни, особенно в условиях самоизоляции. Кроме того, нарушение психологического здоровья снижает качество жизни лиц молодого возраста, приводит к преждевременному старению [9]. Вопрос влияния тревожно-депрессивных симптомов на формирование нарушений типов ПП исследован недостаточно. Изучалась зависимость ПП от личностной и ситуационной тревожности [10], от типа темперамента [11, 12]. Повышенный уровень личностной тревожности предполагает наличие тенденции воспринимать достаточно широкий диапазон объективно безопасных ситуаций как опасные, угрожающие, отвечать на каждую из них определенной реакцией. Постоянно повторяющиеся ответные реакции в течение времени могут вызывать патологические нарушения ПП человека, привести к формированию вредных привычек и, как следствие, развитию хронических неинфекционных заболеваний [13]. Представляет

большой интерес изучение зависимости нарушений типов ПП от уровня тревоги у студентов медицинского вуза в условиях распространения COVID-19.

Изучение ограничительного, эмоционального, экстернального типа ПП и оценка его зависимости от уровня тревоги, у лиц студентов медицинского вуза в условиях самоизоляции поможет в разработке профилактических мероприятий с целью формирования рационального режима питания для укрепления их здоровья.

Цель исследования — изучение влияния уровня тревоги на ограничительное, эмоциональное, экстернальное пищевое поведение у студентов медицинского вуза в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы

В исследование было включено 229 студентов (75 юношей (32,75%) и 154 (67,25%) девушки) медицинского вуза г. Смоленска в возрасте 18–26 лет (средний возраст составил $21,4 \pm 3,22$) без соматических и наследственных заболеваний.

Для выявления типов расстройств пищевого поведения использован Голландский опросник DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire), который направлен на выявление ограничительного, эмоционального и экстернального типов ПП.

Методика состоит из 33 вопросов, каждый из них имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «очень часто», которые оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 31 пункта, имеющего обратные значения. Подсчет баллов проводился путем сложения оценок по каждому пункту шкалы и деления получившейся суммы на количество пунктов в данной шкале [14].

Средний результат по ограничительному пищевому поведению составляет 2,4, при этом балл ниже или выше данной величины говорит о нарушении по этому типу. Средний результат по эмоциональному пищевому поведению — 1,8, по экстернальному — 2,7, при этом отклонением по этим двум типам считается балл выше или ниже среднего.

Выявление степени выраженности тревоги проводилось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), разработанной Zigmond A.S. и Snaith R.P. в 1983 г., включающей 14 пунктов,



разделенных на два раздела: уровень депрессии и тревоги, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики от 0 до 4. При интерпретации результатов по шкале тревоги учитывался суммарный показатель, при этом выделялись 3 области его значений: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги), 8–10 — субклинически выраженная тревога, 11 и выше — клинически выраженная тревога [15].

Исследование ограничительного, эмоционального и экстерналичного типов ПП и уровня тревоги у студентов проведено в период с октября по ноябрь 2020 г.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Результаты по дискретным переменным выражали в процентах. Статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей оценивали с помощью непараметрического метода критерия χ^2 (Пирсона). За нулевую гипотезу (H_0) было принято утверждение об отсутствии связи между типами ПП и исследуемыми факторами, а независимая переменная не оказывает никакого влияния. Альтернативная гипотеза (H_A), являющаяся «рабочей» гипотезой исследования, предполагала, что различия достаточно значимы и обусловлены влиянием независимой переменной. Выбранный уровень значимости: $p < 0,05$, как наиболее приемлемый для медицинских исследований.

Результаты и обсуждения

При анализе полученных данных были выявлены нарушения ПП ограничительного, эмоционального, экстерналичного типов у 91,5% респондентов. Нормальное ПП было установлено у 8,5% студентов. Причем у абсолютного большинства участников (91,49%, $n = 172$) обнаружилось нарушение всех трех типов поведения. Из них 27,13% ($n = 51$) — юноши и 64,36% ($n = 121$) — девушки. Нарушение по двум типам отмечались лишь у 8,51% ($n = 16$), из них 1,59% ($n = 3$) юношей и 6,91% ($n = 13$) девушек. Молодых людей, имеющих нарушение одного из трех типов ПП, не было.

Установлено, что 91,5% студентов, чаще девушки медицинского вуза, не контролируют свое ограничительное, эмоциональное, экстерналичное ПП в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.

Нарушение эмоционального типа ПП выявлено у 60,11% респондентов в условиях распространения COVID-19. При изучении зависимости эмоционального типа ПП от пола оказалось, что 67,9% девушек имеют гиперфагическую реакцию на стресс. При этом перепадали в стрессовой ситуации лишь 40,7% юношей. Связь между эмоциональным типом ПП и полом статистически значима: χ^2 расчетное = 13,937; χ^2 должное при $p < 0,05 = 9,21$.

Многие лица на фоне стресса теряют аппетит, но не люди с нарушенным эмоциональным типом ПП. При эмоциогенном поведении, особенно у девушек, чаще наблюдаются приступы переедания, при этом человек не может контролировать потребление пищи и не способен следить за количеством еды [16]. Обычно приступы переедания случаются в одиночестве, в условиях самоизоляции, при этом введении ограничительных мероприятий.

У 78,19% студентов выявлено нарушение экстерналичного типа ПП, что, вероятно, связано с изменением ритма жизни в условиях самоизоляции. При изучении зависимости экстерналичного типа ПП от

пола оказалось, что 73,8% девушек и 88,9% юношей не являлись «безотказными едоками» и лишь 21,64% девушек и 9,26% молодых мужчин были склонны переждать «за компанию». Однако статистически значимая взаимосвязь между полом и экстерналичным типом не установлена: $\chi^2 = 5,085$; $p = 0,079$.

Молодые люди с нарушенным экстерналичным типом ПП больше ориентированы не на внутренние ощущения, а на внешние стимулы: красиво сервированный стол, приятный запах еды, частые перекусы, доступность продуктов, красочная реклама пищевых продуктов и т. д. [17]. В условиях самоизоляции с введением ограничительных мероприятий внешние пищевые стимулы стали менее доступны, нет еды за компанию, потому «безотказными едоками» остались только 21,64% девушек и 9,26% юношей.

Среди студентов, принимающих участие в исследовании, не ограничивали себя в питании 82,98% респондентов. В ходе изучения зависимости ограничительного типа ПП от пола оказалось, что большинство юношей (88,89%) питались бесконтрольно. Не ограничивали себя в питании 80,60% респондентов женского пола. Однако статистически значимой связи между ограничительным типом и полом выявить не удалось: $\chi^2 = 1,84$; $p = 0,172$.

Проведено исследование степени выраженности тревоги у студентов с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Симптомы тревоги выявлены у 61,17% студентов медицинского вуза, субклинически выраженная тревога была диагностирована в 31,91% случаях, клинически выраженная — в 29,26%.

У студентов мужского и женского пола не выявлено статистически значимых различий в уровне тревоги, но у женщин чаще, чем у мужчин, встречается субклиническая тревога (23,94 и 17,28% соответственно, $\chi^2 = 1,078$ при критическом $\chi^2 = 5,991$, $p > 0,05$).

Выявлено, что у студентов медицинского вуза чаще регистрировались тревожные расстройства (61,17%). Обращает на себя внимание равная частота встречаемости субклинической (31,91%) и клинической (29,26%) тревоги. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, отмечающих, что примерно от 13 до 31,9% лиц молодого возраста имеют клинически выраженную тревогу [18, 19].

Проведена оценка зависимости типов ПП от субклинической ($n = 60$) и клинически выраженной тревоги ($n = 55$) у студентов в условиях пандемии COVID-19.

В ходе анализа ограничительного типа ПП выяснилось, что большая часть респондентов с субклинической и клинической тревогой (81,67 и 78,18% соответственно) была «бесконтрольными едоками» (χ^2 составляет 2,107; $p = 0,349$). При оценке влияния степени выраженности тревоги на эмоциональный тип ПП установлено, что студенты с субклинической тревогой (63,33%), и особенно с клинической (72,91%), имеют гиперфагическую реакцию на стресс (χ^2 расчетное = 7,617; χ^2 должное при $p < 0,05 = 5,99$).

По данным литературы известно, что тревожные люди «заедают стресс», что сопровождается развитием эмоциогенного типа переедания [20]. Эмоциональный тип ПП рассматривается как пищевое нарушение, проявляющееся при психоэмоциональном напряжении, волнении или сразу после окончания

действия фактора, вызвавшего стресс, что резко усиливает аппетит, и, соответственно, у человека возникает желание поесть.

При анализе изменений экстернального типа ПП в зависимости от степени выраженности симптомов тревоги оказалось, что большинство участников с субклинической (67,27%), и особенно клинической тревогой (73,33%), не склонны реагировать на внешние стимулы, что, вероятно, связано с изменением ритма жизни в условиях самоизоляции (χ^2 расчетное = 11,540; χ^2 должное при $p < 0,05 = 9,21$). Студенты с субклинической, и особенно с клинической, тревогой не склонны реагировать на внешние стимулы: красиво сервированный стол, приятный запах еды, частые перекусы, доступность продуктов, красочная реклама пищевых продуктов и т. д. Кроме того, в условиях самоизоляции с введением ограничительных мероприятий внешние пищевые стимулы стали менее доступны: нет еды за компанию, частых перекусов и т. д.

В связи с этим можно предположить, что наличие субклинической и клинической тревоги у студентов может приводить к развитию нарушения эмоционального и экстернального типа ПП, что необходимо учитывать, для формирования здорового образа жизни. Мероприятие в рамках школы здоровья должны обязательно включать профилактическое консультирование у студентов по вопросам коррекции тревоги с целью формирования правильного стереотипа питания для укрепления их здоровья.

Выводы

Таким образом, 91,5% студентов медицинского вуза, чаще девушки, в условиях распространения новой коронавирусной инфекции не контролируют свое эмоциональное, ограничительное и экстернальное ПП. Нарушение эмоционального типа ПП у студентов зависит от пола, чаще встречается у девушек. Наличие субклинической, и особенно клинической, тревоги способствует формированию нарушения эмоционального и экстернального ПП у студентов в условиях самоизоляции.

Янковая Т.Н.

<https://orcid.org//0000-0002-6486-5076>

Литература

1. Блинова Е.Г. Качество и образ жизни студентов // Уральский медицинский журнал. — 2008. — № 6. — С. 73–75.
2. Бойко М.Н., Ерофеев Ю.В., Новикова И.И. Организация общественного питания населения - проблемы и пути решения // Здоровье населения и среда обитания. — 2008. — № 2. — С. 38–40.
3. Вознесенская Т.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. — М.: МИА, 2004. — С. 234–271.
4. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 2. — С. 2–6.
5. Вознесенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 51–54.
6. Лобыкина Е.Н., Хвостова О.И., Проскуракова Л.А., Рузаев Ю.В. Методология профилактики избыточной массы тела и ожирения на современном этапе // Профилактическая медицина. — 2008. — Т. 11, № 2. — С. 18–23.
7. Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В. Оценка пищевого поведения у лиц молодого возраста с патологией желчевыводящей системы при сочетании с избыточным весом // Медицинский вестник Башкортостана. — 2012. — Т. 7 (4). — С. 10–13.
8. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Гусев К.Ю., Панина О.А. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра // Лечащий врач. — 2019. — № 3. — С. 72–75.
9. Янковая Т.Н., Титова Н.Е. Анализ зависимости репродуктивного здоровья от биологического возраста и психологического статуса у лиц молодого возраста // Материалы 3-й междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. — Смоленск, 2013. — С. 302–304.
10. Проскуракова Л.А. Нарушение пищевого поведения и риск его развития у студентов в зависимости от уровня личностной тревожности // Вестник Кемеровского государственного университета. — 2019. — № 21 (1). — С. 121–129.
11. Проскуракова Л.А., Лобыкина Е.Н. Темперамент как психологическая и психофизиологическая детерминанта пищевого поведения // Вестник Кемеровского государственного университета. — 2018. — № 1. — С. 153–159.
12. Морковина Д.А. Влияние питания на здоровье населения Воронежской области с позиции оценки риска // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2014. — № 58. — С. 197–200.
13. Фролова О.А., Тафеева Е.А., Фролов Д.Н., Бочаров Е.П. Алиментарно-зависимые заболевания населения и гигиеническая характеристика факторов риска их развития на территории республики Татарстан // Гигиена и санитария. — 2018. — № 97 (5). — С. 470–473.
14. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior // Int. J. Eat. Disord. — 1986. — Vol. 5 (2). — P. 295–315.
15. Zigmond A.C., Snaith R.P. The Hospital anxiety and depression scale // Acta psychiatry. scand. — 1983. — Vol. 67. — P. 361–370.
16. Леонова Е.Н. Социально-психологические типы пищевого поведения // Вестник Удмуртского университета. Серия Философия. Психология. Педагогика. — 2017. — Т. 27, № 2. — С. 174–181.
17. Проскуракова Л.А., Городештян М.С. Взаимосвязь тревожности с рациональным и нерациональным типом питания // Advanced science: сборник статей III Международной научно-практической конференции: в 2 ч. — Пенза, 2018. — Ч. 1. — С. 236–239.
18. Лобыкина Е.Н., Проскуракова Л.А., Власенко А.Е., Кан В.Л. Изучение взаимосвязи темперамента и пищевого поведения среди взрослых слушателей Школы здоровья // Профилактическая медицина. — 2017. — Т. 20, № 6. — С. 46–51.
19. Бойко О.М., Медведева Т.И., Ениколопов С.Н., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы // Психологические исследования. — 2020. — Т. 13, № 70. — С. 1.
20. Shigemura J., Ursano R.J., Morganstein J.C., Kurosawa, M., Benedek, D.M. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV): mental health consequences and target populations // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2020.

УДК 616.316.1-002:618.2-071.1

Е.И. ЮНУСОВА¹, О.В. ДАНИЛОВА¹, Р.Д. ГИЗАТУЛЛИНА²¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Лечебно-диагностический центр «Биомед», г. Казань

Папилломавирусная инфекция и беременность. Опыт применения комбинированной терапии на прегравидарном этапе

Контактная информация

Юнусова Елена Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии**Адрес:** 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.:** +7-919-635-28-61, **e-mail:** elenaiu@mail.ru

В течение последних десятилетий отмечается рост вирусной урогенитальной патологии, с доминирующей ролью в структуре таких заболеваний папилломавирусной инфекции. Возникновение и формирование ВПЧ-ассоциированной патологии, тяжесть течения и возможный исход напрямую зависят от иммунного статуса и способности организма к реагированию на наличие патогена. Серьезную проблему ВПЧ-инфекция может приобрести во время беременности, что определяет особую актуальность обследования и лечения женщин на этапе ее планирования. Независимо от метода деструкции аногенитальных бородавок вероятность рецидива патологического процесса остается высокой, достигая в ряде случаев 60%. Применение препарата Иммунофан в комплексном лечении женщин с рецидивирующей аногенитальной папилломавирусной патологией показало его высокую эффективность, характеризующуюся значительным процентом элиминации вируса, низким уровнем рецидивов, активацией системы противовирусного иммунитета и хорошей переносимостью лечения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, ВПЧ-ассоциированная патология, иммунитет.

(Для цитирования: Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д. Папилломавирусная инфекция и беременность. Опыт применения комбинированной терапии на прегравидарном этапе. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 69–73)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-69-73

E.I. YUNUSOVA¹, O.V. DANILOVA¹, R.D. GIZATULLINA²¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Therapeutic–diagnostic Center Biomed, Kazan

Papilloma viral infection and pregnancy. Experience of combined therapy at pre-gravid stage

Contact details:

Yunusova E.I. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology**Address:** 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-919-635-28-61, **e-mail:** elenaiu@mail.ru

In the recent decades, the incidence of viral urogenital pathology increases, with papilloma viral infection (PVI) dominating in the structure of such diseases. The occurrence and development of PVI-associated pathology, the severity and probably outcome directly depend on the immune status and the body ability to react to the pathogen. PVI may constitute a serious problem during pregnancy, which determines the need to examine and treat women at the stage of its planning. Regardless of the technique of destruction of anogenital warts, the probability of the pathology return remains high, sometimes reaching 60%. The use of Imunofan in complex therapy of women with repeated anogenital papilloma viral pathology showed its high efficacy, which is characterized by a high percentage of virus elimination, a low level of return, an activation of the antiviral immunity system, and a good tolerance to treatment.

Key words: papilloma viral infection, PVI-associated pathology, immunity.

(For citation: Yunusova E.I., Danilova O.V., Gizatullina R.D. Papilloma viral infection and pregnancy. Experience of combined therapy at pre-gravid stage. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 69–73)



В течение последних нескольких десятилетий во многих странах мира, включая Россию, отмечается увеличение инфицированности вирусными урогенитальными инфекциями и, соответственно, рост связанной с ними патологии. Доминирующая роль в структуре таких заболеваний принадлежит папилломавирусной инфекции (ПВИ) [1–3], которая занимает лидирующие позиции по распространенности среди инфекций, передаваемых половым путем, с пиком инфицированности в возрасте 15–30 лет и составляет приблизительно 20%, среди женщин такой группы [4, 5].

ВПЧ является антропонозным возбудителем, передача которого от человека к человеку возможна контактно-бытовым или половым путем, а также от матери к ребенку. Клетками-мишенями для ВПЧ являются преимущественно незрелые делящиеся клетки базального слоя эпителия, которые вирус инфицирует, проникая через микроповреждения кожи и/или слизистых. Далее в дифференцированных клетках эпителия происходит репликация вируса и сборка вирусных частиц на уровне поверхностного слоя. Вирус может оказывать на эпителий продуктивное воздействие с появлением на коже и/или слизистых оболочек доброкачественных новообразований в виде папиллом, бородавок или кондилом, или трансформирующее, результатом которого являются дисплазии различной степени тяжести с прогрессированием до рака [3, 6, 7]. Установлено, что ВПЧ способен влиять на механизмы регуляции молекулярно-генетического цикла деления клеток и блокировать апоптоз за счет активации убиквитин опосредованного протеолиза белка p53, являющегося супрессором канцерогенеза [8–10]. Незрелый метаплазированный эпителий поверхности шейки матки является для воздействия вируса наиболее уязвимым участком. Повышенная травматизация клеток, претерпевающих метаплазию, обуславливает тропность к ним ВПЧ [11, 12], поэтому эктопия на фоне вирусной инфекции для развития рака шейки матки является серьезным отягощающим обстоятельством. Значимым триггерным фактором, помимо ВПЧ, в развитии онкогенной трансформации являются инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы. В плане развития цервикальных дисплазий наиболее неблагоприятна персистенция ВПЧ в сочетании с вирусом простого герпеса (ВПГ-2), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), хламидиями, уреоплазмами и микоплазмами [3, 5, 13].

Возникновение и формирование ВПЧ-ассоциированной, как и другой инфекционной патологии, тяжесть ее течения и возможный исход напрямую зависят от иммунного статуса и способности организма к реагированию на наличие патогена. Взаимодействие ВПЧ и иммунной системы человека отличается разнонаправленным характером. С одной стороны, клеточное звено иммунитета оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в некоторых случаях спонтанный регресс поражений [4]. С другой стороны, благодаря иммуносупрессивным свойствам вирусных белков, обуславливающих угнетение Th1-звена клеточного иммунитета и сдвиг баланса в сторону Th2 — иммунной реакции, ВПЧ приобрел феномен ускользания от иммунологической защиты [14]. ВПЧ блокирует определенные звенья иммунитета и проявляет устойчивость к TNF-опосредованному ингибированию пролиферации, что связано со зна-

чительным снижением экспрессии TNF-рецепторов [15–17]. Доказано также, что за счет способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, белок E7 ВПЧ нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона- α 2 [18]. Такие многосторонние механизмы взаимодействия с иммунной системой способствуют выживаемости и длительной персистенции вируса с высоким риском развития как ВПЧ-ассоциированной патологии, так и ее осложнений, особенно при наличии триггерных факторов [5].

Наличие ВПЧ-инфекции во время беременности представляет серьезную проблему, что во многом зависит от характерной для этого периода физиологической иммуносупрессии [5] и определяет особую актуальность обследования и лечения женщин на этапе планирования беременности.

На сегодняшний день активно изучается взаимное влияние ВПЧ-инфекций и беременности. Значительная частота выявления ВПЧ различных типов у беременных, составляющая от 30 до 65%, повышает риск возникновения у них различного рода осложнений и неблагоприятных исходов беременности. При этом у трети беременных отмечается наличие папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска [19].

В период беременности происходит угнетение иммунитета, что является естественным процессом, предупреждающим отторжение плода. Супрессорный механизм, сдерживающий воздействие иммунной системы матери на плод, развивается с момента зачатия и действует до начала родовой деятельности [20], так как плод аллогенен — его клетки содержат гаплоидные наборы HLA-антигенов и матери, и отца, следовательно, для организма матери плод является генетически наполовину чужеродным и отторгается в положенный ему срок [5]. Такой своеобразный иммунодепрессивный фон обеспечивается отсутствием классических антигенов системы HLA I и II классов, расположенных на клетках трофобласта, иммунорегуляторной функцией плаценты и сдвигом функционального баланса Т-хелперов в сторону клеток второго типа [5, 21]. В течение всего периода беременности в фетоплацентарном комплексе происходят процессы, которые направлены на локальную иммуносупрессию [5, 22]. С большей вероятностью иммунологическая толерантность может способствовать либо активации инфекции, в том числе папилломавирусной, либо снижению эффективности иммунологических механизмов подавления инфекции. Это повышает риск не только развития ВПЧ-ассоциированной патологии у беременной, но и возможность передачи вируса интранатально, с высокой вероятностью неблагоприятного влияния ВПЧ на исходы беременности [5, 23].

Беременные с папилломавирусной инфекцией относятся к группе высокого риска развития гестационных и перинатальных осложнений, таких как фетоплацентарная недостаточность (80%), задержка внутриутробного роста (29%), угроза прерывания беременности (92%), преэклампсия (64%). У пациенток с клиническими проявлениями ВПЧ более чем в 2 раза увеличивается частота угрозы прерывания беременности. Кроме того, у них более чем в 1,5 раза чаще наблюдались ультразвуковые изменения в плаценте [19]. Угроза прерывания беременности определяется примерно в 77% случаев и протекает с морфофункциональными признаками



хронической плацентарной недостаточности, гипотрофии плода и осложнениями неонатального периода [24, 25].

Инфицирование плода возможно не только интранатально, где риск передачи инфекции прямо пропорционален тяжести инфекции и времени безводного промежутка в родах, но и трансплацентарно. Согласно проведенным исследованиям, оперативное родоразрешение не снижает риск заражения плода, что с высокой долей вероятности говорит о внутриутробном инфицировании [26]. Доказательство вертикальной передачи впервые было получено в 1989 г. В дальнейшем наличие ВПЧ в околоплодных водах, плацентарной ткани и пуповинной крови было подтверждено работами многих авторов [26, 27].

Нередко у детей в результате прохождения через ВПЧ-инфицированные родовые пути формируется папилломавирусная патология кожи и слизистых оболочек, в том числе папилломатоз гортани (частота составляет 1,7–2,6 на 100 тыс. детей и 1 на 1500 родов среди женщин с генитальной ПВИ) [5, 19]. Возможно развитие ларингеального папилломатоза у детей и при инфицировании ВПЧ контактно-бытовым путем [5].

Рост возникновения аногенитального рака и наличие канцерогенного риска при ранней инфицированности ВПЧ определяет важность осуществления регулярного и длительного наблюдения детей, у которых была выявлена ВПЧ-инфекция [5, 19].

С учетом высокого риска развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с папилломавирусной инфекцией рекомендуется более тщательное проведение обследований и активное ведение таких пациенток на этапе планирования беременности для того, чтобы не только минимизировать риск возникновения осложнений и рецидивирования ВПЧ-ассоциированной патологии при беременности, но и исключить инфицирование ребенка [5].

Одной из наиболее частой ВПЧ-ассоциированной патологией урогенитального тракта, являются аногенитальные бородавки в виде остроконечных или плоских кондилом с выраженным экзофитным ростом. В качестве основного метода терапии больных аногенитальными бородавками используется деструкция, в том числе крио-, электро-, радиохирургическая или лазерная. Независимо от метода, который применяется для деструкции, вероятность рецидива патологического процесса все еще остается высокой — до 60% случаев. Это объясняется отсутствием санации клеток базального эпителия и эндоцервикальных крипт, в которых реплицируется ДНК вируса, а также иммунодефицитным состоянием, регистрирующимся при длительной персистенции вируса и рецидивирующим течением инфекционного процесса [28]. В связи с этим необходим комплексный подход к ведению таких пациенток, включающий комбинацию метода деструкции очага поражения и назначения (системно и/или местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью [5].

Среди множества иммуномодулирующих препаратов, регуляторный пептид Имунофан занимает особое положение, представляющий собой химически синтезированный, модифицированный аналог естественного пептидного гормона Т-системы иммунитета. Препарат обладает высокой фармакологической активностью в отношении восстановления нарушенных функций Т-клеточного и противови-

русного иммунитета. Являясь представителем регуляторных пептидов, Имунофан оказывает влияние только на клетки с резко измененными показателями метаболической и функциональной активности. Действует на патогенетические звенья развития вирусной инфекции, обеспечивая элиминацию вируса из клеток [29].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Имунофан в комплексной терапии женщин с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта на этапе планирования беременности.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 28 женщин с установленным диагнозом «аногенитальные бородавки» (код по МКБ-10 А63.0) в возрасте от 18 до 34 лет (средний возраст составил 23,4 (1,3) лет), с давностью заболевания от 9 месяцев до 2 лет. Пациентки были направлены на удаление аногенитальных бородавок из женских консультаций, где проходили прегравидарное обследование. У всех больных регистрировался рецидивирующий характер ПВИ и терапия деструктивными методами (лазерной вапоризации, радиоволновым, электрохирургическим иссечением и криодеструкцией) ранее им уже проводилась.

Все пациентки проходили лабораторные обследования: методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-time PCR) соскобов из уретры, цервикального канала с целью обнаружения / исключения ВПЧ, хламидий, генитальных микоплазм; микроскопическое исследование окрашенных 1% раствором метиленового синего и по Граму мазков из уретры, цервикального канала, влагалища, прямой кишки; серологическое исследование на сифилис, гепатиты, ВИЧ. Исследование иммунного статуса включало определение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD19-), количества Т-хелперов (CD3+, CD4+), иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), маркеров активации (CD3+, CD25+). Иммунофенотипирование лимфоцитов, определение популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили в непрямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами ИКО МГ (ИКО-90 (CD3), ИКО-86 (CD4), ИКО-31 (CD8), ИКО (CD19), ИКО-105 (CD25)). Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, USA).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Biostat с использованием методов непараметрической статистики. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U-критерия Манна — Уитни и расчетом коэффициентов Крускала — Уоллиса. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p = 0,03$.

Результаты

Пациентки предъявляли жалобы на дискомфорт и появление образований в области гениталий. При физикальном осмотре регистрировались единичные или множественные папилломатозные разрастания на коже и слизистых оболочках больших и малых половых губ — у 18 (64,3%), в области задней

спайки — у 9 (32,1%), на слизистой оболочке наружного отверстия уретры — у 7 (25,0%), влагалища — у 12 (42,9%), на коже перианальной области — у 5 (17,9%) больных. У 22 пациенток (78,5%) регистрировалось сочетанное поражение нескольких анатомических зон аногенитальной области. При исследовании соскобов из урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР — real time) хламидии и генитальные микоплазмы обнаружены не были. ВПЧ низкого канцерогенного риска (6, 11 типы) верифицированы у 18 (64,3%) больных, высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 39, 59 типы) — у 6 (21,4%), сочетание вирусов высокого и низкого онкогенного риска — у 4 (14,3%) пациенток. У 7 больных (25,0%) отмечалось инфицирование 2 и 3 типами ВПЧ.

Лабораторных признаков воспаления по результатам микроскопического исследования мазков из уретры, цервикального канала, влагалища, ректум не определялось. Регистрировалась смешанная микрофлора; трихомонада, кандиды и внутриклеточно расположенные диплококки не обнаружены. Результаты анализов крови на сифилис, гепатиты ВИЧ — отрицательны.

При оценке иммунограммы были выявлены отклонения в показателях клеточного иммунитета: снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD19-) до $0,758 (0,03) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,03$), количества Т-хелперов (CD3+, CD4+) до $0,412 (0,04) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,03$), иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) до $1,2 (0,12)$ ($p = 0,03$), маркеров активации (CD3+, CD25+) до $1,1 (0,25) \%$ ($p = 0,03$).

Учитывая рецидивирующий характер заболевания, всем пациенткам назначалась комплексная терапия: иммуномодулирующий препарат — Иммунофан в виде 0,005% раствора по 1 мл (45 мкг/мл) в/м через день на курс 10 инъекций, затем Иммунофан назначался интравагинально 1 раз в сутки ежедневно на ночь по одной суппозитории 90 мкг № 10. Между пятой и шестой инъекциями Иммунофана радиохирургическим методом проводилась деструкция кондилом.

Эффективность проведенной терапии определяли при клинико-лабораторном мониторинге через 2–4 недели после местной деструкции и с целью выявления / исключения рецидивов через 3, 6, 12 месяцев.

Период заживления после деструкции аногенитальных бородавок занял в среднем 8–10 дней. Терапия переносилась хорошо, применение Иммунофана не сопровождалось побочными явлениями, за исключением одной пациентки, которая отмечала наличие субфебрильной температуры ($37,4^\circ\text{C}$) после первой инъекции Иммунофана, которая держалась в течение около 6 ч. Однако незначительная выраженность и быстрая нормализация температуры не потребовали отмены препарата или применения каких-либо дополнительных терапевтических вмешательств. По результатам клинико-лабораторного мониторинга пациенток через 1–3 месяца отмечена положительная динамика показателей иммунограммы: нормализация общего количества Т-лимфоцитов ($1,138 (0,03) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,03$)), значительное повышение абсолютного количества Т-хелперов ($0,913 (0,02) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,03$)) с нормализацией иммунорегуляторного индекса ($1,9 (0,05)$ ($p = 0,03$)), увеличение количества клеток с активационными маркерами до $2,8 (0,32) \%$ ($p = 0,03$). В течение года регистрировалось от-

сутствие рецидивов ВПЧ-инфекции у 26 пациенток (92,9%), в том числе у 25 (89,3%) — ДНК ВПЧ не обнаруживалась.

Выводы

Таким образом, своевременное лечение женщин с папилломавирусной патологией урогенитального тракта на этапе планирования беременности позволит не только значительно снизить возможность развития осложнений и рецидивирования процесса, но и во время беременности / родоразрешения минимизировать риски инфицирования и развитие ВПЧ-ассоциированной патологии у плода / ребенка. Применение препарата Иммунофан в комплексном лечении женщин с рецидивирующей аногенитальной папилломавирусной патологией показало его высокую эффективность, характеризующуюся значительным процентом элиминации вируса и низким уровнем рецидивов, активацией системы противовирусного иммунитета, хорошей переносимостью лечения и отсутствием побочных эффектов.

Юнусова Е.И.

<http://orcid.org/0000-0002-4550-9578>

Данилова О.В.

<http://orcid.org/0000-0002-6742-0187>

Гизатуллина Р.Д.

<http://orcid.org/0000-0001-7813-7662>

Литература

1. Блатова О.Л., Конторщикова К.Н., Андосова Л.Д., Михалева О.В., Куделькина С.Ю. Анализ частоты выявления онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с гинекологической патологией // Вестник дерматологии и венерологии. — 2011. — № 1. — С. 66–69.
2. Ибишев Х.С., Коган М.И. Папилломавирусная инфекция у мужчин. — Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО «РостГМУ», 2012. — 52 с.
3. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д. Панавир в лечении больных с рецидивирующей формой папилломавирусной инфекции урогенитального тракта // Дневник Казанской медицинской школы. — 2016. — № 11 (XII). — С. 118–121.
4. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение) // РМЖ. Мать и дитя. — 2020. — № 2. — С. 100–104.
5. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения // Лечащий врач. — 2018. — № 5. — С. 56–59.
6. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. — М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2005. — С. 15–17.
7. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. Плоские бородавки: особенности и возможности терапии // Лечащий врач. — 2016. — № 5. — С. 52–55.
8. Aguilar-Martinez E., Morrisroe C., Sharrocks A.D. The ubiquitin ligase UBE3A dampens ERK pathway signalling in HPV E6 transformed HeLa cells // PLoS One. — 2015, Mar 27. — Vol. 10 (3). — P. 11.
9. Holloway A., Simmonds M., Azad A., Fox J.L., Storey A. Resistance to UV-induced apoptosis by β -HPV5 E6 involves targeting of activated BAK for proteolysis by recruitment of the HERC1 ubiquitin ligase // Int J Cancer. — 2015, Jun 15. — Vol. 136 (12). — P. 2831–2843.
10. Jing K., Shin S., Jeong S., Kim S., Song K.S., Park J.H., Neo J.Y., Seo K.S., Park S.K., Kweon G.R., Wu T., Park J.I., Lim K. Docosahexaenoic acid induces the degradation of HPV E6/E7 oncoproteins by activating the ubiquitin-proteasome system // Cell Death Dis. — 2014, Nov 13. — Vol. 5. — P. 1524.
11. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Компания «Димитрейд График Групп». — 2004. — 180 с.
12. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. — М.: Медицинская книга. — 2006. — 76 с.
13. Данилова О.В., Юнусова Е.И. Тактика ведения папилломавирусных поражений гениталий: учебное пособие для врачей. — Казань, 2012. — 30 с.
14. Cobos C., Figueroe J.A., Mrandda L.et.al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy a review // Int Rev Immunol. — 2014, Oct. — Vol. 33 (5). — P. 383–401.
15. Рахматуллина М.Р., Нечаева И.А., Шалва Марди. Опыт дес-



труктивной терапии аногенитальных бородавок // Вестник дерматологии и венерологии. — 2016. — № 5. — С. 96–101.

16. Tavares M.C., de Lima Junior S.F., Coelho A.V. et al // Ann Hum Biol. — 2015, Jun. — Vol. 16. — P. 1–8.

17. Prabhavathy D., Subramanian C.K., Karunakaran D. Re-expression of HPV16 E2 in SiHa (human cervical cancer) cell potentiates NF-κB activation induced by TNF-α concurrently increasing senescence and survival // Biosci Rep. — 2015, Feb. — Vol. 25. — P. 35 (1).

18. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И. и др. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — № 4. — 2009. — С. 36–41.

19. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаэлян А.В., Кещян Л.В., Лазарев И.Н. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — № 2. — С. 30–36.

20. Долгушина Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 4. — С. 16–19.

21. Wicherek L. RCAS1 decidual immunoreactivity in severe pre-eclampsia: Immune cell presence and activity / L. Wicherek, P. Basta, J. Sikora et al // Amer. J. Period. Immunol. — 2007. — Vol. 68 (4). — P. 358–366.

22. Mitra A., Kindinger L., Kalliala I. et al. Obstetric complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia // Br. J. Hosp. Med. (Lond). — 2016. — Vol. 77 (8). — P. C124–C127. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.8.C124

23. Бебнева Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности // Возможности иммунокоррекции. РМЖ. — 2018. — С. 2–5.

24. Воробцова И.Н., Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Результаты обследования новорожденных, рожденных от матерей с различными формами папилломавирусной инфекции // Педиатр. — 2011. — Т. II, № 4. — С. 72–75.

25. Чистяков М.А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «мать-плацента-плод»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 25 с.

26. Sedlacek T.V., Lindheim S. et al. Mechanism for HPV transmission at birth // Am J Obstet Gynecol. — 1989. — Vol. 161. — P. 55–59.

27. Watts D.H., Koutsky L.A. et al. Low-risk perinatal transmission of HPV: results from a prospective cohort study // Am J Obstet Gynecol. — 1989. — Vol. 178. — P. 365–373.

28. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Вовлеченность эндоцервикальных крипт как негативный фактор прогноза интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, № 3 (85). — С. 70–76.

29. Лебедева М.И. Папилломавирусная инфекция: новые возможности терапии // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 92–93.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

НЕВРОЛОГИ ПРОЛИЛИ СВЕТ НА ИСТИННУЮ ПРИЧИНУ РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛИЗМА



Национальный институт злоупотребления спиртным и алкоголизма США установил: зависимость от алкоголя связана с неправильной работой мозгового пути, который в норме помогает контролировать потребление спиртного, пишет Big News Network.

Известно, что сложное поведение, включающее эмоциональные реакции, тревожность, мотивацию, регулируется внешними слоями коры головного мозга. Эти же зоны отвечают за принятие решений. В отличие от других веществ, вызывающих зависимость, спиртное производит различные эффекты на мозг.

Известно, что современная терапия против алкоголизма не может похвастаться высокой эффективностью. В 50% случаев люди возвращаются к алкоголю. Неврологи уверены: исследование мозга и нейронных особенностей алкоголиков позволит найти более действенные методы лечения.

Источник: meddaily.ru

УДК 611.665

Е.А. КОСТИНА^{1,3}, Е.П. ШАТУНОВА¹, О.И. ЛИНЕВА²¹Медицинский университет «Реавиз», г. Самара²Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара³Самарская государственная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко, г. Самара

Клинические особенности течения беременности у женщин с рубцом на матке при дисплазии соединительной ткани

Контактная информация:**Шатунова Елена Петровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии**Адрес:** 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227, **тел.:** +7-927-692-52-99, **e-mail:** e.shatunova@mail.ru

Цель исследования — изучить течение беременности у женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения (КС) с наличием и без признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материал и методы. В исследование были включены 130 беременных, обратившиеся для планового родоразрешения. По результатам осмотра, сбора анамнеза, анкетирования и проведения общеклинического обследования пациентки были разделены на две группы, в зависимости от наличия признаков нДСТ: 1 группа (основная) — 100 пациенток с выраженностью признаков нДСТ по классификации Т.И. Кадуриной не менее 6 баллов, а во 2 группу (сравнения) вошли 30 здоровых женщин без признаков ДСТ. Изучены анамнестические данные, особенности течения беременности, операции кесарева сечения, проведены ультразвуковые и гистологические исследования рубцов на матке.

Результаты. Осложненное течение беременности было выявлено в половине случаев у беременных в первой группе и у 23,3% — во второй. По данным УЗИ перед родоразрешением признаки неполноценности в виде истончения рубца матки до 1,7 (0,9) мм выявлены в первой группе у 41 пациентки (41%), во второй группе толщина рубца составила до 4,1 (1,15) мм у 13 человек (43,3%), у остальных 17 женщин (56,7%) толщина рубца была до 3,2 (1,8) мм. Гистологические исследования показали различия в состоянии соединительной ткани и васкуляризации в структуре рубца у женщин исследуемых групп.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, неполноценный рубец на матке, кесарево сечение, беременность.

(Для цитирования: Костина Е.А., Шатунова Е.П., Линева О.И. Клинические особенности течения беременности у женщин с рубцом на матке при дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2022. Т.20, № 3, С.74–78)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-74-78

E.A. KOSTINA^{1,3}, E.P. SHATUNOVA¹, O.I. LINEVA²¹Reaviz Medical University, Samara²Samara State Medical University, Samara³Samara State City Hospital No. 2 named after N.A. Semashko, Samara

Clinical features of pregnancy in women with a scar on the uterus with connective tissue dysplasia

Contact details:**Shatunova E.P.** — MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University Reaviz**Address:** 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443001, **tel.:** +7-927-692-52-99, **e-mail:** e.shatunova@mail.ru

The purpose was to study the course of pregnancy in women with a scar on the uterus after cesarean section (CS) in women with and without signs of connective tissue dysplasia (CTD).

Material and methods. The study included 130 pregnant women who applied for planned delivery. According to the results of examination, anamnesis collection, questionnaires and general clinical examination, the patients were divided into two groups, depending on the presence of nCTD signs of: group 1 (main) — 100 patients, with the severity of nCTD signs at least 6 points according to the classification of T.I. Kadurina, and group 2 (comparison) — 30 healthy women without CTD signs. Anamnestic data, peculiarities of the course of pregnancy, cesarean section operations were studied, ultrasound and histological examinations of scars on the uterus.

Results. Complicated pregnancy was detected in half of the cases in the first group, and in 23.3% in the second group. According to ultrasound data before delivery, signs of inferiority in the form of thinning of the uterine scar to 1.7 (0.9) mm were detected in the first group in 41 patients (41%), in the second group the thickness of the scar was up to 4.1 (1.15) mm in 13 people (43.3%),



in the remaining 17 women (56.7%) the thickness of the scar it was up to 3.2 (1.8) mm. Histological studies showed differences in the content of connective tissue and vascularization in the structure of the scar in women of the studied groups.

Key words: connective tissue dysplasia, incomplete scar on the uterus, cesarean section, pregnancy.

(For citation: Kostina E.A., Shatunova E.P., Lineva O.I. Clinical features of pregnancy in women with a scar on the uterus with connective tissue dysplasia. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 74–78)

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это полиорганный и полисистемный патологический процесс с прогрессирующим течением, в основе которой лежат дефекты синтеза или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса или регуляторов морфогенеза соединительной ткани. ДСТ представлена двумя разновидностями — дифференцированной и недифференцированной формами. Дифференцированные дисплазии соединительной ткани (дДСТ) характеризуются определенным типом наследования, отчетливой клинической картиной, а в ряде случаев установленными и достаточно хорошо изученными генными или биохимическими дефектами (синдромы Марфана, Элерса — Данло, несовершенный остеогенез) [1–4]. В последние годы все большее значение в развитии патологических состояний и заболеваний отводится недифференцированным формам ДСТ (нДСТ), частота отдельных признаков которых, по данным разных авторов, колеблется в популяции от 26 до 80% [5, 6]. Разработана классификация внешних и внутренних признаков нДСТ [2, 4]. Внешние признаки подразделяются на костно-скелетные, кожные, суставные и малые аномалии развития. К внутренним признакам относятся диспластические изменения со стороны нервной системы, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, брюшной полости. Многообразны и клинические проявления нДСТ — от изменений психологического профиля личности, вегетативной дисфункции и синдрома хронической усталости до выраженной миопии, аномалий развития почек, иммунных расстройств и аномалий развития клапанного аппарата сердца, клапанных пролапсов и регургитации.

В акушерско-гинекологической практике при нДСТ часто развивается несостоятельность рубца матки после кесарева сечения [7–10], патологическое прикрепление плаценты, бесплодие, а также пролапс тазовых органов. По данным ряда авторов, нДСТ оказывает отрицательное влияние на течение беременности, родов, перинатальную заболеваемость и смертность. Женщины с ДСТ относятся к группе высокого риска в отношении развития акушерских осложнений, таких как угроза прерывания беременности, рвота беременных, плацентарная недостаточность и гипоксия плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, неправильное положение и предлежание плода [11–12]. Высокая частота осложнений во время беременности и родов у женщин с ДСТ, в свою очередь, приводит к увеличению числа оперативного родоразрешения. А проблема ведения пациенток с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения в настоящее время сохраняет свою актуальность [13–16].

У женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани течение беременности, родов и послеродового периода осложняется в связи с системным наследственным нарушением структуры соединительной ткани, а течение

синдрома нДСТ может быть отягощено гестационным процессом [17].

Цель исследования — изучить течение беременности у женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения (КС) с наличием и без признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материал и методы

Под наблюдением находились 130 беременных, обратившихся для планового родоразрешения в ГБУЗ СО «СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко» с 2018 по 2021 гг.

По результатам осмотра, изучения анамнеза, анкетирования и проведения общеклинического обследования пациентки были разделены на две группы, в зависимости от наличия признаков нДСТ: 1 группа (основная) — 100 пациенток, с различной выраженностью признаков нДСТ по классификации Т.И. Кадуриной [12] (табл. 1), не менее 6 баллов и 2 группа (сравнения) — 30 здоровых женщин без признаков нДСТ. В обеих группах все пациентки были повторнородящими с одноплодной беременностью и родоразрешены при первой беременности операцией кесарева сечения. Нами проанализированы данные анамнеза родильниц, включающие: возраст, паритет, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, оперативные вмешательства. Отмечали особенности течения беременности, абдоминального родоразрешения и послеродового периода.

Все пациентки основной группы были с недифференцированными дисплазиями (по старой классификации) или диспластическими фенотипами (по новой) и распределялись следующим образом: костные — 25 человек (25%) (признаки нарушений костной системы), суставные (доброкачественная гипермобильность суставов — 6 человек (6%)), кожные — 6 человек (6%), элерсоподобный фенотип элерсоподобный фенотип (наличие признаков поражения кожи, мышц, суставов, сосудов) — 37 (37%), неклассифицируемый фенотип — 17 (17%), MASS-подобный фенотип — 6 человек (6%), пограничный — пролапс митрального клапана — 3 (3%). Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) проводили на аппарате Toshiba SSD-220 с частотой датчика 3,5 и 5,0 МГц в режиме двухмерной визуализации по трансабдоминальной и трансвагинальной методике.

Все пациентки были подвергнуты абдоминальному родоразрешению, и у всех была иссечена зона рубца на матке для гистологического исследования. Гистологические исследования рубцовой зоны проводилось на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Для установления травматического повреждения зоны рубца оценивали площадь и выраженность кровоизлияний. Заключение о микроразрывах рубцовой и околорубцовой зоны делалось в случае обнаружения множественных дефектов волокон коллагена и эластических волокон и расслаивающих кровоизлияний.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ статистической обработки данных Statistica 10.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро — Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U-критерия Манна — Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений M (SD). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Возраст обследованных беременных колебался от 24 до 37 лет и в среднем составил для пациенток основной группы 35,3 (4,3), группы сравнения — 29,1 (2,4) лет, то есть по возрастному составу пациентки обеих групп были сопоставимы. Средний рост женщины в основной группе 161,6 см (в группе сравнения — 163,5 см). Средний вес в основной группе составил 72,46 кг (в группе — сравнения 69,54 кг). Общая прибавка массы тела в среднем по основной группе составила 11,5 кг (во 2 группе — 10,2 кг). Различными заболеваниями в детском возрасте болели все обследованные обеих групп. У женщин основной группы чаще наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, дуодениты), миопия. Средний возраст наступления менархе основной группы составляет 14,2 лет (13,2 лет во 2 группе). Возраст начала половой жизни составил соответственно 18,1 (1,1) и 17,2 (1,3) лет. Лечение в анамнезе по поводу инфекций, передаваемых половым путем, получали 8% женщин основной группы (6,6% в группе сравнения, $p > 0,05$).

В среднем, по данным анамнеза, количество беременностей на 1 женщину в анамнезе — 2,1 (0,3) в основной группе и 3,1 (0,4) — в группе сравнения. По степени зрелости шейки матки получены следующие данные: зрелая шейка матки имелась у 24 (24%) беременных, «созревающая» — у 34 (34%), «незрелая» — у 42 (42%) женщин основной группы. Во 2 группе «созревающая» шейка матки была у 10 (33%) женщин, «незрелая» — у 16 (53%) пациенток и «зрелая» — у 4 (14%) беременных. Все структурные различия шейки матки были статистически значимы. «Зрелая» шейка матки значимо чаще встречалась в основной группе больных ($p < 0,01$). Известно, что в процессе созревания шейки матки происходит деструкция коллагеновых волокон под действием коллагеназы и простагландина E2, которые активно синтезируются после 38 недели гестации. Мы предполагаем, что дефект синтеза коллагена у пациенток с выраженностью признаков нДСТ способствует изменению консистенции шейки матки и «ускоряет» ее зрелость. Ряд авторов считают, что из-за нарушения структуры соединительной ткани у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани формируется угроза невынашивания беременности на ранних сроках беременности [11, 12].

Осложненное течение беременности было выявлено в половине случаев у беременных в первой группе, и у 23,3% — во второй. Осложнения в первом триместре беременности отмечены у 25 (25%) беременных, во втором — у 13 (13%), в третьем — у

12 (12%) основной группы и во 2 группе осложнения наблюдались у 3 (10,0%) обследуемых в первом триместре, во втором — 2 (6,6%), в третьем — 2 (6,6%) соответственно ($p < 0,01$). У женщин основной группы существенно чаще выявлены: угроза прерывания беременности — у 42 женщин (42%), (4 (13,3%) в группе сравнения), фетоплацентарная недостаточность — у 18 больных (18%), (3 (10%) в группе сравнения) ($p < 0,01$). У 8 (8%) пациенток из первой группы во время беременности проводилась установка акушерских пессариев в связи с наличием признаков истмико-цервикальной недостаточности, что тоже, возможно, является признаком нДСТ. Всем пациенткам проводилось УЗИ перед родоразрешением: признаки неполноценности в виде истончения рубца матки до 1,7 (0,9) мм выявлены в первой группе у 41 пациентки (41%). Кроме того, отмечены прерывистость контура рубца, наличие гиперэхогенных включений, неравномерность толщины и скудное кровоснабжение рубца на поверхности матки, что может свидетельствовать об увеличении содержания соединительной ткани в зоне рубца. Во второй группе пациенток средняя толщина рубца у 13 человек (43,3%) составила 4,1 (1,15) мм, у остальных 17 женщин второй группы (56,7%) толщина рубца была 3,2 (1,8) мм. Кроме того, при проведении УЗИ у женщин из 1 группы чаще обнаруживали патологию околоплодных вод в виде много- и маловодия (16 против 6,6% в группе сравнения) ($p < 0,05$). Показаниями к экстренному абдоминальному родоразрешению были: начало родовой деятельности у 12 женщин (12%) в 1 группе и у 2 человек (6,6%) во второй группе, подозрение на неполноценность рубца на матке — 5 человек (5%) и 1 (3,3%) соответственно, преждевременное излитие околоплодных вод — 6 человек (6%) и 1 (3,3%) соответственно, ухудшение состояния плода по данным кардиотокографии — 4 человека (4%) и 1 человек (3,3%) соответственно.

Интраоперационно, во время КС, неполноценность рубца на матке в первой группе была подтверждена в 41 (41%) случаев, в то время как во второй группе — у 2 человек (6,6%), причем в 1 группе обнаружены дефекты рубца в виде формирования втяжений, гематом и истончений с образованием ниш — 9 (9%) случаев.

Наиболее часто у всех пациенток применялась техника лапаротомии по Панненштилю, которая приводит к уменьшению длительности операции. Анализ использованного шовного материала не выявил достоверных различий. Согласно протоколам операций, в основной группе патологическая кровопотеря была отмечена у 2 (2%) пациенток, продление разреза на матке — у 1 (1%), густо окрашенные меконием околоплодные воды — у 7 (7%). Гемотрансфузия пациенткам не проводилась. У пациенток группы сравнения особенностей отмечено не было. Анализ методики зашивания разреза на матке показал, что однорядный шов использовался у всех пациенток. Средний показатель продолжительности операции кесарева сечения составил 38,4 (7,3) мин в обеих группах. Всего родилось 68 мальчиков и 62 девочки со средней массой 3270 (36) г и ростовым показателем 53,2 (2,1) см. Оценка по шкале Апгар составила 7,1 (2,1) баллов в основной группе и в группе сравнения — 8,2 (1,2) балл. Всем женщинам проводили антибиотико- и тромбопрофилактику, инфузионную терапию. У всех рожениц послеоперационный период протекал без гнойно-септических осложнений.



Для проведения гистологических исследований во время операции кесарева сечения забор материала осуществлялся из ткани рубца, а также из прилежащей зоны. Особенностью данного подхода является то, что в прилежащей зоне происходит не расслоение или разрыв рубца, а отрыв миоцитов от грубоволокнистой соединительной рубцовой ткани по месту их прикрепления. Таким образом, имеет место неполноценность не рубца матки, а его пограничной с миометрием зоны. Вместе с этим возможна оценка ткани интактного миометрия, который расположен рядом с переходной зоной. Это было бы достаточно информативно для сравнения миометрия этих областей и выявления предшествующих особенностей неповрежденного гладкомышечного массива. Также особый интерес может представлять зона рубца со стороны полости матки. На данных участках, как правило, отсутствует эндометрий. При гистологическом исследовании рубца и прилежащей зоны мы обнаружили у всех женщин в основной группе: зоны травматизации рубца с микроразрывами в прилежащих зонах, расслаивающие кровоизлияния, лимфоидную

инфильтрацию, замурованные очаги миометрия среди фиброзной ткани, продуктивный миометрит и очаги гранулематозного воспаления. Круглоклеточная перивазальная инфильтрация в зоне рубца и прилежащего к рубцу миометрия, имелась в 58 (58%) наблюдениях в основной группе. Также наблюдался выраженный отек стромы миометрия, стаз крови в сосудах. При изучении плодных оболочек и плаценты в зоне рубца отмечались признаки гиповаскуляризации, фиброзирование терминальных ворсин, наличие межворсинчатых кровоизлияний, зон псевдоинфарктов и фибриноида. Во 2 группе женщин без нДСТ мы наблюдали правильное расположение мышечных волокон. Рубец на матке был представлен мышечными пучками, разделенными тонкими прослойками соединительной ткани, отдельные участки гиалиноза и склероза встречались редко. Область рубца была лучше васкуляризирована в группе сравнения, что подтверждает наличие взаимосвязи между характером развивающегося в зоне рубца репаративного процесса и интенсивностью ангиогенеза. Таким образом,

Таблица 1. Модифицированная бальная оценка нДСТ
Table 1. Modified scoring of nCTD

Признаки	Баллы
Астигматизм	1
Варикозное расширение вен матки	3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3
Варикозное расширение сосудов малого таза	3
Гиперэластичная кожа	3
Дискинезия желчевыводящих путей	2
Кариес зубов	2
Келоидные рубцы	2
Ломкие волосы	2
Ломкие ногти	2
Миопия различной степени тяжести	2–6
Мягкие ногти	2
Мягкие уши	2
Нарушение прикуса	2
Отслойка сетчатки	6
Плоскостопие	3
Пролапс митрального клапана	1–6
Сколиоз	3–6
Тонкие волосы	2
Хронический гастродуоденит	3
Хронический эзофагит, колит	3
Ювенильный остеохондроз	3
Эктопия шейки матки	1
2 и более неразвивающиеся беременности	2
Преждевременные роды в анамнезе	1
Угроза прерывания беременности в анамнезе	1
Ранний токсикоз в течение настоящей беременности	1
Угроза прерывания в I триместре настоящей беременности	1

в исследуемых рубцах после операции кесарева сечения в первой группе пациенток мы наблюдали изменения во всех исследуемых зонах, что, возможно, является проявлением нДСТ.

Выводы

Наличие ДСТ у женщин представляет собой большую проблему в акушерстве и гинекологии. Системный характер поражения соединительной ткани отрицательно сказывается на течении беременности, родов и послеродового периода [12, 15]. Наличие признаков нДСТ в основной группе пациенток с рубцом на матке объясняется более неблагоприятным течением у них беременности, что обуславливает более высокую частоту повторного абдоминального родоразрешения.

Мы обнаружили, что в основной группе женщин чаще наблюдается биологическая готовность к родам и зрелость родовых путей, что, по-видимому, связано с дефектом синтеза коллагена. Осложнения беременности у пациенток с нДСТ встречались чаще в первом и втором триместрах, такие как угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, много / маловодие. При гистологическом исследовании были обнаружены морфологические изменения рубца: зоны травматизации рубца с микроразрывами в прилежащих зонах, расслаивающие кровоизлияния, лимфоидная инфильтрация, замурованные очаги миометрия среди фиброзной ткани, продуктивный миометрит и очаги гранулематозного воспаления [18]. Были обнаружены и изменения в околорубцовой зоне, свидетельствующие о высоком риске разрыва матки именно в этой локализации. Мы считаем, что вышеуказанные гистологические изменения подтверждают необходимость повторного абдоминального родоразрешения у данного контингента женщин, так как существует высокая вероятность разрыва матки по рубцу при родах через естественные родовые пути. Следует согласиться с точкой зрения авторов об использовании термина «неполноценный рубец» только после морфологического исследования, а во время беременности при УЗИ следует применять термин «истончение зоны рубца на матке» [19].

Актуальным является проведение дальнейших глубоких исследований, посвященных более точной диагностике степени ДСТ на основании клинико-лабораторных и гистологических параметров [20], что позволит определять способ родоразрешения с учетом индивидуальных особенностей пациенток.

Костина Е.А.

<http://orcid.org/0000-0003-3300-5177>

Шатунова Е.П.

<http://orcid.org/0000-0001-7381-2243>

Линева О.И.

<http://orcid.org/0000-0003-2232-0980>

Литература

1. Российские национальные рекомендации. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. — М., 2009. — 66 с.

2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 714 с.

3. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2014. — Vol. 16 (11). — P. 725–726.

4. Tani C., Carli L., Vagnani S., Talarico R., Baldini C., Mosca M. et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease // *J. Autoimmun.* — 2014. — Vol. 48–49. — P. 46–49.

5. Мартынов А.И. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2016. — Т. 11, № 1. — С. 2–76.

6. Золото Е.В. Дисплазия соединительной ткани — проблема в современной медицине // *Университетская клиника.* — 2018. — № 4 (29). — С. 109–116.

7. Гарифуллова Ю.В., Журавлева В.И. Пластика несостоятельного рубца на матке влагалитным доступом при сопутствующей дисплазии соединительной ткани // *Практическая медицина.* — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 85–87.

8. Гарифуллова Ю.В., Журавлева В.И. Редкий клинический случай формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения в позднем послеоперационном периоде // *Практическая медицина.* — 2020. — Т. 18, № 2. — С. 74–77. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-74-77

9. Гарифуллова Ю.В., Журавлева В.И. Пластика несостоятельного рубца на матке влагалитным доступом при сопутствующей дисплазии соединительной ткани // *Практическая медицина.* — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 85–87. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-85-87

10. Шатунова Е.П., Костина Е.А. Дисплазия соединительной ткани у женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». — Сочи, Status Praesens, 2021. — С. 75–76.

11. Железова М.Е., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П. Стремительные роды с позиций оценки нормы и патологии // *Акушерство и гинекология.* — 2016. — № 11. — С. 64–70.

12. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Балущкина А.А., Сухих Г.Т. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани // *Клиническая и экспериментальная хирургия.* — 2015. — № 2. — С. 47–52.

13. Папышева О.В. и др. Естественные роды после предыдущего кесарева сечения — решенная проблема // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории Медицины.* — 2019. — Т. 27, спец. вып. — С. 637–642.

14. Глухов Е.Ю. и др. Несостоятельный рубец на матке // Е.Ю. Глухов, С.Н. Буянова, Л.С. Логутова, Н.А. Щукина, Г.Б. Дикке. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2020. — 288 с.

15. Игитова М.Б. и др. Особенности течения и исхода беременности у женщин с рубцом на матке // *Мать и дитя в Кузбассе.* — 2018. — № 3. — С. 38–41.

16. Буянова С.Н. и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с несостоятельным рубцом на матке после кесарева сечения на этапе планирования беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2015. — Т. 15, № 5. — С. 82–88.

17. Грачева О.Н., Линева О.И. Антенатальное прогнозирование развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани и пути профилактики // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2014. — Т. 14, № 6. — С. 9–12.

18. Шатунова Е.П., Ильяшевская Р.Я., Костина Е.А., Тарасова А.В., Полетаева С.В. Морфологические особенности рубцов на матке после абдоминального родоразрешения // «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» I всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сборник материалов / под ред. проф. РАН, проф. А.В. Колсанова, акад. РАН, проф. Г.П. Котельникова, проф. Т.А. Федориной. — Самара: изд. НИЦ L Journal. — 2020. — С. 185–188.

19. Мартынов С.А., Адамян Л.В. Рубец на матке после операции кесарева сечения: терминологические аспекты // *Гинекология.* — Т. 22, № 5. — С. 70–75.

20. Демидов Р.О. и др. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению // *Практическая медицина.* — 2015. — № 4-2 (89). — С. 37–40.

УДК 591.147.1

А.Р. МУНИР¹, Г. ВИДЖЕЙРАГХАВАН¹, А.С. АНКУДИНОВ², А.Н. КАЛЯГИН²¹Керальский институт медицинских наук, г. Керала (Индия)²Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Иркутск

Оценка ассоциации параметров диастолической дисфункции с суточными дозировками L-тироксина у пациентов с коронарной патологией сердца и первичным манифестным гипотиреозом

Контактная информация:

Анкудинов Андрей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел.: +7 (3952) 24–38–25, e-mail: andruhin.box@ya.ru

Цель исследования — выявить возможные ассоциации суточных дозировок L-тироксина с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии и первичным манифестным гипотиреозом (ПМГ).

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 90 пациентов с ХСН I–II функционального класса ишемической этиологией и ПМГ и 150 пациентов с ХСН ишемической этиологии без гипотиреоза. Проведена оценка базовых клинических параметров, морфофункциональных параметров миокарда и их возможные ассоциации с суточными дозировками L-тироксина.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия в значениях соотношения скорости раннего диастолического наполнения левого и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e'), фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и мозгового натрийуретического пептида (BNP). Обнаружены значимые умеренные корреляции дозировки L-тироксина (100 мкг/сут) со значениями соотношения скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), E/e' и ФВЛЖ.

Выводы. L-тироксин в высоких суточных дозировках может способствовать улучшению значений морфофункциональных параметров миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коронарная болезнь сердца, первичный манифестный гипотиреоз, L-тироксин.

(Для цитирования: Мунир А.Р., Виджейрагхаван Г., Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Оценка ассоциации параметров диастолической дисфункции с суточными дозировками L-тироксина у пациентов с коронарной патологией сердца и первичным манифестным гипотиреозом. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 79–87)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-79-87

A.R. MUNIR¹, G. VIJEYRAGHAVAN¹, A.S. ANKUDINOV², A.N. KALYAGIN²¹Kerala Institute of Medical Sciences, Kerala, India²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Assessing the association of diastolic dysfunction parameters with daily dosages of L-thyroxine in patients with coronary heart disease and primary manifest hypothyroidism

Contact details:

Ankudinov A.S. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care

Address: 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003, tel.: +7 (3952) 24–38–25, e-mail: andruhin.box@ya.ru

The purpose — to identify possible associations of daily dosages of L-thyroxine with morphofunctional parameters of the myocardium in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology and primary manifest hypothyroidism (PMH).

Material and methods. A single-stage cross-sectional study was conducted with the participation of 90 patients with CHF of functional class I–II with ischemic etiology and PMH and 150 patients with CHF of ischemic etiology without hypothyroidism. The assessment of basic clinical parameters, morphofunctional parameters of the myocardium and their possible associations with daily dosages of L-thyroxine was carried out.

Results. Statistically significant differences were found in the values of the ratio of the rate of early diastolic filling of the left ventricle and the average rate of elevation of the base of the left ventricle to the early diastole (E/e'), the left ventricular ejection fraction (LVEF) and the cerebral natriuretic peptide (BNP). Significant moderate correlations of the dosage of L-thyroxine (100 mcg/day) with the values of the ratio of the rates of filling of the left ventricle in the early diastole and in the atrial systole (E/A), E/e' and LVEF.

Conclusion. L-thyroxine in high daily dosages can contribute to improving the values of morphofunctional parameters of the myocardium.

Key words: chronic heart failure, coronary heart disease, primary manifest hypothyroidism, L-thyroxine.

(For citation: Munir A.R., Vijeyraghavan G., Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Assessing the association of diastolic dysfunction parameters with daily dosages of L-thyroxine in patients with coronary heart disease and primary manifest hypothyroidism. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 79–87)

Изучение патогенетических взаимосвязей нескольких заболеваний у пациентов с сердечно-сосудистой патологией является одной из ключевых задач в современной терапевтической и кардиологической практике. Данное положение обусловлено увеличением продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией в целом и закономерным увеличением сопутствующих заболеваний [1–3]. Изучение роли патологии щитовидной железы в течении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности (ХСН), является актуальным направлением. По данным исследований, дисбаланс гормонов щитовидной железы, в частности гипотиреоз, увеличивает риск декомпенсации ХСН, повторных госпитализаций и ухудшает прогноз [4, 5]. По данным метаанализов исследований из баз данных MEDLINE и EMBASE с участием 30 085 пациентов с ХСН, у 2574 пациентов, имевших субклинический гипотиреоз, наблюдалось статистически значимо повышенное число случаев фибрилляции предсердий [6]. Специалисты, изучающие данный вопрос, указывают на необходимость тщательного мониторинга морфофункциональных параметров миокарда и уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) у таких пациентов с целью своевременной коррекции терапии ХСН [7]. Одним из активно изучаемых направлений является оценка влияния заместительной гормональной терапии гипотиреоза на течение ХСН. По данным исследований, на фоне приема L-тироксина у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается улучшение параметров липидного профиля, оптимизация показателей артериального давления, уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии [8].

Цель исследования — провести сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда и уровня BNP у пациентов с ХСН ишемической этиологии с первичным манифестным гипотиреозом (ПМГ) и пациентов с ХСН без гипотиреоза, а также их возможные ассоциации с суточными дозировками L-тироксина.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 240 жителей южного региона Индии (Керала, Тривандум): 90 пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) ишемической этиологией и ПМГ и 150 пациентов с ХСН ишемической этиологии без гипотиреоза, проходивших обследование на базе медицинского госпиталя Керальского

института медицинских наук (Индия). Исследование одобрено этическим комитетом 5.02.2020, протокол № 3707.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие у пациента стабильной стенокардии I–III ФК, подтвержденной на основании современных критериев [9].

2. Наличие у пациента ХСН I–II ФК, подтвержденной на основании современных критериев [10].

3. Наличие у пациента ПМГ, подтвержденного на основании современных критериев [11].

Диагноз «первичный манифестный гипотиреоз» верифицирован на основании концентрации уровня свободного тироксина (T_4) $\leq 10,8$ нг/дл и уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ≥ 4 мкМЕ/мл. При оценке тиреоидного статуса выявлены статистически значимые различия в уровнях св. T_4 и ТТГ, отражающие характер патологии щитовидной железы в исследуемой группе. Для св. T_4 значения составили 2,3 (1,4; 3,3) нг/дл в группе ХСН и гипотиреоза и 20,3 (19,1; 21,6) нг/дл — в группе ХСН без гипотиреоза. Для ТТГ 9,1 (6,4; 11,8) нг/дл в группе ХСН и гипотиреоза и 1,1 (1,8; 2,2) нг/дл — в группе ХСН без гипотиреоза соответственно. При сравнительном анализе уровней св. T_3 статистически значимых различий обнаружено не было: 0,9 (0,02; 3,7) нг/мл и 1,3 (0,7; 88) нг/мл соответственно ($p = 0,5$).

Распределение пациентов по половозрастному признаку представлено в табл. 1.

Обследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрастным категориям, однако в группе ХСН и ПМГ преобладали женщины. Оценка наличия и частоты сопутствующей патологии представлена в табл. 2.

Выявлены статистически значимые различия частоты гипертонической болезни, дислипидемии с преобладанием случаев данной патологии в группе ХСН и ПМГ.

В исследуемой группе все пациенты с ПМГ принимали заместительную гормональную терапию — L-тироксин. Дозировка варьировала от 25 до 125 мкг/сут, Ме 43,05 (12,5; 125) мкг/сут (табл. 3).

В обеих группах преобладало трехсосудистое поражение коронарных артерий. Диагноз ХСН подтверждался на основании оценки симптомов, анамнеза, параметров трансторакальной эхокардиографии и уровней BNP. Проводилась оценка лабораторных показателей, а также возможные ассоциации приема L-тироксина с морфофункциональными параметрами миокарда.



Таблица 1. Половозрастные параметры обследуемых групп пациентов
Table 1. Sex and age parameters of the examined groups of patients

Возраст и пол больных		Группы больных				p
		ХСН с ПМГ (n = 90)		ХСН без ПМГ (n = 150)		
		n	%	n	%	
41–50 лет	всего	16	18	38	25	
	мужчины	7	3	29	20	0,04
	женщины	9	15	9	5	0,01
51–60 лет	всего	36	40	50	33	
	мужчины	12	17	20	20	0,2
	женщины	24	23	30	13	0,04
61–70 лет	всего	38	42	62	41	
	мужчины	21	20	40	21	0,1
	женщины	16	22	22	20	0,3
Всего	всего	90	100	150	100	
	мужчины	35	39	61	41	0,1
	женщины	55	61	59	36,4	< 0,001

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПМГ — первичный манифестный гипотиреоз. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

Note: ХСН — chronic heart failure (CHF), ПМГ — primary manifest hypothyroidism (PMH). Statistical differences were estimated with z-criterion.

Таблица 2. Анализ сопутствующей патологии
Table 2. Analysis of concomitant pathology

Заболевание	ХСН с ПМГ (n = 90)		ХСН без ПМГ (n = 150)		p
	n	%	n	%	
Гипертоническая болезнь	80	88	95	63	0,04
Дислипидемия	67	74	42	64	0,03
ХБП	29	32	35	23	0,7
Анемия	12	13	19	13	0,9
ХОБЛ	24	27	34	22	0,06

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПМГ — первичный манифестный гипотиреоз, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

Note: ХСН — chronic heart failure (CHF), ПМГ — primary manifest hypothyroidism (PMH), ХБП — chronic kidney disease, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease. Statistical differences were estimated with z-criterion.

Таблица 3. Диапазон дозировок L-тироксина
Table 3. Dosage range of L-thyroxine

ХСН и ПМГ	
Количество пациентов, n	Суточная дозировка, мкг/сут
15	12,5
17	50
22	75
36	100

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПМГ — первичный манифестный гипотиреоз.

Note: ХСН — chronic heart failure (CHF), ПМГ — primary manifest hypothyroidism (PMH).

При наблюдении больных проведено УЗИ щитовидной железы. Всем пациентам проводилась коронароангиография. За клинически значимую степень стеноза принималось сужение просвета более 50%. Сравнительный анализ вариантов поражения коронарных артерий представлен на рис. 1.

В обеих группах преобладало трехсосудистое поражение коронарных артерий. Диагноз ХСН подтверждался на основании оценки симптомов, анамнеза, параметров трансторакальной эхокардиографии и уровней BNP. Проводилась оценка лабораторных показателей, а также возможные ассоциации приема L-тироксина с морфофункциональными параметрами миокарда.

Критерии исключения из исследования:

1. Острые формы коронарной патологии сердца на момент включения в исследования: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма.

2. Декомпенсированные формы гипотиреоза.

3. Другие патологии щитовидной железы (узловой зоб, опухоли, тиреотоксикоз), подтвержденные уровнями гормонов щитовидной железы и ультразвуковым исследованием.

4. ХСН III–IV ФК, декомпенсация.

5. Трепетание / фибрилляция предсердий.

6. Хроническая болезнь почек с СКФ < 30 мл/мин/1,73м².

7. Цирроз печени.

8. Сахарный диабет.

9. Дегенеративные заболевания суставов.

10. Ожирение III степени.

11. Другие тяжелые заболевания.

Распределение пациентов в обследуемых группах пациентов в зависимости от ФК ХСН представлено на рис. 2.

Значимых различий в проявлении ФК ХСН между обследуемыми группами выявлено не было.

Структура этиологии ХСН в обеих группах представлена на рис. 3.

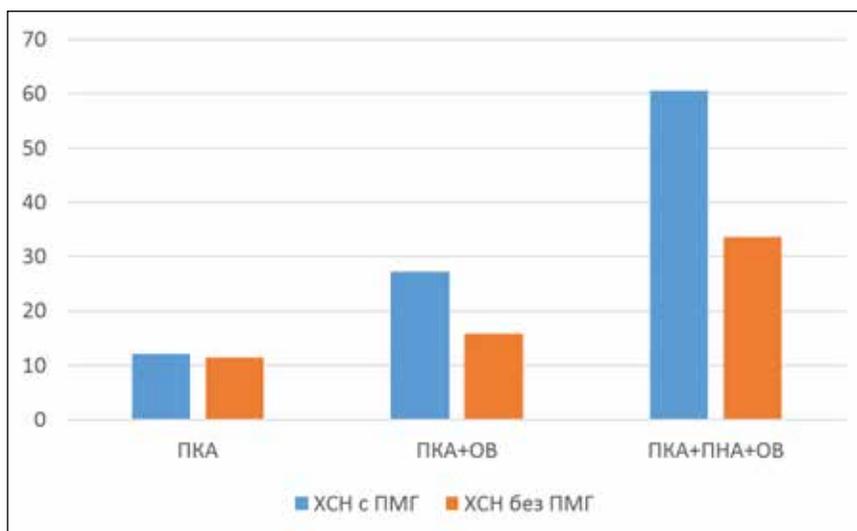


Рисунок 1. Анализ вариантов поражения коронарного русла в обследуемых группах, %. ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — правая наружная артерия, ОВ — огибающая ветвь
Figure 1. Analysis of variants of coronary lesion in the examined groups, %. ПКА — right coronary artery, ПНА — external carotid artery, ОВ — circumflex branch

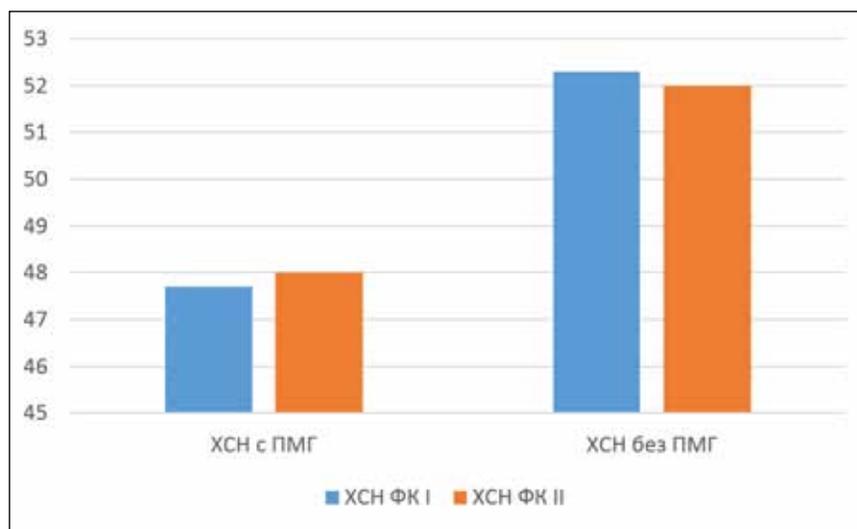


Рисунок 2. Распределение функциональных классов хронической сердечной недостаточности, %
Figure 2. Distribution of the functional classes of chronic heart failure, %

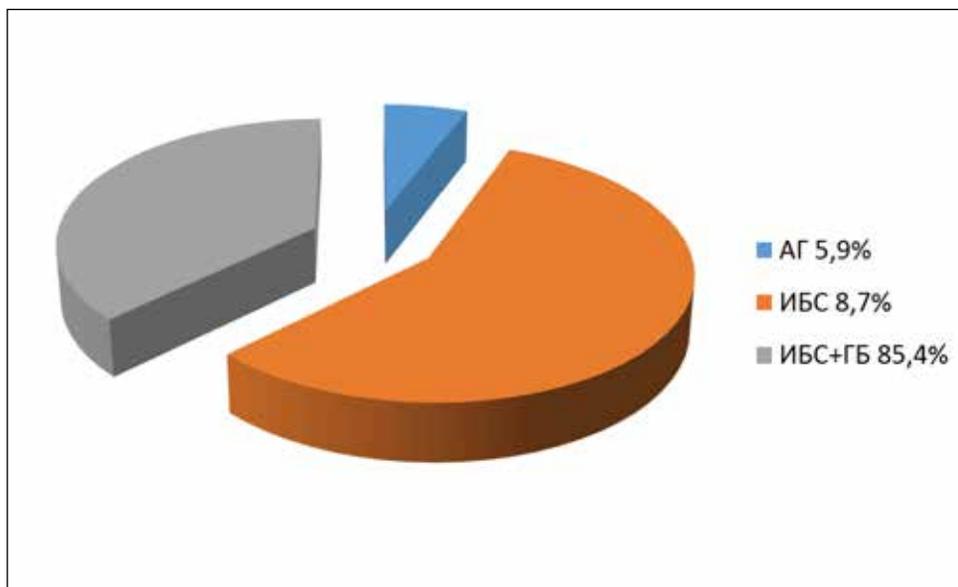


Рисунок 3. Распределение причин хронической сердечной недостаточности
Figure 3. Distribution of the causes of chronic heart failure

Значимых различий в проявлении ФК ХСН между обследуемыми группами выявлено не было.

Структура этиологии ХСН в обеих группах представлена на рис. 3.

Сравнительный анализ значений АД представлен в табл. 4. Параметры не имели статистически значимых различий.

Сравнительный анализ симптомов, предъявляемых пациентами, представлен в табл. 5. Выявлено преобладание частоты утомляемости, одышки и ангинозных болей в группе ХСН и гипотиреоза.

Сравнительный анализ объема и характера принимаемой терапии по отношению к ХСН и причин, ее вызвавшей, представлен в табл. 6. Статистически значимых различий выявлено не было.

Структура клинических форм гипотиреоза в исследуемой группе представлена в табл. 7.

Первичный манифестный гипотиреоз в компенсированной форме наблюдался в исследуемой группе в 89% случаев. Пациенты с декомпенсированными формами гипотиреоза были исключены из исследования.

Таблица 4. Сравнительный анализ уровней артериального давления
Table 4. Comparative analysis of blood pressure levels

Показатель, мм рт. ст.	ХСН с ПМГ (n = 90)		ХСН без ПМГ (n = 150)		p
	Me	ИИ	Me	ИИ	
САД	138,2	(117–154,4)	131,1	(115,2–150)	0,06
ДАД	74,0	(70–98)	75,0	(70–90)	0,2

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПМГ — первичный манифестный гипотиреоз, Me — медиана, ИИ — интерквартильный интервал.

Note: САД — systolic arterial pressure, ДАД — diastolic arterial pressure, ХСН — chronic heart failure (CHF), ПМГ — primary manifest hypothyroidism (PMH), Me — median, ИИ — interquartile interval.

Таблица 5. Анализ симптомов в обследуемых группах
Table 5. Analysis of symptoms in the examined groups

Симптомы	ХСН с ПМГ (n = 90)		ХСН без ПМГ (n = 150)		p
	n	%	n	%	
Утомляемость	81	90	115	76	0,02
Тахикардия	26	28	31	21	0,05
Отеки / пастозность	33	36	61	40	0,06
Одышка	69	76	88	58	0,01
Ангинозные боли	88	97	100	66	0,01

Примечание: оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПМГ — первичный манифестный гипотиреоз.

Note: statistical differences were estimated with z-criterion; ХСН — chronic heart failure (CHF), ПМГ — primary manifest hypothyroidism (PMH).

Таблица 6. Оценка принимаемой терапии больными в исследуемых группах
Table 6. Assessment of the therapy taken by patients in the study groups

Препарат	ХСН с ПМГ (n = 90)		ХСН без ПМГ (n = 150)		p
	n	%	n	%	
Бета-блокаторы	90	100	150	100	0,1
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	90	100	150	100	0,1
Ацетилсалициловая кислота	90	100	150	100	0,1
Статины	90	100	150	100	0,1
Ингибиторы АПФ / АРА	76	85	119	79	0,08
Петлевые диуретики	34	38	132	36	0,06
Антагонисты альдостерона	14	15	68	18	0,09
Нитраты	82	91	100	66	0,05

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина.
 Note: АПФ — angiotension-converting enzyme, АРА — angiotensin-2 receptor antagonists.

Таблица 7. Клиническая структура гипотиреоза в исследуемой группе
Table 7. Clinical structure of hypothyroidism in the study group

Клинические формы гипотиреоза	Клиническая группа обследованных больных					
	мужчины		женщины		всего	
	n	%	n	%	n	%
Впервые выявленный гипотиреоз	2	2,2	8	8,8	10	11
Первичный манифестный ГТ (компенсированная форма)	38	42,2	42	46,8	80	89
Всего	40	44,4	50	55,6	90	100

Анализ собранных данных производился в программе Statistica 10.0. Характер и наличие Гауссова распределения данных производился на основании критерия Колмогорова — Смирнова. Значения, подчиняющиеся нормальному (Гауссову) распределению, представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Не имеющие нормального распределения указаны как медиана (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля. Критерий расчета для таких данных: Манна — Уитни. Статистические различия количественных величин и долей произведены с помощью z-критерия. Оценка наличия и силы корреляции выполнена с помощью линейного регрессионного анализа [12]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ базовых клинических лабораторных параметров у обследуемых пациентов представлен в табл. 8.

Таблица 8. Клинико-лабораторные показатели
Table 8. Clinical and laboratory indicators

Параметр	ХСН с ПМГ (n = 90)	ХСН без ПМГ (n = 150)	p
K, ммоль/л, M (SD)	4,3 (0,5)	4,5 (0,15)	0,4
Na, ммоль/л, M (SD)	138,6 (9,6)	140,3 (2,7)	0,06
Cl, ммоль/л, M (SD)	101,1 (9,6)	100 (9,4)	0,7
Тропонин T, нг/л, Me (ИИ)	0,017 (0,008–0,034)	0,013 (0,0065–0,026)	0,9
Миоглобин, мкг/л, Me (ИИ)	32,4 (1,1–85,3)	19,4 (0,5–75,4)	0,04
Глюкоза, ммоль/л, Me (ИИ)	5,7 (3,4–6,7)	5,5 (3,8–5,7)	0,1
HbA1C, %, Me (ИИ)	5,4 (5,2–8,8)	5,3 (5,1–8,9)	0,1
ОХ, мг/дл, Me (ИИ)	5,5 (4,2–5,7)	4,9 (4,4–5,9)	0,03
ТГ, мг/дл, Me (ИИ)	3,1 (2,5–3,3)	3 (2,4–3,1)	0,04
ЛПВП, мг/дл, Me (ИИ)	1,2 (0,9–1,5)	1,3 (1,1–1,6)	0,08
ЛПНП, мг/дл, Me (ИИ)	4 (3,9–4,9)	3,9 (3,5–4,2)	0,01
Коэффициент атерогенности, Me (ИИ)	4,7 (3–6)	4,1 (3–5)	0,02

Примечание: К — калий, Na — натрий, Cl — хлор, HbA1C — гликированный гемоглобин, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Note: K — potassium, Na — sodium, Cl — chlorine, HbA1C — glycohemoglobin, ОХ — total cholesterol, ТГ — triglycerids, ЛПВП — high-density lipoprotein, ЛПНП — low-density lipoprotein.

Выявлены статистически значимые различия в уровнях миоглобина, ОХ, ТГ, ЛПНП и коэффициента атерогенности с преобладанием значений указанных параметров в группе ХСН и гипотиреоза.

Оценка морфофункциональных параметров мио-

карда, не имеющих статистически значимых различий, обследуемых пациентов представлена в табл. 9.

Обнаружены статистически значимые различия в значениях E/e' ($p = 0,001$) и ФВЛЖ ($p = 0,02$) между обследуемыми группами (рис. 4, 5).

Таблица 9. Структурные показатели миокарда
Table 9. Structural parameters of the myocardium

Параметр	ХСН с ПМГ (n = 90)	ХСН без ПМГ (n = 150)	p
	M (SD)	M (SD)	
КСР, см	3,4 (0,8)	3,8 (0,6)	0,8
КДР, см	5,08 (0,3)	5,1 (0,5)	0,09
МЖП, см	1,5 (0,1)	1,4 (0,2)	0,5
ЗСЛЖ, см	1,2 (0,1)	1,1 (0,2)	0,6
ТР	2,8 (0,3)	2,7 (0,5)	0,08
E/A	1,2 (0,07)	1,1 (0,05)	0,4
ИОЛП	35,4 (2,4)	34 (1,9)	0,07

Примечание: КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ТР — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, E/A — соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия.

Note: КСР — end-systolic dimension, КДР — end-diastolic dimension, МЖП — interventricular septum, ЗСЛЖ — left ventricle posterior wall, ТР — maximal speed of tricuspid regurgitation, E/A — speed ratio of the left ventricle filling in the early diastole and in the systole of atriums, ИОЛП — indexed left atrial volume.

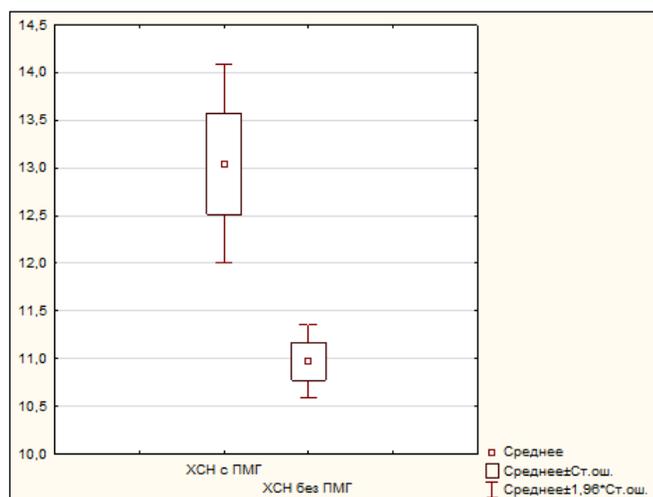


Рисунок 4. Сравнительный анализ показателя E/e'
Figure 4. Comparative analysis of the E/e'

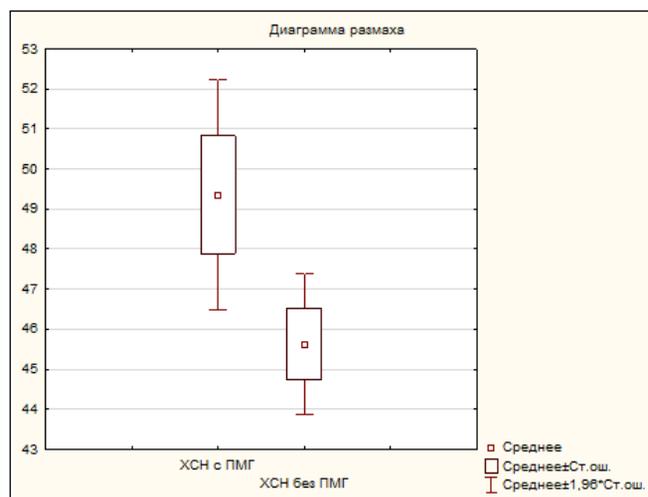


Рисунок 5. Сравнительный анализ ФВЛЖ, %
Figure 5. Comparative analysis of LV PV, %

Сравнительный анализ BNP между обследуемыми группами представлен на рис. 6. Обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,001$).

На заключительном этапе исследования проведен анализ взаимосвязи дозировок L-тироксина с морфофункциональными параметрами в группе ХСН с ПМГ (табл. 10).

Были обнаружены значимые ассоциации L-тироксина со среднесуточной дозировкой 100 мкг/сут со значениями E/A, E/e' и ФВЛЖ.

Обсуждение

Негативная роль первичного гипотиреоза на течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН, доказана на основании имеющихся клинических исследований [13, 14]. В проведенном собственном исследовании обнаружены статистически значимые различия в уровнях липидограммы между обследуемыми пациентами, а также различия в значениях E/e' , ФВЛЖ и BNP с более худшими значениями в группе ХСН и гипотиреоза. Данные

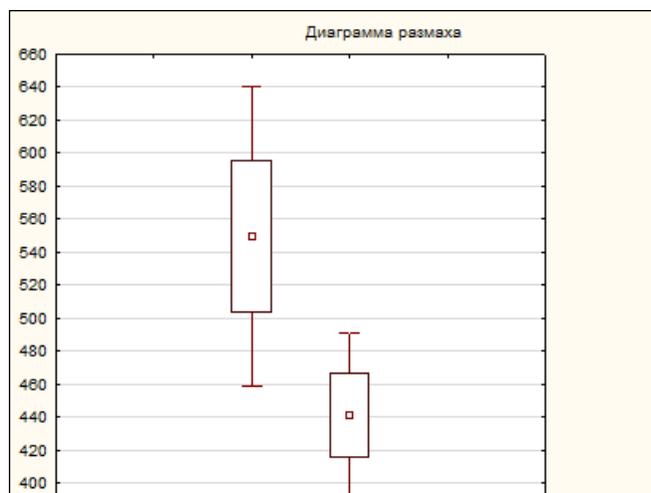


Рисунок 6. Сравнительный анализ BNP, пг/мл
Figure 6. Comparative analysis of BNP, pg/ml

показатели играют значимую роль в прогнозировании течения ИБС и ХСН, что необходимо учитывать при практическом ведении таких пациентов.

На сегодняшний день активно изучаемым вопросом является оценка влияния заместительной гормональной терапии на течение ХСН. По данным, имеющимся в литературных источниках исследований, заместительная гормональная терапия L-левотироксином вызывает модуляцию специфических для сердца рецепторов, положительно влияя на сократительную способность миокарда [15]. Однако в исследовании Genger В. и соавт. с участием 185 пациентов с ХСН не было обнаружено статистически значимой ассоциации L-тироксина с параметрами диастолической дисфункции миокарда. Стоит отметить, что максимальная суточная дозировка L-тироксина в данном исследовании составила 50 мкг/сут [16]. Также в исследовании Jabbar А. и соавт. на 46 пациентах с первичным субклиническим гипотиреозом, перенесших острый инфаркт миокарда, не было выявлено улучшение эхокардиографических показателей на фоне приема

Таблица 10. Регрессионная модель ассоциаций дозировок L-тироксина с морфофункциональными параметрами миокарда

Table 10. Regression model of associations of L-thyroxine dosages with morphofunctional parameters of the myocardium

Эхо-КГ параметры	Дозировка L-тироксина мкг/сут			
	15	50	75	100
КСР, см	$r = 0,01$	$r = 0,09$	$r = -0,001$	$r = -0,3$
КДР, см	$r = 0,04$	$r = -0,01$	$r = 0,01$	$r = -0,01$
МЖП, см	$r = 0,01$	$r = 0,02$	$r = 0,08$	$r = 0,04$
ЗСЛЖ, см	$r = -0,04$	$r = -0,009$	$r = 0,001$	$r = -0,3$
ТР	$r = 0,09$	$r = -0,001$	$r = 0,01$	$r = 0,02$
E/A	$r = -0,07$	$r = -0,003$	$r = -0,001$	$r = -0,3^*$
E/e`	$r = -0,004$	$r = -0,01$	$r = 0,01$	$r = -0,27^*$
ФВ ЛЖ, %	$r = 0,06$	$r = 0,02$	$r = 0,05$	$r = 0,4^*$
Параметры модели: $t = 3,9$; $b = 0,1$; $r = 0,4$; $r^2 = 0,2$; $p = 0,008$				

Примечание: E/A — соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, E/e` — соотношение скорости раннего диастолического наполнения левого и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, t — критерий Стьюдента, b — коэффициент уравнения регрессии, r — коэффициент корреляции, r` — коэффициент детерминации, r — значение p для коэффициента корреляции < 0,05.*

Note: E/A — speed ratio of the left ventricle filling in the early diastole and in the systole of atriums, E/e` — speed ratio of the left ventricle diastolic filling and the average speed of the left ventricle foundation rise in the early diastole, ФВ ЛЖ — fraction of the left ventricle ejection, t — Student's criterion, b — regression equation coefficient, r — correlation coefficient, r` — determination coefficient, r — r-value for the correlation coefficient < 0.05.*

L-тироксина в течение 52 недель в дозировке 25 мкг/сут [17]. Таким образом, мы видим, что результаты вышеописанных исследований не демонстрируют ожидаемых свойств L-тироксина у обследуемой группы пациентов с ХСН и коронарной патологией сердца. Нами была предположена гипотеза о том, что используемые дозировки L-тироксина в представленных исследованиях не достаточны для достижения его терапевтических свойств. При проведении логистического регрессионного анализа среднесуточных дозировок L-тироксина с морфофункциональными параметрами миокарда у паци-

ентов с ХСН ишемической этиологии и ПМГ были выявлены статистически значимые корреляции L-тироксина в суточной дозировке 100 мкг/сут с такими параметрами миокарда, как E/A, E/e` и ФВЛЖ. Данные параметры играют важную роль в оценке как диастолической, так и систолической функции миокарда, что, безусловно, может влиять на прогноз больных. Однако выполненное исследование имеет одномоментный поперечный характер. Для подтверждения вышеизложенной гипотезы необходимо проведение проспективных исследований.

**Выводы**

У пациентов с ХСН и ПМГ выявлены статистически значимые различия в показателях липидограммы, а также уровнях E/e' , E/A , ФВЛЖ, VNP. Данные находки необходимо учитывать в практическом ведении пациентов ХСН и ПМГ. Обнаружены статистически значимые ассоциации L-тироксина в суточной дозировке 100 мкг/сут с такими параметрами миокарда, как E/A , E/e' и ФВЛЖ. Полагаем, что для обсуждаемой группы пациентов необходимо доведение максимальной дозировки L-тироксина до вышеуказанных значений.

Мунир А.Р.

<http://orcid.org/0000-0002-6639-8766>

Виджейрагхаван Г.

<http://orcid.org/0000-0001-6637-6703>

Анкудинов А.С.

<http://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Калягин А.Н.

<http://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Литература

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. Коморбидная патология в клинической практике: клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — Т. 16 (4). — С. 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
2. Каграманова С.Р. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности // Дальневосточный медицинский журнал. — 2019. — Т. 3. — С. 96–100. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-3-96-100
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 8. — С. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Vale C., Neves J.S., Hafe M. et al. The role of thyroid hormones in heart failure // Cardiovascular drugs and therapy. — Vol. 33 (2). — P. 179–188. DOI: 10.1007/s10557-019-06870-4
5. Yang G., Wang Ya., Ma A. et al. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction // BMC Cardiovascular disorders. — 2019. — Vol. 19 (1) — P. 83–91. DOI: 10.1186/s12872-019-1055-x
6. Baumgartner C., Costa B.R., Collet T.H. et al. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation // Circulation. — 2017. — Vol. 136 (22). — P. 2100–2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753

7. Чесникова А.И., Пашенко Е.В., Терентьев В.П. и др. Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 11. — С. 28–34. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-28-34

8. Zhao T., Chen B., Zhou Y. et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis // British Medical Journal: Open. — 2017. — Vol. 22 (7). — P. e016053. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016053

9. Клинические рекомендации: стабильная ишемическая болезнь сердца. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Национальное общество по атеротромбозу. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. — 2020. Ссылка активна на 21.04.2022. — URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf

10. Клинические рекомендации: хроническая сердечная недостаточность. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда. — 2020. Ссылка активна на 21.04.2022. — URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>

11. Клинические рекомендации: гипотиреоз. Российская ассоциация эндокринологов. — 2021. Ссылка активна на 21.04.2022. — URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinicrecomendations/568_gipotireoz_vzroslye.finalnaya.veriya.pdf

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.

13. Wang W., Wang S., Zhang K. et al. Hypothyroidism is associated with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: subgroup analysis of China PEACE study // Endocrine. — 2021. — Vol. 74 (1). — P. 128–137. DOI: 10.1007/s12020-021-02742-w

14. Frey A., Kroiss M., Berliner D. et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure // International Journal of Cardiology. — 2013. — Vol. 168 (1). — P. 300–305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.064

15. Neves J.S., Vale C., Hafe M. et al. Thyroid hormones and modulation of diastolic function: a promising target for heart failure with preserved ejection fraction // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. — 2020. — Vol. 4 (11). DOI: 10.1177/2042018820958331

16. Gencer B., Moutzouri E., Blum M.R. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial // The American Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 133 (7). — P. 848–856. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018

17. Jabbar A., Ingole L., Junejo S. et al. Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial // JAMA. — 2020. — Vol. 21 (3). — P. 249–258. DOI: 10.1001/jama.2020.938

УДК 612.13:616.316.1-002

Н.М. КАРГАЛЬЦЕВА¹, О.Ю. БОРИСОВА¹, В.И. КОЧЕРОВЕЦ², А.Ю. МИРОНОВ¹

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, г. Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

Современный взгляд на инфекцию кровотока у пациентов терапевтического профиля

Контактная информация:

Каргальцева Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории дифтерийной и коклюшной инфекций

Адрес: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, **тел.:** +7 (495)–380–20–19, **e-mail:** kargaltseva@mail.ru

Во многих странах мира, включая Россию, растет число случаев госпитальной, внегоспитальной, а также при оказании медицинской помощи инфекции кровотока, отмечается высокий уровень летальности. Имеют место повторные случаи бактериемии. Отмечают широкий круг источников для инфекции кровотока. К факторам риска относят возраст, мужской пол и наличие коморбидных заболеваний. Вторичная инфекция кровотока бактериальной и грибковой этиологии осложняет COVID-19. Роль маркеров инфекции кровотока играют гематологические и биохимические показатели крови. Показано значение микробиологической культуromики. Этиология современной инфекции кровотока характеризуется грамположительными и грамотрицательными бактериями, грибами и полимикробными гемокультурами.

Ключевые слова: инфекция кровотока, факторы риска, культуromика, маркеры.

(Для цитирования: Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Кочеровец В.И., Миронов А.Ю. Современный взгляд на инфекцию кровотока у пациентов терапевтического профиля. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 88–93)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-88-93

N.M. KARGALTSEVA¹, O.YU. BORISOVA¹, V.I. KOCHEROVETS², A.YU. MIRONOV¹

¹G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Modern view on bloodstream infection in therapeutic patients

Contact details:

Kargaltseva N.M. — PhD (medicine), Researcher at the Laboratory of Diphtheria and Pertussis Infections

Address: 10 Admiral Makarov St., Moscow, Russian Federation, 125212, **tel.:** +7 (495)–380–20–19, **e-mail:** kargaltseva@mail.ru

In many countries of the world, including Russia, the number of cases of hospital, out-of-hospital and medical care infections of bloodstream is rising and the mortality rate is high. There are repeated cases of bacteremia. There is a wide range of sources causing bloodstream infection. Risk factors include age, male gender and the presence of comorbid diseases. Secondary infection of the bloodstream of bacterial and fungal etiology complicates COVID-19. The hematological and biochemical blood parameters play the role of markers of bloodstream infection. The importance of microbiological culturomics is shown. The etiology of modern bloodstream infection is characterized by gram-positive and gram-negative bacteria, fungi and polymicrobial hemocultures.

Key words: bloodstream infection, risk factors, culturomics, markers.

(For citation: Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Kocherovets V.I., Mironov A.Yu. Modern view on bloodstream infection in therapeutic patients. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 88–93)

В настоящее время возрастает роль инфекции в этиологии терапевтических болезней, что осложняет и утяжеляет течение, ухудшает прогноз основного заболевания. В отчетах Роспотребнадзора инфекция кровотока (ИК) отсутствует, не включена в международную классификационную систему (МКБ-10, МКБ-11). Число случаев госпитальной инфекции кровотока (ГИК), внегоспитальной инфекции кровотока (ВГИК) и инфекции кровотока при оказании медицинской помощи (ОМПИК) сохраняется на высоком уровне во многих странах мира и зависит географического расположения страны [1–5]. В России зарегистрировано 502 случая ИК по 52 субъектам РФ. Имеется патогенетическая связь ИК с соматическими заболеваниями: при пневмонии (9,6%) с высокой летальностью (63,2%), при целлюлите у пожилых людей летальность до 37% случаев, при остром пиелонефрите [6–8].

Современные проблемы инфекции кровотока

К факторам риска развития ИК относят возраст (43%): в Англии, Швейцарии и Новой Зеландии — 65, в Финляндии — 75, в Норвегии — 80; при ВГИК — 57, при ОМПИК — 53,7 и при ГИК — 47,3 лет. У мужчин возникает ИК чаще (54%), чем у женщин (46%) [2, 4, 5, 9–11]. Сопутствующая патология, опухоли, онкогематологические заболевания способствуют развитию ГИК (24,6%), ВГИК (24,2%) и ОМПИК (54,9%) [9, 11, 12]. ИК с высоким уровнем летальности (21%) развивается при несоответствующей эмпирической терапии. Периодонтиты являются причинами возникновения ИК (42,5%) [13].

Уровни летальности при ИК при терапевтической патологии различались: в Европе (48%), в Норвегии (27,3%), в Австрии (21%), в Северном Вьетнаме (28,9%), в странах Африки (18,1%), США, Ирландии, Финляндии, Дании, Франции, Канаде (40%) [4, 10, 14–17]. В России при ИК отмечали высокий уровень летальности у онкогематологических больных и при иммунодефицитных состояниях (57%), при инфекционном эндокардите (ИЭ) на фоне лечения (30%) и при отсутствии лечения (100%) [1, 6, 7, 12]. Летальность отличается по видам ИК: при ГИК (26%), ОМПИК (19%) и ВГИК (16%). К факторам риска летальности относят: лиц мужского пола, возраст 65 лет и старше, предшествующую сердечную и почечную недостаточности, инсульт, опухоли, низкий уровень сывороточного альбумина, повышенный уровень креатинина, уровень мочевины, гипотермию, коморбидные заболевания, парентеральное питание, гемодиализ, цирроз печени, онкогематологические заболевания, перитонит, трансплантацию органов, неадекватную антимикробную терапию [4, 9, 16, 18].

Под возвратным (повторным) эпизодом ИК считают выделение другого вида микроорганизма через 48 ч или выделение того же вида микроорганизма через 30 дней после первого эпизода. Средние уровни повторных ИК составляли 17% с высокой летальностью (34%) [9]. Гемодиализ отнесли к фактору риска повторной *S. aureus* бактериемии (Б) (12,3%) с высоким уровнем летальности (24,1%) у больных со средним возрастом в 48 лет и лиц мужского пола (51,7%). При единичном повторе Б летальность отмечали реже (5,3%), при множественных повторах — чаще (60%). К факторам риска повторных эпизодов ИК отнесли: ГИ (2,1%), ОМПИК (2,4%), неадекватную антимикробную терапию (1,3%), заболевания желудочно-кишечного (2,3%),

гепато-биллиарного трактов (2,0%), внутривенные катетеры (2,0%), эндокардит (2,7%) [9].

Микробный фактор также влияет на летальность при ИК, но в зависимости от вида микроорганизмов: *Enterococcus spp.* (31%), *P. aeruginosa* (28%), *Enterobacter spp.* (25%), *E. coli* (14%), *S. aureus* (16%), коагулазоотрицательный стафилококк (13%). Среди патогенов ИК *Candida spp.* занимают 4 место с высокой летальностью (40%). Анаэробная ИК характеризуется летальностью до 25% случаев. При ИК описана ранняя летальность (30%) и поздняя, то есть спустя несколько лет после перенесенной ИК. Летальность отмечали у больных после ИК спустя 30 дней (15%), один год (48%), 3 года (49%) и 4 года (63%) [18].

Для возникновения ИК источниками инфекции рассматривали: респираторный (20%), гепатобиллиарный (8%), желудочно-кишечный (13%), урогенитальный тракты (29%), внутрисосудистые приспособления (8%) [8]. Инфекция мочевых путей была источником для ВГИК, ГИК и ОМПИК (58, 28 и 14,2% соответственно) и пневмония — для ГИК (14,2%). Б регистрировалась в первые дни после кардиохирургических операции (80,4%) с высоким риском летальности (38,9%) и лидерством коагулазоотрицательных стафилококков (67,3%).

Эпидемиологическая характеристика

ГИК возникает спустя 48 ч после поступления в больницу, ВГИК — менее 48 ч до поступления в больницу, ОМПИК развивается вследствие оказания медицинской помощи в стационаре или иной организации здравоохранения [11]. Во многих странах используют классификацию ИК по 5 категориям:

- 1) истинная ВГИК;
- 2) инфекция у пациента, недавно выписанного из больницы;
- 3) инфекция, ассоциированная с инвазивными процедурами, выполненными до или во время госпитализации;
- 4) инфекция у больных, поступивших из дома престарелых;
- 5) ГИК.

Дополнительно ВГИК классифицировали на 3 группы по эпидемиологическим, клиническим и бактериологическим характеристикам. Другие исследователи классифицировали ВГИК на 4 большие группы (А, В, С, D) и дополнительно группу «С» — еще на 5 подгрупп (С1, С2, С3, С4, С5). Четыре группы ВГИК имели различия по клиническим признакам, источникам инфекции, выделенным микроорганизмам и их чувствительности к антимикробным препаратам [2]. Эпидемиологически ИК классифицируются на ГИК, ВГИК и ОМПИК в зависимости от места, где ИК случилась, и от факторов риска [11]. В США определили их доли в эпизодах ИК: ОМПИК (56%), ВГИК (29%) и ГИК (15%). В Норвегии получилась иная картина: ГИК (58%) и ВГИК (44%) [10].

ГИК характеризуется частым инфицированием мужчин, стафилококковой этиологией и катетер-ассоциированностью [11]. В этиологии ГИК ведущий возбудитель — *Acinetobacter baumannii* с высокой летальностью (27%) и устойчивостью во внешней среде и к антибиотикам.

ВГИК характеризуется средним возрастом в 71 год, преобладанием лиц мужского пола (67%), наличием коморбидных заболеваний и иммунокомпромиссных пациентов (31%), инфекцией мочевых путей с возбудителем *E. coli* (42%) [11, 15].

В странах Юга и Юго-Восточной Азии в этиологии доминируют грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (70,7%) с высокой летальностью (37,5%) [19].

ОМПИК является самостоятельной группой, отличается по клиническим характеристикам от ВГИК и напоминает ГИК [2, 11]. В Австралии ОМПИК случается у госпитальных и внегоспитальных больных. Патогенетическая связь возникновения ОМПИК с медицинскими манипуляциями известна при интубациях: трахеальной (11,8%), оротрахеальной (12,0%) и интратрахеальной (11,7%). Источниками инфекции являются: внутрисосудистые катетеры (34%), нейтропенический сепсис (13%), инфицированный орган (35%). Ведущими возбудителями считаются: коагулазонегативный стафилококк (18%), золотистый стафилококк (15%), кишечная палочка (11%), клебсиеллы (8%), энтерококки (7%).

Повторный эпизод Б ожидают чаще в течение 3 месяцев (59%), с грамотрицательной этиологией, у мужчин в возрасте 69 лет и мочевого тракт играет роль источника инфекции (80%) [9, 20]. В США повторную грамотрицательную ИК наблюдали через 1 год (6%), 5 лет (9%), 10 лет (15%) [9, 20]. В Канаде возвратные эпизоды Б регистрировали через 10 (11%), 30 (23%), 90 (59%), 180 (80%) и 270 дней (90%) после первого случая. Фунгемию (Ф) повторно наблюдали в 6% случаев [9].

Б и Ф могут быть транзиторными, замедленными и постоянными. При транзиторных Б и Ф характеризуются единичными положительными гемокультурами, при замедленных — положительными гемокультурами, взятыми в разное время, при постоянных — положительными гемокультурами на фоне антимикробной терапии или антимикробной устойчивости циркулирующих микроорганизмов [2, 13].

В кровотоке взрослых больных при ИК циркулирует малое количество микроорганизмов кроме ИЭ (до 30 КОЕ/мл). Лизис-центрифугирующая система Isolator показала менее 1 КОЕ/мл при *E. coli* (60%), *p. Candida* (55%), *P. aeruginosa* (36%) и более 10 КОЕ/мл в крови при *S. aureus* (53%). Количество циркулирующих микроорганизмов не всегда определяет клинику заболевания. Отсутствуют клинические симптомы при положительной гемокультуре с *S. epidermidis* в количестве менее 1 КОЕ/мл и при грамотрицательной Б в количестве менее 10 КОЕ/мл (77%). Больные умирали при количестве более 100 КОЕ/мл и не имели септического шока при 300 КОЕ/мл.

Частота обнаружения стафилококка при ИЭ высокая (56%). Процесс сопровождается развитием гнойных осложнений (14,3%), эмболий и инфарктов (57,1%). Коагулазонегативные штаммы стафилококка и *S. Lugdunensis* вызывают ИЭ на естественных и искусственных клапанах сердца, имплантированном кардиодефибрилляторе и абсцессах мягких тканей. Грамотрицательный ИЭ (8%) рассматривается как вторичный эндокардит и развивается на протезированном клапане сердца. К возбудителям вторичного ИЭ относят: *E. coli* (31%), *P. aeruginosa* (19%), *K. pneumoniae* (10,3%), палочки семейства *Enterobacteriaceae* (58,6%), энтерококки (17,8%). При ИЭ отмечают ассоциации микроорганизмов в гемокультуре (6%).

У больных онкогематологическими заболеваниями диагностируют Б (8%) и Ф (38%). Грамотрицательные бактерии являются ведущими возбудителями (74%), лидирует *E. coli* (42,3%) с высокой леталь-

ностью (22%). При ИК у больных нейтропенией из крови выделяют грамположительные кокки (50,1%) с доминированием *Streptococcus* группы *viridians* (23,4%), грамотрицательные палочки (45,6%) с преобладанием *E. coli* (15,3%), грибы (93,5%), полимикробные ассоциации в гемокультуре (11,3%).

Соматические, коморбидные и эмерджентные заболевания

Морфологические изменения клапанного аппарата сердца меняют сердечную гемодинамику, увеличивается риск трансформации Б в ИЭ (91,9%). Циркулирующие в крови бактериальные субстанции влияют на центральную гемодинамику. При патологии сердечной деятельности ИК усугубляет развитие сердечной недостаточности, вызывает нарушение ритма сердца. Фосфолипазы бактерий гидролизуют фосфатидилхолин клеточных мембран с образованием лизофосфатидилхолина, обладающего аритмогенной активностью. Патогенное действие анаэробной микрофлоры в крови у больных с фибрилляцией желудочков связано с тканевой продукцией перекиси водорода, в присутствии которой усугубляется аритмогенный эффект фосфолипаз. В списке соматических заболеваний, при которых часто развивается ИК и получают гемокультуру (15,8%), стоят онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция, опухоли [12].

По терминологии к коморбидным и мультиморбидным заболеваниям относят сопутствующую патологию. Пожилые люди имеют одновременно мультиморбидные заболевания (80%) [21]. Коморбидные состояния количественно сгруппированы в 5 категорий с нумерацией: «нулевая» (нет состояний), «начальная» (1–3), «промежуточная» (4–6), «расширенная» (7–9), «сложная» (более 10) [22]. При диагностике ИК следует учитывать возраст и количественную характеристику коморбидных состояний [22]. В Дании при изучении ИК включили коморбидные заболевания в факторы риска, к неблагоприятным факторам прогноза — полимикробную Б (2,7%), Ф (2,2%) и индекс коморбидности (1,7%).

Термин «эмерджентность» обозначает, что система обладает новыми свойствами, не характерными для элементов, составляющих эту систему. Новые «возвращающиеся» болезни получили название эмерджентных. Они существовали ранее, в настоящее время увеличилось число случаев их появления. Сегодня насчитывается более 100 нозоформ различной этиологии [23]. Инфекционные болезни имеют свойство изменяться в течение многих лет, оставаясь ведущей причиной летальности. Изучение появления новых и возвращения старых инфекций позволяет понять эволюционные свойства патогенных микроорганизмов, взаимодействие между собой, с организмом хозяина и с внешней средой. *Shewanella putrefaciens* и *Shewanella algae* — грамотрицательные неферментирующие палочки, распространенные во внешней среде, были представлены эмерджентными возбудителями оппортунистической Б. К «возвращающимся» микозам отнесли кандидозы. Сапрофитные дрожжи *p. Rhodotorula* считают эмерджентными возбудителями ИК с 1985 г., когда признали их как патогенов для человека [24]. В настоящее время в США и Европе микроорганизм *p. Rhodotorula* зарегистрирован как возбудитель ИК (2,3%). Большинство случаев эмерджентных заболеваний связывают с применением центрального венозного катетера и онкогематологическими заболеваниями [24].



COVID-19 и инфекция кровотока

COVID-19 — тяжелое вирусное заболевание, имеет тенденцию осложняться пневмонией (33%) и вторичной инфекцией кровотока (ВИК) (6%) бактериальной и грибковой этиологии [25, 26]. Среди госпитализированных больных с COVID-19 около трети больных нуждаются в механической вентиляции легких. У интубированных пациентов выделяли *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.* из отделяемого респираторного тракта (27%), у неинтубированных больных также регистрировали пневмонию (2%). При развитии ВИК (5%) летальность была высокая (50%). К факторам риска развития ВИК отнесли: хроническое обструктивное заболевание легких, интубацию (66,7%) и катетеризацию центральной вены (47,2%), к ведущим источникам — легкие, центральный венозный катетер (30,1%), механическую вентиляцию (14%), неизвестные факторы (55,9%) [25, 27, 28]. Ведущим фактором риска развития ВИК рассматривали поступление больного с COVID-19 в блок интенсивной терапии (БИТ), так как 20% таких больных нуждались в поступлении в БИТ в силу острого респираторного дистресс-синдрома. В отделении БИТ развиваются эпизоды ВИК через 10 дней (67,4%) [27]. Было замечено, что в отделении БИТ чаще развивается ВИК у ковидных (14,9%), чем у больных без COVID-19 инфекции (3,4%) [27]. Риск развития ВИК у больного с коронавирусным заболеванием связан со временем нахождения в отделении БИТ: при пребывании 15 дней ВИК развивается в 25% и 30 дней — в 50% случаев [26, 27]. Среди больных с COVID-19, поступающих в отделение БИТ (25,3%), чаще регистрировались мужчины (77,5%) среднего возраста (61,5–66 лет), пациенты, нуждающиеся в механической вентиляции легких (93,3%) и возникла инфекция бактериальной и грибковой этиологии (36,6%) с высоким летальным исходом (49,4%) [25–27]. При исследовании крови больных с COVID-19 получали положительные бактериальные (91,4%) и грибковые (5,5%) гемокультуры. Спектр возбудителей включал: *S. epidermidis* (24%), *S. aureus* (13%), *E. faecalis* (18%), *viridians Streptococcus spp.* (7%), *E. aerogenes* (9%), *E. coli*, *C. albicans* (7%), *C. glabrata*, *Sporothrix schenckii* [28, 29]. По неоднократному выделению анаэроба *F. nucleatum* из крови у больных с коронавирусным заболеванием заключили, что анаэробные микроорганизмы необходимо рассматривать как патогены осложнений при COVID-19. В Англии отмечали низкую частоту бактериальной ВИК (7,1%). Ведущими патогенами у больных с COVID-19 в отделении БИТ были грамположительные микроорганизмы (72,6%), включая *Enterococcus spp.* (45,3%), коагулазонегативные стафилококки (20,5%), *S. aureus* (7,6%); грамотрицательные палочки (24,8%) и грибы *p. Candida* (2,6%). Регистрировали мономикробную (76,3%) и возвратную (20,4%) ВИК [27]. Госпитализированные с COVID-19 и ВИК имели высокий уровень летальности (53,1%) [29]. Вторичные бактериальные и грибковые инфекции связывали с нахождением в БИТ (66,7%), поэтому в Англии определяли возбудитель ВИК до поступления в отделение БИТ и назначали комплекс антибиотиков [25].

Маркеры инфекции кровотока

В случае отрицательных результатов гемокультуривирования диагноз ИК ставят по анемнестическим, клиническим и лабораторным данным [2, 4, 10]. К лабораторным маркерам воспаления относят показатели клинического и биохимического

анализов крови: лейкоциты, нейтрофилы, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, альбумин, α -, β -, γ -глобулины, иммуноглобулины. Некоторые белки острой фазы воспаления считаются «позитивным»: СРБ, сывороточный амилоид А, лактоферрин, Т-кининоген, апоферритин, пептидогликаны, α -1-кислый гликопротеин, α -1-антитрипсин, α -1-антихимотрипсин, гаптоглобин (Hr), фибриноген, церулоплазмин, С3 и С4 компоненты компонента, α -2-антиплазмин. Другая группа белков относится к «негативным»: альбумин, трансферрин, α -липопротеид, преальбумин, тироксинсвязывающий глобулин. При воспалении концентрация «позитивных» белков увеличивается, а уровни «негативных» белков снижаются, концентрация «нейтральных» белков (α -2-макроглобулин, гемопексин, иммуноглобулины) не меняется. При остром воспалении повышаются значения показателей СРБ, α - и β -глобулинов, при хроническом — показатели γ -глобулинов, но снижается количество альбуминов. «Белки острой фазы» вызывают бактерицидный эффект, способствуют элиминации патогена. Практическое применение получили: СРБ, прокальцитонин (ПКТ), неоптерин (НП), пресепсин (ПСП).

При инфекционных заболеваниях повышается концентрация СРБ, стимулируется миграция и активность лейкоцитов. По количественной характеристике СРБ оценивают: наличие инфекции (0,06–5,0 мг/л), сердечно-сосудистый риск (менее 1 мг/л), вирусную инфекцию (10–40 мг/л), бактериальную инфекцию (40–200 мг/л), сепсис (300–700 мг/л), острое воспаление (40–200 мг/л), невыраженное (10–40 мг/л), хроническое (менее 10 мг/л), средней (1,0–3,0 мг/л) и высокой тяжести воспаление (более 3,0 мг/л) [5]. Прокальцитонин — предшественник кальцитонина, повышенные показатели которого при Б (0,3–1,5 нг/мл) указывают на сепсис и неблагоприятный прогноз ранее, чем показатели СРБ и СОЭ [5, 16]. Повышение уровня неоптерина происходит при вирусной инфекции. Пресепсин — маркер сепсиса, реагирует на воспаление быстрее ПКТ и СРБ. Уровни ПСП повышаются при бактериальной и грибковой инфекциях, показывают активность фагоцитоза. Сывороточный амилоид А повышается при инфекционном воспалении. Лактоферрин-ферропротеин, синтезируемый макрофагами, обладает бактериостатическим и бактериоцидным действием, является фактором врожденного иммунитета. Уровень α -1-кислого гликопротеина, который стимулируется липополисахаридами бактерий, подготавливает их для фагоцитоза, связывает эндотоксины грамотрицательных бактерий, нейтрализует их и выводит, поэтому повышенные концентрации характерны для острой инфекции, лихорадки [14]. α -2-макроглобулин участвует в защитных механизмах против микробов и паразитов, повышенные концентрации указывают на благоприятный исход заболевания. Повышенный уровень α -1-антитрипсина наблюдается при острой инфекции, распаде клеток, пониженный — при тяжелых и хронических заболеваниях [10]. Гаптоглобин удаляет бактерии [14]. Церулоплазмин, эластаза, ферритин и трансферрин — маркеры острой фазы и тяжести воспаления.

Белки острой фазы воспаления выполняют функцию косвенных индикаторов ИК при соматических заболеваниях [4, 20]. Отмечена диагностическая роль ПКТ и преимущество его над показателями СРБ, СОЭ и уровнем лейкоцитов крови при ИЭ, лихорадке неясного генеза, отрицательной гемокультуре [5].

Уровни НП отражают продолжительность лихорадки и тяжесть течения системных микозов. Для ранней диагностики ИЭ при отрицательном посеве крови определяли ПСП. Постоянно повышенные уровни СРБ дифференцируют истинную ИК от контаминации [20]. Разные уровни ПКТ и СРБ отмечали при бактериальной инфекции (53 нг/мл и 200–300 мг/мл соответственно) и при вирусной инфекции (1,5 нг/мл и 20 мг/л соответственно) [4]. Высокая активность ПКТ была при генерализованном процессе и циркуляции в крови стафилококков и коринебактерий, низкая — при очаговом воспалении, транзитной Б и наличии энтерококков. Высокое содержание СРБ наблюдается при циркуляции в крови стафилококков и клебсиелл. Повышенные уровни СРБ регистрируются при положительных гемокультурах (101 мг/л), при контаминации гемокультуры (30,9 мг/л), при отрицательных посевах крови (34,3 мг/л). СОЭ повышается при Б (94%). Отмечали высокое содержание фактора некроза опухоли (ФНО- α) при стафилококковой инфекции, низкое — при наличии в крови энтерококков и коринебактерий.

Микробиологическая культуромика

Микробиологическая культуромика возникла на почве проблемы культивирования неизвестных бактерий. Она стала идеологией возрождения техники культивирования в микробиологии. Повышение эффективности диагностики ИК одни исследователи связывали с увеличением количества исследуемых проб крови, другие — на изменения в методологии культивирования крови. В последнем случае необходимо применять различные селективные условия и видоизменять гемокультуральную технику исследования крови. Французские исследователи решили придать посеву любого клинического материала новое дыхание, возродить классический прием выделения возбудителя, применяя всевозможные условия культурального метода исследования [30]. Первая пробная работа с целью изучения влияния разнообразных условий для повышения эффективности выделения микроорганизмов из биоматериала выполнялась на пробе кала [30]. Комплексная технология, включающая разнообразные селективные условия, MALDI-ToF-масс-спектрометрию и 16SrRNA типирование микроорганизмов, получила название культуромики. Термин введен французским микробиологом J.C. Lagier в 2012 г. [31, 30]. Исследователи использовали 212 различных условий микробной культуромики, получили 32 500 колоний, исследовали 7 типов, 117 родов, 340 видов, включая 2 редких вида, и 174 новых вида микроорганизмов [31]. Применили новые протоколы культуромики и получили 531 штаммов микроорганизмов, включая 187 бактерий и 1 архею, которых ранее не выделяли из кала людей, и 197 — абсолютно новых видов микроорганизмов [30].

Этиологический пейзаж

В 70-х гг. XX в. ведущими возбудителями ИК считались *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*. После 2005 г. лидерами были: *E. coli* (33%), коагулазонегативные стафилококки (КНС) (31%), *S. pneumoniae* (22%), *S. aureus* (25,1%) [32]. В 2016 г. возбудители поменялись местами: КНС (32%), *E. coli* (27,0%), *S. aureus* (21,3%), *K. pneumoniae* (7,7%), *P. aeruginosa* (5,3%), *Enterococcus faecalis* (5,2%), грибы (8%) [32]. В настоящее время увеличилась частота обнаружения КНС при ГИК (54%), лихорадке (39,1%), ВГИК (9%). Возбудители ИК у те-

рапевтических больных в 60% случаев относятся к грамположительным коккам, включая КНС (27,1%), *S. aureus* (27,0%), энтерококки (9,9%) [12]. Анаэробная Б регистрируется редко (5%) [16]. По данным Европейской рабочей группы по ГИК, ведущими возбудителями являются: КНС (17,8%), *S. aureus* (15,1%), *Enterococcus spp.* (12%), *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* (по 14,5%), *B. cereus*, грибы *p. Candida* (по 4,6%), анаэробы (1,3%) и отмечаются полимикробные ИК (22%). В странах с низким экономическим развитием этиология ВГИК представлена чаще грамотрицательными микроорганизмами: *E. coli* (22%), *K. pneumoniae*, *Paeruginosa*, чем грамположительными (10%) [1, 2, 22, 33]. Ведущими возбудителями ВГИК в экономически развитых странах являются: КНС (23%), *E. coli* (18,1%), *S. aureus* (9,2%), *K. pneumoniae* (8,2%) [2, 5, 15, 22]. Ассоциации микроорганизмов в гемокультуре встречаются часто в развитых странах (23,2%) и реже в странах Африки (4,9%). Этиология ИК имеет отличия по странам. Например, в Финляндии, Норвегии, Дании, Англии, Швейцарии вызвана КНС (31%), *E. coli* (31%), *S. aureus* (14,2%), *S. pneumoniae* (8,9%), грибами (4%), анаэробами (5,1%) и полимикробными ассоциациями (10,2%) [2, 4, 5]. В Корею и Северном Вьетнаме чаще регистрировали грамотрицательную флору (70,5%), чем грамположительную (28,2%). В Японии лидирующими возбудителями были *S. epidermidis* и *S. aureus* (90%) и низкий уровень полимикробности (5,3%) [11, 19]. В XXI в. ИК в развивающихся странах: Малави, Южно-Центральной Африке характеризуется выделением *Salmonella typhi*, *S. enterica*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Mycobacterium tuberculosis complex*, то есть возбудителями развитых стран прошлого века [17]. В Новой Зеландии увеличилась роль *E. coli* и *S. aureus*, в Израиле — клебсиелл [2]. В Испании причиной ВГИК был *S. pneumoniae* на фоне хронических заболеваний легких (31%) и сердечной недостаточности (15,6%) [2, 4, 5]. Отмечали гендерные различия в этиологии ИК. Так, среди больных Финляндии и Норвегии у мужчин чаще выявляли грамположительные (55,1%), полимикробные (6,9%) и грибковые (1,8%) ИК, у женщин — грамотрицательные (51,8%) ИК [4, 9, 10]. Этиология ИК онкогематологических больных характеризуется грамположительными кокками (50%) с лидерством КНС (31,3%), грамотрицательными палочками (37,5%) и грибами (6,3%). У ВИЧ-инфицированных больных возбудители ИК представлены микобактериями (60%), грибами *p. Candida* (36%), криптококками, аспергиллами. При гемобластозе гемокультуру получали (10,4%) с преобладанием грамположительных кокков (91%), среди которых лидировал *S. epidermidis* (71,3%).

Выделение *K. pneumoniae* ассоциировано (90%) с коморбидными состояниями, инвазивными процедурами, с внутрисосудистыми катетерами, преобладанием больных в БИТ [2]. Грибы являются условно-патогенными микроорганизмами, обладают факторами вирулентности: мицелиально-дрожжевой диморфизм, способность к адгезии на эпителиальных клетках, к колонизации и инвазии. У грибов *p. Candida* дрожжевая форма переходит в мицелиальную при ограничении доступа кислорода, наличии сыворотки, и эта трансформация является инвазивной и относится к факторам вирулентности. В настоящее время кандидемия (К) составляет 90% от всех случаев инвазивного кандидоза у

онкогематологических больных. Персистенция грибов в кровотоке достигает 44% случаев. Из плесневых грибов возбудителями ИК считают *Aspergillus fumigates*, *A. flavus*, *A. niger* [34]. ИК характеризуется ассоциациями грибов с бактериями (22%) или с разными видами грибов (5,2%). При ИК описаны случаи выделения редко встречаемых микроорганизмов: *Micrococcus luteus*, *Kytococcus schroeteri*, *Gemella morbillorum*, *Rhodococcus Equi*, *Sarcina ventriculi*, *Corynebacterium diphtheriae*, *S. ulcerans*, *C. jeikeium*, *C. Striatum*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Listeria grayi*; *Lactobacillus casei*; *Gemella morbillorum*; *Tsukamurella tyrosinosolvens*, *Acinetobacter ursingii*, *Campylobacter spp.*, *Myroides odoratum*, *Francisella novicida*, *Beordetella pertussis*, *Paenibacillus thiaminolyticus*, *Peptoniphilus spp.*, *Brachyspira pilosicoli*.

Выводы

ИК осложняет терапевтические заболевания чаще у пациентов пожилого возраста, мужского пола и с коморбидными заболеваниями. Уровень летальности по странам мира колеблется от 18,1 до 57% случаев. Большую проблему представляют возвратные эпизоды ИК, которые могут повториться через любые интервалы (от 3 месяцев до 10 лет).

Сапрофитные дрожжи *p. Rhodotorula* отнесли к эмерджентным возбудителям ИК. COVID-19 вирусная инфекция осложняется вторичной ИК у больных, поступающих в БИТ. Гематологические и биохимические показатели крови являются маркерами ИК. Этиологический пейзаж современной ИК характеризуется грамположительными (58,0%) и грамотрицательными бактериями (39%), анаэробами (5%), грибами (6,2%) и полимикробными гемокультурами (25,8%) [9, 35].

Kargaltseva N.M.

<http://orcid.org/0000-0002-3245-5486>

Borisova O.Yu.

<http://orcid.org/0000-0001-6316-5046>

Kocherovets V.I.

<http://orcid.org/0000-0001-7720-670X>

Mironov A.Yu.

<http://orcid.org/0000-0002-8544-523>

Литература

- Карпин В.А., Зульфигарова Б.Т., Кузьмина Н.В. и др. Инфекционный эндокардит на рубеже веков: обзор // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — Т. 8, № 1. DOI: 10.12737/5947
- Laupland K.B., Church K.B. Population-based epidemiology and microbiology of community — on set blood stream infections // Clin. Microbiol. Rev. — 2014. — Vol. 27 (4). — P. 647-664.
- Reddy E.A., Shaw A.V., Crump J.A. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. — 2010. — Vol. 10 (6). — P. 417-432.
- Skogberg K., Lyytikäinen O., Ollgren J. et al. Population-based burden of bloodstream infections in Finland // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18 (6). — P. E170-E176.
- Wilson J., Elgohari E., Livermore D.M. et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008 // Clin. Microbiol. Infect. — 2011. — Vol. 17 (3). — P. 451-58.
- Лычев В.Г., Клестер Е.Б. Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи, и внебольничная пневмония: сравнительная характеристика, оптимизация лечения // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 7. — С. 111-115.
- Полибин Р.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.А. и др. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 94, № 3. — С. 4-10.
- Velasco M., Martinez A., Moreno-Martinez A. et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: Are they necessary? // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — P. 1127-1130.
- Jensen U.S., Knudsen J.D., Wehberg S. et al. Risk factors for recurrence and death after bacteremia: a population-based study // Clin. Microbiol. Infect. — 2011. — Vol. 17 (8). — P. 1148-1154.

10. Mc Namara J.K., Righi E., Wright H. et al. Long-term morbidity and mortality following bloodstream infection: A systematic literature review // J. Infection. — 2018. — Vol. 77 (1). — P. 1-8.

11. Son J.S., Song J-H., Ko K.S. et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals // J. Korean Med. Sci. — 2010. — Vol. 25 (7). — P. 992-998.

12. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е. и др. Клинико-микробиологическая характеристика инфекции кровотока у онкогематологических больных // Онкогематология. — 2016. — Т. 11, № 3. — С. 58-67.

13. Недосека В.Б., Гончаров А.П. Профилактика последствий транзиторной бактериемии // Клиническая стоматология. — 2002. — № 3. — С. 27-28.

14. Goto M., Al-Hasan M.N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe // Clin. Microbiol. Infect. — 2013. — Vol. 19. — P. 501-509.

15. Lenz R., Leal J.R., Church D.L. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections // BMC Infect. Dis. — 2012. — Vol. 12. — P. 85-90.

16. Pien B.C., Sundaram P., Raoof N. et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults // Amer. J. of Medicine. — 2010. — Vol. 123 (9). — P. 819-828.

17. Reddy E.A., Shaw A.V., Crump J.A. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. — 2010. — Vol. 10 (6). — P. 417-432.

18. Lillie P.J., Crump J., Hall C. et al. Long-term mortality following bloodstream infection // Clin. Microbiol. Inf. — 2013. — Vol. 19. — P. 955-960.

19. Dat V.Q., Vu H.N., The H.N. et al. Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases' hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome // BMC Infect. Dis. — 2017. — Vol. 17. — P. 493-504.

20. Al-Hasan M.N., Eckel-Passow J.E., Baddour L.M. Recurrent gram-negative bloodstream infection a 10-years population — based cohort study // J. Infect. — 2010. — Vol. 61. — P. 28-33.

21. Белялов, Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 44-47.

22. Just E. Understanding risk stratification, comorbidities, and the future of healthcare // Health Catalyst. — 2017. — Vol. 25. — P. 1-8.

23. Малхазова С.М., Миронова В.А. Проблема новых и возвращающихся инфекций: задачи медико-географического изучения // Вестник Воронежского государственного университета. — 2017. — № 1. — С. 21-31.

24. Maraj B., Baddour A., Patel S. Acute colitis in a patient with Streptococcus pyogenes bacteremia // Am. J. Medicine. — 2018. — Vol. 131 (1). — P. 13-14.

25. Adelman M.W., Bhamidipati D.R., Hernandez-Romieu A.C. et al. Secondary bacterial pneumonias and blood stream infections in patients hospitalized with COVID-19 // Ann. Am. Thorac. Soc. — 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1093RL

26. Sogaard K.K., Baetting V., Osthoff M. et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia // J. Intensive Care. — 2021. — Vol. 9 (1). — P. 1-10.

27. Bonazzetti C., Morena V., Giacomelli A. et al. Unexpectedly high frequency of Enterococcal bloodstream infections in coronavirus disease 2019 patients admitted to an Italian ICU: An observational study // Critical Care Medicine. — 2021. — Vol. 49 (1). — P. e31-e40.

28. Buetti N., Ruckly S., de Montmollin E. et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric IUTCOMEREA network // Intensive Care Med. — 2021. — Vol. 47 (1). — P. 180-187.

29. Bhatt P.J., Shiau S., Brunetti L. et al. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and secondary bloodstream infections: a multicenter case-control study // Clin. Infect. Dis. — 2020. — XX(XX). — P. 1-9.

30. Lagier J-C., Dubourg G., Million M. et al. Culturing the human microbiota and culturomics // Nature Reviews Microbiology. — 2018. — Vol. 16. — P. 540-550.

31. Lagier J-C., Armougom F., Million M. et al. Microbial culturomics: Paradigm shift in the human gut microbiome study // Clin. Microbiol. and Infect. — 2012. — Vol. 18 (12). — P. 1185-1193.

32. Diekema D.J., Hsueh P.R., Mendes R.E. et al. The microbiology of bloodstream infections: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2019. — Vol. 63 (7). — P. 1-10.

33. Anderson D.J., Moehring R.W., Sloane R. et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: A multicenter cohort study // Plos One. — 2014. — Vol. 9 (3). — P. e91713.

34. Lin L., Zhao C-H., Yin X-Y. et al. Aspergillus niger bloodstream infection in gastric cancer after common hepatic artery embolization: A case report // Experimental Therapeutic Medicine. — 2017. — Vol. 14. — P. 1427-1432.

35. Towns M.L., Jarvis W.R., Hsueh P.R. Guidelines on blood cultures // J. Microbiol. Immunol. Infect. — 2010. — Vol. 43 (4). — P. 347-349.

УДК 616-003.261

С.В. БАЙКО¹, В.В. СНОПКОВ², О.В. ВОЛОХОВИЧ³¹Белорусский государственный медицинский университет МЗ РБ, Минск, Беларусь²Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь³2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Современные аспекты инфекции мочевой системы у детей — этиология, диагностика, лечение

Контактная информация:**Байко Сергей Валерьевич** — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета МЗ РБ**Адрес:** 220020, г. Минск, Беларусь, ул. Нарочанская 17, **тел:** +375-17-216-90-68, **e-mail:** baiko@yandex.ru

Цель исследования — изучить микробный спектр и чувствительность к антибиотикам (АБ) возбудителей острой и рецидивирующей инфекции мочевой системы (РИМС), предложить подходы к диагностике, лечению и профилактике острого пиелонефрита (ОП) у детей в сравнении с международными рекомендациями.

Материал и методы. На первом этапе оценивали микробный пейзаж мочи и чувствительность уропатогенов к антимикробным препаратам у 67 детей с ОП и у 78 пациентов с РИМС. На втором этапе у детей с ОП исследовались клинические, лабораторные и инструментальные параметры, а также подходы к лечению и профилактике.

Результаты. Наиболее частым этиологическим уропатогеном при ОП и РИМС остается *E. coli* — в 82 и 70% случаев соответственно. Доля фебрильной инфекции среди пациентов с ОП составила 77%. У 76% девочек с ОП по данным гинекологического осмотра выявлены воспалительные изменения наружных половых органов. Отмечается рост резистентности возбудителей к основным препаратам этиотропной терапии ОП (цефотаксиму, цефтриаксону, амоксициллину / клавулановой кислоте) и при противорецидивной профилактике (фуразидину). В 97% случаев стартовый АБ в лечении ОП вводился внутривенно, чаще использовался цефотаксим (91%). Ступенчатая терапия применялась у 77% пациентов. Противорецидивная профилактика проводилась у 58% детей и в 45% случаев с этой целью назначался цефуроксим. Частота рецидивов инфекции мочевой системы составила 4,5%.

Выводы. С учетом регулярного обновления международных рекомендаций по диагностике и лечению инфекции мочевых путей у детей, а также на основании проведенных нами исследований требуется своевременный пересмотр и адаптация локальных протоколов к этим изменениям.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, острый пиелонефрит, диагностика, лечение, профилактика.

(Для цитирования: Байко С.В., Снопков В.В., Волохович О.В. Современные аспекты инфекции мочевой системы у детей — этиология, диагностика, лечение. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 94–100)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-94-100

S.V. BAIKO¹, V.V. SNOPKOV², V.V. VALAKHOVICH³¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus³2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Modern aspects of urinary tract infection in children: etiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention

Contact details:**Baiko S.V.** — MD, Professor of the 1st Department of Children's Diseases**Address:** 19 Narochanskaya St., Minsk, Belarus, 220020, **tel:** +375-17-216-90-68, **e-mail:** baiko@yandex.ru



The purpose — to study the microbial spectrum and sensitivity to antibiotics (AB) of acute and recurrent urinary tract infections (rUTI), to evaluate approaches to the diagnosis, treatment and prevention of acute pyelonephritis (AP) in children in comparison with international guidelines.

Results. The most common etiological uropathogen of AP and rUTI is *E. coli* — in 82 and 70% of cases, respectively. The share of febrile infection among patients with AP was 77%. 76% of girls with AP had inflammatory changes in the external genital organs according to the gynecological examination. There is an increase in resistance to the main drugs of etiotropic therapy for AP (cefotaxime, ceftriaxone, amoxicillin/clavulanic acid) and anti-relapse prevention (furazidin). The starting AB in the treatment of AP in 97% of cases was administered intravenously, cefotaxime was used more often (91%). Step therapy was used in 77% of patients. Anti-relapse prophylaxis was carried out in 58% of children, and cefuroxime was prescribed for this purpose in 45% of cases. The recurrence rate of urinary tract infection was 4.5%.

Conclusions. Given the regular updating of international recommendations for the diagnosis and treatment of urinary tract infections in children, timely revision and adaptation of local protocols to these changes is required.

Key words: urinary tract infection, acute pyelonephritis, diagnosis, treatment, prevention.

(For citation: S.V. Baiko, V.V. Snopkov, V.V. Valakhovich. Modern aspects of urinary tract infection in children: etiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 94–100)

Инфекция мочевой системы (ИМС) является одной из наиболее часто встречаемых бактериальных инфекций в детском возрасте [1]. Термин «инфекция мочевой системы» часто используется на амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики и объединяет все инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы и включает пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, то есть это общее понятие, а не нозологическая форма [2]. Однако для определения оптимальной тактики лечения требуется точное разграничение на инфекцию верхних (пиелонефрит) или нижних (цистит, уретрит) мочевых путей, а для оценки прогноза заболевания, в зависимости от вовлечения паренхимы почек в воспалительный процесс, выделяют также фебрильную (пиелонефрит, уросепсис) и афебрильную (цистит, уретрит) ИМС [3–5].

Заболеваемость ИМС варьирует в зависимости от возраста, пола и расы [1, 7]. Частота ИМС выше у недоношенных (2,9%) и новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (4–25%) в сравнении с доношенными детьми (0,7%) [1, 6]. Фебрильная ИМС диагностируется в среднем у 7,0% пациентов в возрасте до 2 лет жизни: до 3 месяцев — у 7,5% девочек, у 2,4% мальчиков, которым выполнялась циркумцизия, и у 20,1% — без обрезания, а в возрасте 0–19 лет — у 7,8% детей [7].

Первый пик заболеваемости ИМС приходится на первый год жизни и чаще встречается у мальчиков [1, 7]. Второй пик соответствует возрасту 2–4 года, преимущественно это ИМС нижних мочевых путей у девочек [8]. За период обучения в школе предположительно 5% девочек и 0,5% мальчиков переносят как минимум один эпизод ИМС [2].

У 30% детей ИМС может быть первым признаком наличия врожденных аномалий мочевых путей и почек (ВАМП) [4]. Для ИМС характерно рецидивирующее течение с частотой рецидивов до 25% в neonatalном периоде и 30–50% — у детей, обученных навыкам туалета [9]. В исследовании Ramayani O.R. с соавт. (2018) частота рецидивирующей ИМС у детей с ВАМП достигала 64%, из которых 52% приходилось на obstructивный и 12% — на non-obstructивный типы [10].

Исход ИМП обычно доброкачественный, но фебрильная ИМП может разрешаться с формированием

рубцов в почках. С этим может быть связано развитие артериальной гипертензии, протеинурии, хронической почечной недостаточности [9].

Цель исследования — изучить микробиологический спектр и чувствительность к антибиотикам (АБ) возбудителей острой и рецидивирующей ИМС, оценить подходы к диагностике, лечению и профилактике острого пиелонефрита у детей в сравнении с международными рекомендациями.

Материал и методы

Ретроспективное исследование проведено в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска в период с 1 января по 31 декабря 2021 г. На первом этапе оценивался микробный пейзаж мочи и антимикробная чувствительность возбудителей у 67 детей с острым пиелонефритом (ОП) и у 78 пациентов с рецидивирующей инфекцией верхних (30 детей: с ВАМП — агенезия, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), подковообразная почка и др., 7 — с хроническим пиелонефритом и 1 — с поликистозом почек) и нижних мочевых путей (40 с хроническим гранулярным, фолликулярным, шеечным циститом, гипоректорным мочевым пузырем и др.). В исследование включены все пациенты с бактериурией $\geq 10^3$ КОЕ/мл при исследовании средней порции мочи, количественно оцененной с помощью культуральных методов исследования.

На втором этапе исследовались клинические, лабораторные и инструментальные параметры, а также подходы к лечению и профилактике у детей с острым пиелонефритом. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Микробиологическое исследование мочи проводилось в соответствии с Инструкцией «Микробиологические методы исследования биологического материала» № 75-0210, утвержденной МЗ РБ от 2010 г. Идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных микроорганизмов осуществлялась с использованием автоматического анализатора VITEK-2 COMPACT, производства bioMerieux (Франция). Перечень обязательных лабораторных исследований включал общий анализ крови и мочи, определение

Таблица 1. Характеристики пациентов с инфекцией мочевой системы
Table 1. Characteristics of patients with urinary tract infection

Показатели	Острый пиелонефрит, n = 67	Рецидивирующая инфекция мочевых путей, n = 78
Возраст, лет, Me (Min–Max)	6,3 (0,1–17,8)	10,3 (1,1–18,0)
0–5 месяцев, n (%)	14 (21)	0 (0)
6–23 месяцев, n (%)	10 (15)	3 (4)
2–6 лет, n (%)	12 (18)	18 (23)
7–17 лет, n (%)	31 (46)	57 (73)
Пол, м/д, n (%)	12 (18) / 55 (82)	12 (15) / 66 (85)
Количество посевов мочи	67	132
Количество пациентов с результатами посевов мочи > 1	0	31

Таблица 2. Количественная оценка бактериурии для подтверждения инфекции мочевой системы

Table 2. Quantification of bacteriuria to confirm the urinary tract infection

Рекомендации	Англия [11], Шве- ция [12]	США [13]		Италия [14]		Канада [15], Азия [4]			Европа [9], Испания [16], Швейцария [17], Россия [18]		
	М/К/НП	М	К	М	К/НП	М	К	НП	М	К	НП
Вариант сбора мочи	М/К/НП	М	К	М	К/НП	М	К	НП	М	К	НП
Титр микробных тел, КОЕ/мл	не определен	$\geq 5 \times 10^4$	$\geq 10^4$	$\geq 5 \times 10^4$	$\geq 10^4$	$\geq 10^5$	$\geq 5 \times 10^4$	Любое	$\geq 10^5$	$\geq 10^3$	Любое

Примечание: М — самостоятельное мочеиспускание (средняя порция), К — катетеризация мочевого пузыря, НП — надлобковая пункция.

Note: M — natural urination (middle portion), K — catheterization of bladder, НП — suprapubic puncture.

в крови С-реактивного белка). Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, которое включало исследование в 2В-режиме, доплерографию и цветное доплеровское картирование.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica v. 10.0. Для оценки нормальности распределения количественных переменных применяли критерий Шапиро — Уилка. При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал Me (25; 75%) или размах между крайними значениями (Min–Max) и использовали непараметрические методы сравнения. Категориальные данные представлялись в виде абсолютных значений и долей в %. Для определения значимости различий частотных показателей использовали точный критерий Фишера. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При остром пиелонефрите бактериальный рост при посеве мочи определялся у 14 (21%) детей: у 3 из 6 (50%) пациентов, не получавших АБ или противомикробные средства, и у 11 из 61 (16%), начавших этиотропную терапию на догоспитальном этапе или уже в стационаре. Наиболее часто бактериальная флора выявлялась в моче у детей с ОП в возрасте 0–5 месяцев и 7–17 лет — по 36%, реже — 2–6 лет (28%), в возрасте 6–23 месяцев — все посева мочи были отрицательными. В исследовании включены дети с рецидивирующей ИМС и положительным посевом мочи с бактериурией $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Доля пациентов с ОП и рецидивирующей

ИМС в зависимости от титра микробных тел в моче составила: при титре 10^3 КОЕ/мл — 17 и 9%, 10^4 — 12 и 14%, 10^5 — 12 и 12%, 10^6 — 47 и 58%, 10^7 — 12 и 8% соответственно. По данным различных международных и национальных рекомендаций по диагностике и лечению ИМС нет единого мнения по диагностически значимому титру микробных тел, подтверждающему ИМС (табл. 2) [4, 9, 11–17]. В нашей практике мы используем Европейские рекомендации [9], однако для анализа в исследовании включены и дети с бактериурией 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, имеющие клинические проявления ИМС и лейкоцитурию, но уже начавшие этиотропную терапию, что могло отразиться на титре микробных тел в моче.

При ОП в 94% случаев выявлена грамотрицательная флора семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* (*E. coli*) в 82% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) и *Klebsiella oxytoca* по 6% случаев (рис. 1А).

Энтеробактерии также преобладали в посевах мочи у пациентов с рецидивирующей ИМП с долей *E. coli* в 70% случаев, *Ps. Aeruginosa* — в 12% и *Klebsiella pneumonia* — в 8% случаев (рис. 1Б).

Учитывая ведущую роль в этиологии ИМС *E. coli*, была изучена ее АБ-резистентность к препаратам эмпирической терапии, АБ резерва и уросептикам. Среди основных АБ эмпирической терапии ОП наибольшая резистентность отмечена к амоксициллину с клавулановой кислотой (46%), реже — к цефотаксиму (33%) и цефтриаксону (25%). Среди препаратов резерва лечения ОП сохраняется 100% чувствительность *E. coli* к амикацину и имипенему с циластатином (рис. 2). Такой же спектр резистентности *E. coli* у детей с пиелонефритом пред-

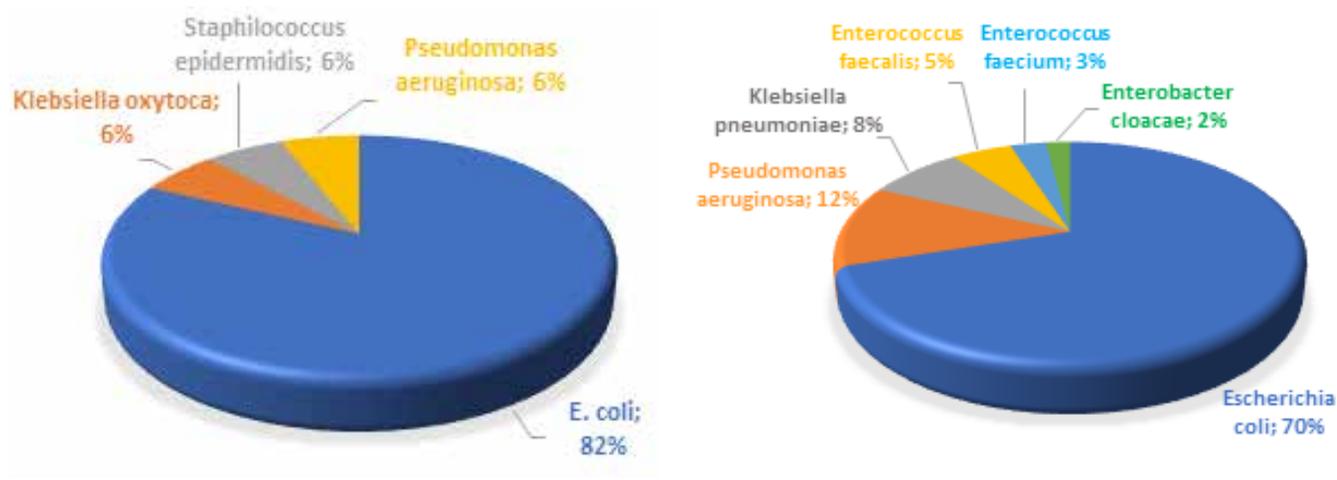


Рисунок 1. Спектр микрофлоры мочи у детей с острыми пиелонефритами (А) и рецидивирующей ИМП (Б)

Figure 1. Spectrum of urinary microflora in children with acute pyelonephritis (A) and recurrent UTI (B)

ставлен в исследовании Еремеевой А.В. с соавт. (2020), и отмечено увеличение резистентности к препаратам эмпирической терапии, что объясняется нарастанием количества штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и/или карбапенемазы [19, 20]. Резистентность *E. coli* к противомикробным препаратам, которые не используются в лечении пиелонефрита, невысокая: к фуразидину — 6% и высокая к триметоприму с сульфаметоксазолом — 44% (рис. 2).

У детей с рецидивирующей ИМС обращает на себя внимание увеличение доли штаммов *E. coli* резистентных к фуразидину, который очень часто используется для профилактики рецидивов у этой группы пациентов (рис. 2).

В большинстве случаев острый пиелонефрит протекал тяжело — с фебрильной температурой у 77% и интоксикационным синдромом у 73% детей, 81% пациентов в возрасте 5 лет и старше предъявляли жалобы на боли в спине (боку) или животе, и у 61% этой возрастной группы имелась сопутствующая инфекция нижних мочевых путей, проявляющаяся в виде дизурических расстройств (табл. 3). У 87% обследованных отмечался лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$), в общем анализе мочи (ОАМ) — лейкоцитурия (в 88% случаев с количеством лейкоцитов более 20 в поле зрения) и бактериурия — у 74% детей. Возможно, бактериурия связана не только с ИМС, но и воспалительными заболеваниями наружных половых органов у девочек, которые диагностированы в 76% случаев по данным гинекологического осмотра (табл. 3).

Для дифференциальной диагностики инфекции верхних и нижних мочевых путей по данным одних рекомендаций [11] повышение С-реактивного белка (СРБ) недостаточно для установления диагноза ОП, по другим данным [17] определение СРБ очень важно для подтверждения ОП, а его повышению ≥ 20 мг/л и прокальцитонина $\geq 0,5$ мкг/л в сочетании с другими клиническими и лабораторными изменениями ИМС делают это диагнозом вероятным. В нашем исследовании у 100% пациентов отмечалось повышение СРБ от 6,3 до 284,9 мг/л (58,5 (22,2; 102,2)).

У 30% детей с ОП не выявлено каких-либо патологических изменений по данным УЗИ почек (табл. 3).

Классические признаки острого воспалительного процесса: увеличение одной или обеих почек \pm диффузные изменения паренхимы \pm пиелит выявлялись у 42% детей. Обнаружены в 37% случаев особенности строения почек в виде только ВАМП или подозрения на аномалии почек или эти же изменения на фоне других воспалительных проявлений, а также калико- / пиело- / уретероэктазия, уменьшение одной или обеих почек.

Эмпирическая терапия ОП включала в 97% случаев назначение внутривенных АБ: цефотаксима (91%), цефтриаксона (8%), амикацина (2%) и только у 2 детей (3%) перорального АБ: амоксициллина с клавулановой кислотой (АМК). Отсутствие клинического и лабораторного улучшения не отмечалось у 5 детей на цефотаксиме и у 1 ребенка — на АМК, что потребовало перевода на имипинем — 2, амикацин — 3 пациентов и 1 — на цефотаксиме с АМК. Антибактериальная монотерапия ОП проводилась 11 (17%) детям цефотаксимом, 2 (3%) — цефтриаксоном, 1 (2%) — амикацином. Ступенчатая терапия: старт лечения с в/в АБ с последующим переходом на пероральный АБ использовалась у 77% пациентов.

В соответствии с рекомендациями по лечению ИМС (Швейцария, 2021) выбор противомикробного препарата и путь его введения будут зависеть от возраста ребенка, его клинического состояния и наличия факторов риска с учетом анамнеза заболевания (ВАМП, нейрогенный мочевой пузырь, рецидив ИМС и т. д.) [17]. У детей в возрасте < 60 дней жизни лечение необходимо начинать с введения парентеральных АБ. В нашем исследовании было 2 младенца < 60 дней жизни, и лечение ОП у них начиналось с в/в цефотаксима. У детей в возрасте старше 60 дней жизни при общем хорошем состоянии эффективности пероральных и в/в противомикробных препаратов равнозначна (качество доказательства: высокое, рекомендация: сильная) [17]. По нашим данным, доля приема пероральных АБ могла бы быть выше, учитывая, что интоксикационный синдром был слабо выражен или отсутствовал у 27% пациентов. Выбор эмпирической терапии должен основываться на результатах локального антимикробного мониторинга. По нашим результатам

Таблица 3. Клинические, лабораторные и инструментальные изменения у детей с ОП
Table 3. Clinical, laboratory and instrumental changes in children with AP

Параметры	Острый пиелонефрит, n = 67
Длительность догоспитального этапа, дней, Me (25; 75%)	2 (1; 4)
Количество пациентов с фебрильной лихорадкой (> 38 °C), n (%)	51 (77)
Количество пациентов с интоксикационным синдромом, n (%)	48 (73)
Количество пациентов в возрасте ≥ 5 лет с болевым синдромом, n (%)	29 (81)
Количество пациентов в возрасте ≥ 5 лет с дизурическими расстройствами, n (%)	22 (61)
Прием АБ или уросептиков на догоспитальном этапе, n (%)	17 (25)
Лейкоциты крови при поступлении, ×10 ⁹ /л, Me (25; 75%)	15,1 (11,7; 17,6)
У пациентов без приема АБ и уросептиков на догоспитальном этапе:	
Лейкоциты в общем анализе мочи (ОАМ), максимальное количество в поле зрения	
11–20	7 (12)
> 20	50 (88)
Белок в ОАМ выше референсного значения, n (%)	46 (79)
Белок в ОАМ выше референсного значения, г/л, Me (25; 75%)	0,3 (0,1; 0,8)
Эритроцитурия в ОАМ (> 5 в поле зрения), n (%)	22 (38)
Бактериурия в ОАМ, n (%)	43 (74)
Воспалительные заболевания влагалища и вульвы по результатам осмотра гинеколога, n (%)	28 (76%)
С-реактивный белок крови, мг/л, Me (25; 75%)	58,5 (22,2; 102,2)
Количество пациентов с СРБ > 6 мг/л, n (%)	62 (100)
УЗИ почек	
без патологии, n (%)	20 (30)
диффузные изменения паренхимы, n (%)	11 (16)
увеличение размеров одной или обеих почек, n (%)	5 (7)
увеличение размеров почек и диффузные изменения паренхимы, n (%)	8 (12)
калико- / пиело- / уретероэктазия, n (%)	12 (18)
уменьшение размеров одной или обеих почек, n (%)	3 (4)
ВАМП или подозрение на аномалии почек, n (%)	3 (4)
пиелит, n (%)	5 (7)
+ ВАМП или подозрение на аномалии почек, n (%)	8 (12)
+ пиелит, n (%)	3 (4)

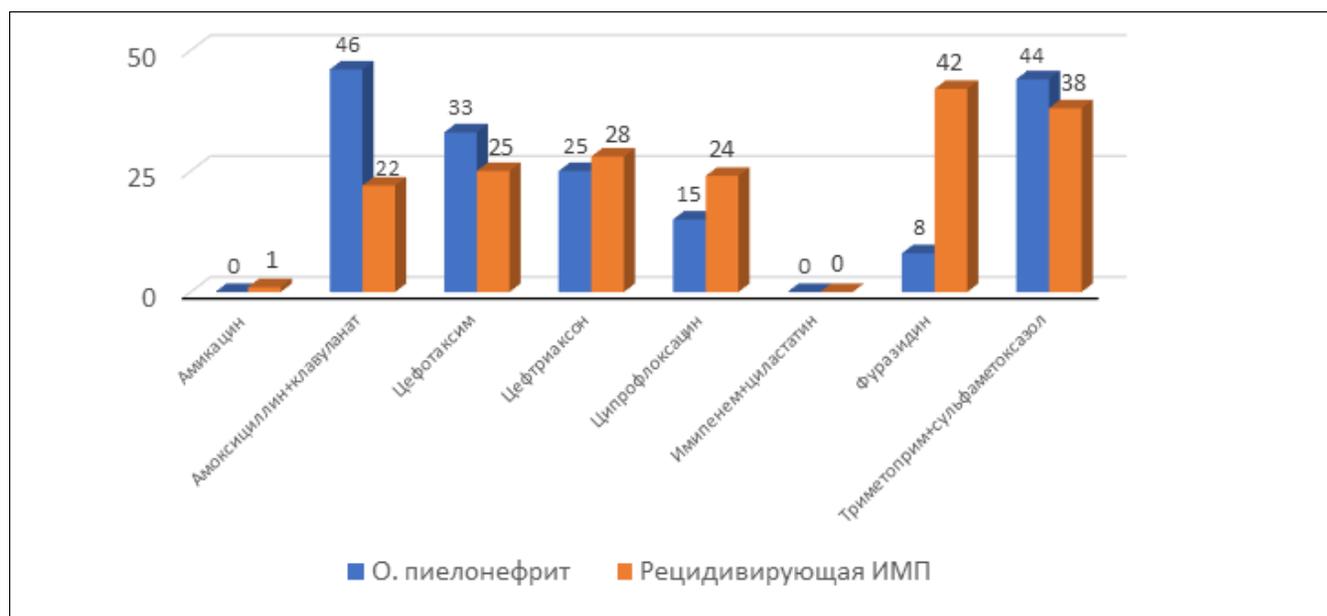


Рисунок 2. Антибиотикорезистентность E. coli у детей с ИМП
Figure 2. E. coli antibiotic resistance in children with UTI

такого мониторинга и чувствительности уропатогенов к АБ, наиболее предпочтительными стартовыми АБ лечения острого пиелонефрита являются цефотаксим и цефтриаксон. Лечение инфекций верхних мочевых путей должно быть не менее 7–10 дней (качество доказательства: среднее, рекомендация: слабая) [17]. Также указывается на то, что у детей с тяжелой ИМС и сопутствующими медицинскими и/или урологическими заболеваниями длительность терапии может быть дольше. Продолжительность лечения ОП в нашем исследовании составила 13,0 (11; 14,5; 7–22) дней.

Профилактика рецидивов ИМС после острого пиелонефрита в нашем центре проводится детям до 2-летнего возраста в течение 2 месяцев после выписки из стационара до проведения микционной цистографии (МЦ); пациентам с обструктивной уропатией в течение длительного периода до хирургической коррекции; при выявлении пузырно-мочеточникового-рефлюкса (ПМР) — в течение 3–12 месяцев; в случаях рецидивирующей ИМС (3 и более рецидива в год) — в течение 6–12 месяцев. Профилактика включает назначение пероральных уросептиков или АБ, в зависимости от чувствительности выявляемой микрофлоры, в дозах, составляющих 20% от терапевтической. Антимикробный препарат принимается однократно, как правило на ночь. Этой дозы достаточно для создания постоянной ингибирующей концентрации в мочевых путях, она не влияет на микрофлору кишечника и хорошо переносится пациентами. По данным нашего исследования, 58% детей получали противорецидивную терапию после первого эпизода пиелонефрита: 45% — цефуроксим, 42% — нитрофурантоин и 13% — АМК. МЦ выполнена 22 пациентам: у 10 (45%) патологии не выявлено, у 12 (55%) обнаружен ПМР: 1–2 степени — у 7 (58%), 3 степени — у 2 (17%), 4 степени — у 2 (17%), 5 степени — у 1 (8%). До 31.05.2022 рецидив ИМС диагностирован у 3 (4,5%) детей, у 2 из которых имелся односторонний ПМР 4 степени.

Показаниями к противорецидивной профилактике после первого эпизода фебрильной инфекции мочевых путей (Италия, 2020) являются: выявление в мочевых путях уропатогенов, отличных от *E. coli*; наличие по крайней мере одного из следующих изменений по данным УЗИ: одно- или двухсторонняя гипоплазия почек, аномальная экзогенность почек, дилатация чашечно-лоханочной системы до 2 степени гидронефроза, расширение мочеточника, пиелит, аномалии мочевого пузыря (уретероцеле, дивертикул); рецидив фебрильной ИМС [14]. В большинстве международных и национальных протоколов рекомендуется такая профилактика при ПМР 4–5 степени (в Швеции — 3–5 степени, России — 2–5 степени) [4, 9, 11–18]. Отсутствуют научно обоснованные рекомендации относительно продолжительности антибиотикопрофилактики. Пересмотр показаний для ее продолжения необходимо проводить каждые 6–12 месяцев, основываясь на клиническом течении ИМС и результатах визуализирующих методов исследования [17]. Исходя из этого, требуется пересмотр подходов к показаниям и длительности противорецидивной терапии.

Выводы

По результатам нашего исследования установлено, что как при остром пиелонефрите, так и рецидивирующей ИМС основным этиологическим

уропатогеном остается *E. coli* в 82 и 70% случаев. Необходимо увеличить объем микробиологических исследований мочи до использования противомикробных средств. Отмечается рост резистентности к основным препаратам этиотропной терапии ОП (цефотаксиму, цефтриаксону, АМК) и противорецидивной профилактики (фуразидину). С учетом равноценности исходов перорального и внутривенного использования АБ при ОП следует пересмотреть стартовую терапию в сторону назначения АБ per os. Несмотря на невысокую частоту рецидивов ИМС после ОП (4,5%), требуется пересмотр показаний и длительности противорецидивной противомикробной профилактики. Полученные данные с учетом изменений подходов к диагностике и лечению ИМС в международных протоколах могут лечь в основу создания национальных рекомендаций в Республике Беларусь.

Байко С.В.

<http://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

Снопков В.В.

<http://orcid.org/0000-0002-4904-4480>

Волохович О.В.

<http://orcid.org/0000-0003-0136-8571>

Литература

1. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. Лечение инфекции мочевых путей у детей: что мы имеем на сегодняшний день? Обзор мировых и российских рекомендаций. Педиатрия // Consilium Medicum. — 2019. — № 2. — С. 20–25.
2. Козловский А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современный взгляд на проблему // Медицинские новости. — 2014. — № 4. — С. 6–11.
3. Edefonti A., Tel F., Testa S. et al. Febrile urinary tract infections: clinical and laboratory diagnosis, imaging, and prognosis // Semin. Nucl. Med. — 2014. — Vol. 44 (2). P. 123–128.
4. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P. et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines // Eur. Urol. — 2015. — Vol. 67 (3). — P. 546–558.
5. Robinson J.L., Finlay J.C., Lang M.E. et al. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management // Paediatr. Child. Health. — 2014. — Vol. 19 (6). — P. 315–325.
6. Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents // Paediatr. Int. Child. Health. — 2017. — Vol. 37 (4). — P. 273–279.
7. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E. et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2008. — Vol. 27 (4). — P. 302–308.
8. Tullus K., Shaikh N. Urinary tract infections in children // Lancet. — 2020. — Vol. 395 (10237). — P. 1659–1668.
9. Yang S.S., Tsai J.D., Kanematsu A. et al. Asian guidelines for urinary tract infection in children // J. Infect. Chemother. — 2021. — Vol. 27 (11). — P. 1543–1554.
10. Ramayani O.R., Eyaner P.C., Ritarwanet K. et al. Prevalence of recurrent urinary tract infection in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. — 2018. — № 125. DOI: 10.1088/1755-1315/125/1/012112
11. Urinary tract infections in under 16s: diagnosis and management (NICE guideline CG54) [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/2021-exceptional-surveillance-of-urinary-tract-infections-in-under-16s-diagnosis-and-management-nice-guideline-cg54-and-renal-and-ureteric-stones-assessment-and-management-nice-guideline-ng118-9018186157/chapter/Surveillance-decision?tab=evidence> (дата обращения: 5.06.2022).
12. Brandström P., Lindén M. How Swedish guidelines on urinary tract infections in children compare to Canadian, American and European guidelines // Acta Paediatr. — 2021. — Vol. 110 (6). — P. 1759–1771.
13. Uwaezuoke S., Ayuk A., Muoneke U. Urinary Tract Infection in Children: A Review of the Established Practice Guidelines // EMJ Microbiol. Infect. Dis. — 2020. — Vol. 1 (1). — P. 57–65.
14. Ammenti A., Alberici I., Brugnara M. et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children // Acta Paediatr. — 2020. — Vol. 109 (2). — P. 236–247.
15. Giannoumis M. Pediatric urinary tract infection (UTI) // McGill Journal of Medicine. — 2021. [Электронный ресурс]. — URL: <https://mjm.mcgill.ca/article/view/312> (дата обращения: 5.06.2022).

16. Piñeiro Pérez R., Cilleruelo Ortega M.J., Ares Álvarez J. et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria [Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection] // An. Pediatr. (Engl. Ed.). — 2019. — Vol. 90 (6). — P. 400.e1–400.e9.

17. Buettcher M., Trueck J., Niederer-Loher A. et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children // Eur. J. Pediatr. — 2021. — Vol. 18 (3). — P. 663–674.

18. Клинические рекомендации РФ «Инфекция мочевыводящих путей у детей». — М., 2018. [Электронный ресурс]. — URL: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Infektsiya->

[mochevyvodyashhih-putej-u-detej-2018.pdf](#) (дата обращения: 6.06.2022).

19. Еремеева А.В., Длин В.В., Кудлай Д.А. и др. Микробиологическая характеристика патогенной флоры у детей с острым и хроническим пиелонефритом // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100, № 5. — С. 131–137.

20. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17, № 1. — С. 52–83.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

МУРАШКО: ДО 70% ПРОШЕДШИХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЮ ПОСЛЕ COVID-19 ИМЕЮТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



До 70% россиян, прошедших углубленную диспансеризацию после перенесенной коронавирусной инфекции, страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. Об этом сообщил министр здравоохранения Михаил Мурашко.

«Сегодня пандемия отходит – безусловно, еще есть определенное количество заболевших в разных странах и мы, по-прежнему, говорим и о пандемии, но уже вопросы касаются и реабилитационных мероприятий, и профилактики неинфекционных заболеваний, поскольку, по нашим данным, сегодня у пациентов, которые прошли углубленную диспансеризацию после перенесенного ковида, до 70% встречаются сердечно-сосудистые заболевания», – сказал Мурашко (цитата по ТАСС).

Министр отметил, что сегодня важнейшим блоком здравоохранения является продолжение лечения различных заболеваний, наблюдение пациентов, а также реабилитация. В частности, в России стартовал проект по реабилитационной медицине, который предусматривает расширение доступа населения к реабилитационным мероприятиям, а также поставку необходимого оборудования.

Источник: remedium.ru

УДК 771.534.13

**О.В. ТАРАСОВА¹, С.Н. ДЕНИСОВА¹, В.А. РЕВЯКИНА², Е.С. САХАРОВА¹, Т.А. ШУМАТОВА³,
А. НИ³, С.Л. МОРОЗОВ¹**¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва²Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва³Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток

Особенности сенсibilизации к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ

Контактная информация:**Денисова Светлана Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2**Адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (495) 254–25–83, **e-mail:** sndenisova@yandex.ru

До настоящего времени нет ясного ответа, почему в нормальных условиях отсутствует активный иммунный ответ на пищевые антигены, ежедневно поступающие с пищей, и при этом развивается оральная толерантность у ребенка. Проведенное когортное исследование у 259 здоровых детей первого полугодия жизни, проживавших в разных мегаполисах РФ, показало высокую частоту латентной (асимптоматической) сенсibilизации (ЛС) к молочным белкам, сформировавшейся на фоне естественного вскармливания. Несмотря на перевод на искусственное вскармливание, у них отмечалось статистически значимое снижение частоты ЛС к белкам коровьего и козьего молока: у детей из Москвы к 5, а у младенцев из Санкт-Петербурга — к 6-месячному возрасту. Частота ЛС к казеину, β -ЛГ и α -ЛА у детей из Владивостока первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании статистически значимо превышала аналогичные показатели у младенцев из Казани и Хабаровска в течение всего периода наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунные механизмы, формирующие латентную (асимптоматическую) сенсibilизацию у наблюдаемых детей, носили опосредованный характер. Их реализация являлась ответной реакцией на экспозицию материнских аллергенов, поступавших в организм ребенка в антенатальном и постнатальном периоде.

Ключевые слова: пищевая сенсibilизация, дети первого года жизни.

(Для цитирования: Тарасова О.В., Денисова С.Н., Ревякина В.А., Сахарова Е.С., Шуматова Т.А., Ни А., Морозов С.Л. Особенности сенсibilизации к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 101–110)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-101-110

**O.V. TARASOVA¹, S.N. DENISOVA¹, V.A. REVYAKINA², E.S. SAKHAROVA¹, T.A. SHUMATOVA³, A. NI³,
S.L. MOROZOV¹**¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow²Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow³Pacific State Medical University, Vladivostok

Peculiarities of sensitization to milk proteins in healthy babies living in different megalopolises of the Russian Federation

Contact details:**Denisova S.N.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2**Address:** 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation, 117997, **tel.:** +7 (495) 254–25–83, **e-mail:** sndenisova@yandex.ru

There is no clear answer so far, why, under normal conditions, there is no active immune response to food antigens that are supplied daily with food, while oral tolerance develops in a child. A cohort study of 259 healthy children of the first half year of life who lived in different megalopolises of the Russian Federation showed a high frequency of latent (asymptomatic) sensitization (LS) to milk proteins, which was formed under breast feeding. Despite the transfer to bottle feeding, there was a statistically significant decrease in the frequency of LS to cow and goat milk proteins in babies from Moscow by 5 months of age, and in babies from St. Petersburg by 6 months of age. The frequency of LS to casein, β -LG and α -LA in breastfed babies from Vladivostok during the first three months of life was statistically significantly higher than in babies from Kazan and Khabarovsk during the entire observation period. The data obtained indicate that the immune mechanisms forming latent (asymptomatic) sensitization in the observed children were of an indirect nature, and their implementation was a response to the exposure of maternal allergens that entered the baby's body in the antenatal and postnatal periods.

Key words: food sensitization, children of the first year of life.

(For citation: Tarasova O.V., Denisova S.N., Revyakina V.A., Sakharova E.S., Shumatova T.A., Ni A., Morozov S.L. Peculiarities of sensitization to milk proteins in healthy babies living in different megalopolises of the Russian Federation. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 101–110)

В постнатальном периоде для формирования иммунного гомеостаза ребенка особенное значение имеет индукция и поддержка оральной толерантности, поскольку в первые месяцы жизни младенца желудочно-кишечный тракт является основным порталом для антигенов, проникающих в организм ребенка после рождения [1–5]. Известно, что сенсибилизация к пищевым аллергенам развивается при воздействии расщепленного пищеварительными ферментами белка на компоненты иммунной системы, в результате преодоления антигенами слизистого слоя и эпителия кишечника, контакта с антигенпрезентирующими клетками [6, 7].

Согласно концепции иммунного программирования, развивающаяся иммунная система плода постоянно испытывает различные влияния аутоантигенов и аллоантигенов матери, которые впоследствии приводят к увеличению риска развития аллергических, атопических состояний и аутоиммунных заболеваний у ребенка. [8–11]. Учитывая тот факт, что развитие иммунной системы плода происходит в условиях крайне низкой антигенной стимуляции, основное значение для становления иммунной системы может иметь воздействие аутоантигенов и аллоантигенов матери [10, 12].

Ключевым компонентом данного процесса является установление толерантности к собственным антигенам при участии Foxp3+ регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs). Установлено, что содержание Tregs в периферической крови плода значительно больше, чем у новорожденных и взрослых [13]. Tregs могут происходить из отдельного клона клеток, которые образуются в постнатальном периоде в 2 этапа с участием колониестимулирующих факторов, а также IL-2, обеспечивающего экспрессию Foxp3+ [14, 15]. Селекция клеток в тимусе происходит на основании их аутореактивности. Интересно отметить, что была найдена корреляция между содержанием Tregs у женщины и плода, которая не являлась результатом трансплацентарной передачи, так как в пуповинной крови отсутствовали материнские лимфоциты [16]. Данный феномен, называемый трансплацентарной синхронизацией, крайне значим для фетального иммунного программирования.

Регуляторами иммунного программирования являются многие цитокины (прежде всего IL-10), гормоны (эстрадиол, эстриол, хорионический гонадотропин), а также кишечная микробиота [9, 17].

В экспериментальных исследованиях была доказана концепция фетального иммунного программирования. Показано снижение риска развития аллергических заболеваний у потомства при микробной стимуляции во время беременности, опосредованное Toll-подобными рецепторами, которые обеспечивают распознавание бактериальных антигенов и стимулируют образование провоспалительных цитокинов в околоплодных водах [18]. В этой связи крайне интересны данные о наличии статистически значимой корреляционной связи между концентрацией ряда ключевых цитокинов у матери во время беременности и у ребенка первого года жизни [19].

Однако до настоящего времени не ясно, почему у здоровых детей отсутствует активный иммунный ответ на пищевые антигены, ежедневно поступающие с пищей, и при этом развивается оральная толерантность у ребенка.

Несмотря на то, что латентная (асимптоматическая) сенсибилизация (ЛС) у детей раннего возраста, протекающая бессимптомно, встречается в 6–8 раз чаще, чем клинические проявления аллергии, по мнению ряда авторов, ЛС является состоянием, предшествующим развитию аллергических реакций [20]. Механизмы формирования ЛС у здоровых детей первого года жизни до настоящего времени недостаточно изучены, о чем свидетельствуют единичные, а порой и противоречивые литературные данные [21, 22].

Цель исследования — выявление частоты сенсибилизации к молочным белкам у детей первого года жизни, проживающих в разных мегаполисах РФ.

Материал и методы

Проведено когортное исследование и катанестическое наблюдение 259 здоровых детей обоих полов из Москвы (n = 60), Санкт-Петербурга (n = 50), Казани (n = 55), Хабаровска (n = 43) и Владивостока (n = 51) в возрасте от 2 до 12 месяцев жизни, находившихся на естественном и искусственном вскармливании. Наблюдение проводилось в течение 6–8 месяцев при информированном согласии родителей. У всех младенцев проводился общеклинический осмотр каждые 2 недели в течение всего периода наблюдения. До перевода на искусственное все дети находились на естественном вскармливании в первые три месяца жизни.

Критериями включения детей в исследование являлись:

- пол — девочки и мальчики;
- фактический возраст — от 2 до 12 месяцев жизни;
- гестационный возраст 37–42 недели;
- отсутствие клинических признаков какого-либо аллергического и/или острого заболевания в анамнезе и в процессе наблюдения;
- письменное согласие родителей на участие в наблюдении.

Критериями исключения детей из исследования являлись:

- дети, находящиеся на смешанном вскармливании;
- дети с клиническими проявлениями аллергических заболеваний и реакций;
- дети с острыми заболеваниями на момент проведения исследования;
- отсутствие письменного согласия родителей на участие в наблюдении.

Таблица 1. Частота латентной сенсибилизации к молочным белкам у здоровых детей первого и второго полугодия жизни из Москвы и Санкт-Петербурга

Table 1. Frequency of latent sensitization to milk proteins in healthy babies of the first and second halves of the first year of life from Moscow and Saint Petersburg

Города	Аллергенспецифические IgE-антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Возраст 2,50 ± 1,02 месяца									
Москва n = 60	12	20,0	14	23,3	10	16,7	10	16,7	9	15,0
Санкт-Петербург n = 50	20	40,0	15	30,0	13	26,0	13	26,0	13	26,0
Возраст 5,06 ± 0,64 месяца										
Москва n = 60	6	10,0	9	15,0	7	11,7	3	5,0	7	11,7
Санкт-Петербург n = 50	20	40,0	17	34,0	15	30,0	13	26,0	12	24,0
Возраст 6,07 ± 0,61 месяца										
Москва n = 60	6	10,0	10	16,7	9	15,0	5	8,3	5	8,3
VI. Санкт-Петербург n=50	11	22,0	8	16,0	11	22,0	9	18,0	5	10,0
Примечание: в зависимости от возраста. I–III Москва II–IV Санкт-Петербург	I–III $\chi^2 = 2,353$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 1,345$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,617$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 4,227$; $P_{4-4} < 0,04$ $\chi^2 = 0,288$; $P_{5-5} > 0,05$					II–IV $\chi^2 = 0,00$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,184$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,198$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,00$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,053$; $P_{5-5} > 0,05$				
	Примечание: возраст 2,50 ± 1,02 месяца. I–II Москва — Санкт-Петербург	I–II $\chi^2 = 5,228$; $P_{1-1} = 0,022$ $\chi^2 = 0,045$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 1,437$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,437$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 2,063$; $P_{5-5} > 0,05$								
Примечание: возраст 5,06 ± 0,64 месяца. III–IV Москва — Санкт-Петербург		III–IV $\chi^2 = 13,599$; $P_{1-1} < 0,001$ $\chi^2 = 5,455$; $P_{2-2} = 0,020$ $\chi^2 = 5,729$; $P_{3-3} = 0,01$ $\chi^2 = 9,676$; $P_{4-4} = 0,002$ $\chi^2 = 2,903$; $P_{5-5} > 0,05$								
	Примечание: в зависимости от возраста III–V Москва IV–VI Санкт-Петербург	III–V $\chi^2 = 0,00$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,063$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,288$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,536$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,370$; $P_{5-5} > 0,05$					IV–VI $\chi^2 = 6,326$; $P_{1-1} = 0,012$ $\chi^2 = 4,32$; $P_{2-2} = 0,038$ $\chi^2 = 0,832$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,932$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 3,438$; $P_{5-5} > 0,05$			

Примечание: * — критерий χ^2 Пирсона, различия существенны при $p < 0,05$.

Note: * — Pearson's criterion χ^2 , differences are significant at $p < 0.05$.

Детям из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Хабаровска и Владивостока количественное определение аллергенспецифических IgE антител к белку коровьего молока (БКМ), бета-лактоглобулину (β -ЛГ), альфа-лактальбумину (α -ЛА), казеину и белку козьего молока (КМ) с использованием неинвазивного метода исследования — неконкурентного иммуноферментного анализа копрофильтратов с использованием тест-систем фирмы Dr. Foocke (Германия) проводилось в лаборатории Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» г. Москва (завлаб. проф. Сенцова Т.Б.) [патентное изобретение № 2633749 «Способ диагностики пищевой аллергии»].

Согласно условиям проведения когортного исследования, сравнительный анализ частоты и динамики ЛС к молочным белкам при естественном и искусственном вскармливании у здоровых детей первого года жизни в разных городах.

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica фирмы Stat Soft Inc (США). Статистическая значимость межгрупповых различий определяли методом рангового дисперсионного анализа с

попарными двусторонними *posthoc* тестами Манна — Уитни. При анализе таблиц сопряженности для оценки статистической значимости различий двух относительных показателей был применен критерий χ^2 Пирсона. Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые при $p < 0,001$.

Результаты

Отягощенный аллергологический анамнез у детей из Москвы и Санкт-Петербурга встречался с одинаковой частотой: в 39,1 и 35% случаев соответственно ($p > 0,05$). Частота аллергических заболеваний у матерей из Москвы статистически значимо не отличалась от таковой у матерей из Санкт-Петербурга (30,4 и 25% соответственно, $p > 0,05$).

Частота ЛС к фракциям БКМ и КМ у здоровых детей Москвы и Санкт-Петербурга, находящихся на естественном вскармливании, была максимальной на 2 и 3 месяце жизни (табл. 1). У младенцев из Москвы наиболее высокая частота ЛС отмечалась к казеину — до 23,3%, по сравнению с БКМ (20%) и другими белковыми фракциями коровьего молока: β -лактоглобулину — 16,7%, α -лактальбумину —

Таблица 2. Частота латентной сенсибилизации к молочным белкам у здоровых детей второго полугодия жизни из Москвы и Санкт-Петербурга

Table 2. Frequency of latent sensitization to milk proteins in healthy babies of the second half of the first year of life from Moscow and Saint Petersburg

Города	Аллергенспецифические IgE-антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье мо- локо 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 6,07 ± 0,61 месяца										
I. Москва n = 60	6	10,0	10	16,7	9	15,0	5	8,3	5	8,3
II. Санкт-Петербург n = 50	11	22,0	8	16,0	11	22,0	9	18,0	5	10,0
Возраст 7,22 ± 0,65 месяца										
I. Москва n = 60	5	8,3	7	11,7	2	3,3	1	1,7	4	6,7
II. Санкт-Петербург n = 50	5	10,0	5	10,0	7	14,0	3	6,0	0	0
Примечание: в зависимости от возраста I-I Москва II-II Санкт-Петербург	I-I $\chi^2 = 0,1$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 2,584$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 4,904$; $P_{3-3} < 0,05 = 0,027$ $\chi^2 = 2,807$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,12$; $P_{5-5} > 0,05$					II-II $\chi^2 = 1,524$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,796$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 1,084$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 3,409$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 5,263$; $P_{5-5} = 0,022$				
Примечание: возраст 6,07 ± 0,61 месяца I-II Москва — Санкт- Петербург	I-II $\chi^2 = 3,006$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,009$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,898$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 2,294$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,092$; $P_{5-5} > 0,05$									
Примечание: возраст 7,22 ± 0,65 месяца I-II Москва — Санкт- Петербург	I-II $\chi^2 = 0,092$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,078$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 4,131$; $P_{3-3} = 0,043$ $\chi^2 = 1,461$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 3,459$; $P_{5-5} > 0,05$									

16,7%, а также к белку козьего молока — до 20%.

У младенцев из Санкт-Петербурга на естественном вскармливании имела место высокая частота ЛС ко всем видам молочных белков: БКМ — до 40%, казеину — 30%, β -лактоглобулину — 26%, α -лактальбумину — 26% и к белку козьего молока — до 26% (табл. 1).

При сравнительном анализе у детей Санкт-Петербурга отмечено значительное увеличение латентной IgE сенсibilизации к указанным видам молочных белков по сравнению с детьми, родившимися и проживавшими в Москве. При этом наибольшая частота ЛС идентифицирована к БКМ (20 и 40% соответственно, $p = 0,022$) (табл. 1).

Высокая частота ЛС в возрасте 2 и 3 месяцев жизни у детей на естественном вскармливании в обоих городах, возможно, была связана и с наличием аллергических заболеваний у их матерей. Среди жителей Москвы и Санкт-Петербурга частота аллергических заболеваний у матерей практически не отличалась и составляла 31,6 и 24% соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, матери во время беременности употребляли молочные продукты.

К 5 месяцам жизни, несмотря на перевод на искусственное вскармливание, отмечалась тенденция к снижению частоты ЛС к белкам коровьего и козьего молока как у наблюдаемых младенцев Москвы, так и у детей в Санкт-Петербурге. При этом у детей из Санкт-Петербурга частота ЛС ко всем указанным видам молочных белков была статистически выше по сравнению с младенцами Москвы ($p < 0,05$) (табл. 1).

К 6 месяцам жизни на фоне приема молочных смесей значимой динамики частоты латентной IgE сенсibilизации к молочным белкам у детей из Москвы не наблюдалось. У младенцев из Санкт-Петербурга, несмотря на перевод на адаптированные молочные смеси, имела место тенденция к снижению частоты ЛС ко всем видам молочных белков. При этом к 6-месячному возрасту статистических отличий в частоте ЛС к молочным белкам между младенцами указанных городов не отмечалось ($p > 0,05$). Кроме того, у детей из обоих городов в этом возрасте сохранялась сенсibilизация к БКМ, казеину, β -ЛГ, α -ЛА, обладающих выраженными аллергенными свойствами (табл. 1).

В 6 месяцев жизни детям из обоих городов был введен крупяной прикорм в виде instantной молочной каши. На этом фоне к 7-месячному возрасту продолжалось снижение частоты ЛС к молочным белкам у детей из обоих городов, более значимое у младенцев Санкт-Петербурга. Однако ЛС к казеину сохранялась у 11% младенцев из Москвы и у 10% у детей из Санкт-Петербурга. Кроме того, у 14% младенцев из Санкт-Петербурга имела место ЛС к β -ЛГ (табл. 2).

Несмотря на достаточно высокую частоту ЛС к указанным видам белков, у младенцев на естественном вскармливании 2–3 месяцев жизни в обоих городах степень ЛС не превышала первого (+1) класса сенсibilизации для Москвы и второго класса сенсibilизации (+2) — для Санкт-Петербурга. К 8 месяцам жизни, несмотря на перевод на искусственное вскармливание, у большинства здо

Таблица 3. Динамика показателей аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам у здоровых детей из Москвы и Санкт-Петербурга ($M \pm m$)

Table 3. Dynamics of the values of allergy-specific IgE antibodies to milk proteins in healthy babies from Moscow and Saint Petersburg ($M \pm m$)

Возраст (мес.)	Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл), Москва				
	БКМ	Казеин	β -ЛГ	α -ЛА	Козье молоко
2,50 (1,02) N = 60	0,62 (1,05)	0,64 (0,83)	0,39 (0,52)	0,38 (0,53)	0,38 (0,41)
5,06 (0,64) N = 60	0,27 (0,31)	0,33 (0,38)	0,23 (0,18)*	0,17 (0,19)	0,22 (0,25)
6,07 (0,61) N = 60	0,32 (0,38)	0,60 (0,79)	0,31 (0,36)	0,18 (0,22)	0,29 (0,49)
7,22 (0,65) N = 60	0,20 (0,17)*	0,38 (0,54)	0,16 (0,12)**	0,09 (0,11)**	0,23 (0,35)
	Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл), Санкт-Петербург				
2,5 (1,02) N = 50	1,19 (1,25)	0,48 (0,31)	0,52 (0,48)	0,45 (0,33)	0,92 (1,43)
5,06 (0,64) N = 50	0,85 (0,73)	0,53 (0,43)	0,50 (0,54)	0,85 (1,72)	0,45 (0,39)
6,07 (0,61) N = 50	0,37 (0,42)***	0,33 (0,41)	0,37 (0,48)	0,40 \pm 0,86	0,30 (0,39)*
7,22 (0,65) N = 50	0,19 (0,17)***	0,19 (0,17)***	0,24 (0,19)**	0,12 (0,15)***	0,12 (0,10)**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Здесь и в других таблицах для аллергенспецифических IgE-антител значение (Ед/мл): 0–0,2 — отсутствие сенсibilизации (+0); 0,3–0,6 — низкая степень сенсibilизации (+1); 0,7–3,5 — умеренная степень сенсibilизации (+2); 3,6–17,0 — высокая степень сенсibilизации (+3).

Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$. Here and in other tables for allergy-specific IgE antibodies to milk proteins, The value (units/ml): 0–0.2 — no sensitization (+0); 0.3–0.6 — low sensitization (+1); 0.7–3.5 — moderate sensitization (+2); 3.6–17.0 — high sensitization (+3).

Таблица 4. Частота латентной сенсибилизации к молочным белкам у здоровых детей первого полугодия жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Table 4. Frequency of latent sensitization to milk proteins in healthy babies of the first half of the first year of life from Vladivostok, Khabarovsk and Kazan

Города	Аллергенспецифические IgE-антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 2,50 ± 1,02 месяца										
I. Владивосток n = 51	25	49,0	39	76,3	31	60,7	24	47,1	13	25,5
II. Хабаровск n = 43	13	30,2	21	48,8	20	46,5	21	48,8	15	34,9
III. Казань n = 55	23	41,8	23	41,8	21	38,1	21	38,1	12	21,8
Возраст 5,06 ± 0,64 месяца										
IV. Владивосток n = 51	21	41,1	28	54,9	22	43,1	17	33,3	9	17,6
V. Хабаровск n = 43	14	32,6	14	32,6	10	23,3	10	23,3	7	16,3
VI. Казань n = 55	20	36,6	20	36,6	14	25,4	16	29,1	11	20,0
Возраст 6,07 ± 0,61 месяцев										
VII. Владивосток n = 51	16	31,4	13	25,5	12	23,5	10	19,6	3	5,9
VIII. Хабаровск n = 43	10	23,3	12	27,9	10	23,3	7	16,3	14	32,6
IX. Казань n=55	11	20,0	9	3,6	19	34,5	7	12,7	5	9,1
Примечание: в зависимости от возраста I-IV Владивосток II-V Хабаровск III-VI Казань	I-IV $\chi^2 = 0,634$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 5,263$; $P_{2-2} = 0,022$ $\chi^2 = 3,181$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,998$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,927$; $P_{5-5} > 0,05$		II-V $\chi^2 = 0,054$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 2,361$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 5,119$; $P_{3-3} = 0,024$ $\chi^2 = 6,103$; $P_{4-4} = 0,014$ $\chi^2 = 3,909$; $P_{5-5} = 0,049$		III-VI $\chi^2 = 0,344$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,344$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 2,053$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,018$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,055$; $P_{5-5} > 0,05$					
Примечание: возраст 2,50 ± 1,02 месяца I-II Владивосток — Хаба- ровск I-III Владивосток — Казань II-III Хабаровск — Казань	I-II $\chi^2 = 3,419$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 7,716$; $P_{2-2} = 0,006$ $\chi^2 = 1,915$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,030$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,984$; $P_{5-5} > 0,05$		I-III $\chi^2 = 0,554$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 13,088$; $P_{2-2} < 0,001$ $\chi^2 = 5,409$; $P_{3-3} = 0,021$ $\chi^2 = 0,854$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,198$; $P_{5-5} > 0,05$		II-III $\chi^2 = 1,394$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,481$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,688$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,119$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 2,064$; $P_{5-5} > 0,05$					
Примечание: возраст 5,06 ± 0,64 месяца IV-V Владивосток — Хаба- ровск IV-VI Владивосток — Казань V-VI Хабаровск — Казань	IV-V $\chi^2 = 0,741$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 4,712$; $P_{2-2} = 0,03$ $\chi^2 = 4,107$; $P_{3-3} = 0,043$ $\chi^2 = 1,157$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,031$; $P_{5-5} > 0,05$		IV-VI $\chi^2 = 0,258$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 3,67$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 3,689$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,222$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,096$; $P_{5-5} > 0,05$		V-VI $\chi^2 = 0,154$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,154$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,063$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,422$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,223$; $P_{5-5} > 0,05$					
Примечание: в зависимости от возраста IV-VII Владивосток V-VIII Хабаровск VI-IX Казань	IV-VII $\chi^2 = 1,06$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 9,176$; $P_{2-2} < 0,003$ $\chi^2 = 4,412$; $P_{3-3} < 0,036$ $\chi^2 = 2,468$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 3,40$ $P_{5-5} > 0,05$		V-VIII $\chi^2 = 0,925$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,221$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,00$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,66$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 3,087$; $P_{5-5} > 0,05$		VI-IX $\chi^2 = 3,638$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 5,666$; $P_{2-2} < 0,018$ $\chi^2 = 1,082$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 4,453$; $P_{4-4} < 0,035$ $\chi^2 = 2,633$; $P_{5-5} > 0,05$					

Таблица 5. Частота латентной сенсибилизации к молочным белкам у здоровых детей второго полугодия жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Table 5. Frequency of latent sensitization to milk proteins in healthy babies of the second half of the first year of life from Vladivostok, Khabarovsk and Kazan

Города	Аллергенспецифические IgE-антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Возраст 6,07 ± 0,61 месяцев									
I. Владивосток n = 51	16	31,4	13	25,5	12	23,5	10	19,6	3	5,9
II. Хабаровск n = 43	10	23,3	12	27,9	10	23,3	7	16,3	14	32,6
III. Казань n = 55	11	20,0	9	3,6	19	34,5	7	12,7	5	9,1
	Возраст 7,22 ± 0,65 месяцев									
I. Владивосток n = 51	7	13,7	5	9,8	7	13,7	6	11,7	1	1,9
II. Хабаровск n = 43	5	11,6	3	6,9	4	9,3	3	6,9	3	6,9
III. Казань n = 55	4	7,3	4	7,3	9	3,5	3	5,4	1	1,8
Примечание: в зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2 = 4,547$; $P_{1-1} = 0,033$ $\chi^2 = 4,317$; $P_{2-2} = 0,038$ $\chi^2 = 1,617$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,186$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 1,041$; $P_{5-5} > 0,05$		II-II $\chi^2 = 2,019$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 6,541$; $P_{2-2} = 0,011$ $\chi^2 = 3,07$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,811$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 8,841$; $P_{5-5} = 0,003$		III-III $\chi^2 = 3,782$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 2,181$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 4,791$; $P_{3-3} = 0,029$ $\chi^2 = 1,76$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 2,821$; $P_{5-5} > 0,05$					
Примечание: возраст 6,07 ± 0,61 месяцев I-II Владивосток — Хабаровск I-III Владивосток — Казань II-III Хабаровск — Казань	I-II $\chi^2 = 0,768$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,07$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,001$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,171$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 11,206$; $P_{5-5} < 0,001$		I-III $\chi^2 = 1,803$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 1,34$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 1,552$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,93$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,39$; $P_{5-5} > 0,05$		II-III $\chi^2 = 0,152$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 1,91$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 1,476$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,249$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 8,504$; $P_{5-5} = 0,004$					
Примечание: возраст 7,22 ± 0,65 месяцев I-II Владивосток — Хабаровск I-III Владивосток — Казань II-III Хабаровск — Казань	I-II $\chi^2 = 0,092$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,239$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,442$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,618$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 1,441$; $P_{5-5} > 0,05$		I-III $\chi^2 = 1,185$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,218$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 0,144$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 1,356$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 0,003$; $P_{5-5} > 0,05$		II-III $\chi^2 = 0,549$; $P_{1-1} > 0,05$ $\chi^2 = 0,003$; $P_{2-2} > 0,05$ $\chi^2 = 1,046$; $P_{3-3} > 0,05$ $\chi^2 = 0,097$; $P_{4-4} > 0,05$ $\chi^2 = 1,64$; $P_{5-5} > 0,05$					

ровых младенцев из обоих городов концентрация аллергенспецифических IgE-антител к белку коровьего молока, его белковым фракциям, а также к козьему молоку снижалась до нормальных величин (табл. 3).

Отягощенный аллергологический анамнез у здоровых детей из Казани, Хабаровска и Владивостока встречался с одинаковой частотой: 40, 45 и 35% случаев соответственно ($p > 0,05$). Отягощенная наследственность по линии матери также не отличалась у 25% детей из Казани, у 30% младенцев из Хабаровска и у 20% — из Владивостока ($p > 0,05$).

Данные по частоте случаев ЛС к БКМ и КМ у младенцев Казани, Хабаровска и Владивостока представлены в табл. 4. У младенцев первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании из указанных городов частота ЛС к БКМ (49, 30,2 и 41,8% соответственно) статистически не отлича-

лась между собой ($p > 0,05$). Так же как у детей из этих городов статистически не различалась частота ЛС к α-ЛА (47,1, 48,8 и 38,1% соответственно, $p > 0,05$) и к козьему молоку (25,5, 34,9 и 21,8% соответственно, $p > 0,05$). Однако частота ЛС к казеину (76,3, 48,8 и 41,8% соответственно, $p < 0,05$), а также к β-ЛГ (60,7, 46,5 и 38,1% соответственно, $p < 0,05$) у 3-месячных детей из Владивостока статистически значимо превышали аналогичные значения у младенцев из Казани и Хабаровска. Статистически значимых различий по частоте ЛС к молочным белкам у 3-месячных детей на естественном вскармливании из Хабаровска и Казани не отмечалось (табл. 4).

К 5 месяцам жизни, несмотря на перевод на искусственное вскармливание, отмечалась тенденция к снижению частоты ЛС к белкам коровьего и козьего молока у всех наблюдаемых детей из указан-

Таблица 6. Динамика показателей аллергенспецифических IgE-антител к молочным белкам у здоровых детей из Владивостока, Хабаровска и Казани ($M \pm m$)

Table 6. Dynamics of the values of allergy-specific IgE antibodies to milk proteins in healthy babies from Vladivostok, Khabarovsk and Kazan ($M \pm m$)

Возраст (мес.)	Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл), Владивосток				
	БКМ	Казеин	β -ЛГ	α -ЛА	Козье молоко
2,50 (1,02) n = 51	0,58 (0,63)	1,27 (1,93)	0,48 (0,36)	0,44 (0,34)	0,40 (0,61)
4,89 (0,48) n = 51	0,52 (0,86)	0,74 (1,41)	0,54 (0,50)	0,53 (1,08)	0,24 (0,22)
6,15 (0,39) n = 51	0,34 (0,39)*	0,30 (0,35)**	0,49 (1,02)	0,44 (1,31)	0,19 (0,14)*
7,17 (0,43) n = 51	0,20 (0,19)**	0,18 (0,14)**	0,19 (0,17)**	0,15 (0,17)**	0,16 (0,11)**
	Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл), Хабаровск				
2,93 (1,10) n = 43	0,72 (1,06)	0,47 (0,49)	0,44 (0,40)	0,49 (0,45)	0,52 (0,29)
5,10 (0,39) n = 43	0,84 (0,97)	0,66 (0,58)	0,75 (0,95)	0,66 (0,82)	0,45 (0,40)
6,15 (0,40) n = 43	0,45 (0,56)	0,16 (0,30)*	0,27 (0,26)	0,13 (0,26)*	0,38 (0,590)
7,20 (0,41) n = 43	0,40 (0,75)	0,14 (0,08)*	0,16 (0,12)*	0,16 (0,17)*	0,22 (0,22)***
	Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл), Казань				
2,97 (0,61) n = 55	0,63 (0,93)	0,45 (0,50)	0,42 (0,42)	0,49 (0,95)	0,32 (0,25)
5,06 (0,64) n = 55	0,36 (0,34)	0,36 (0,34)	0,29 (0,30)	0,30 (0,37)	0,25 (0,22)
6,07 (0,61) n = 55	0,33 (0,64)	0,26 (0,29)*	0,41 (0,42)	0,31 (0,94)	0,19 (0,13)**
7,22 (0,65) n = 55	0,16 (0,17)***	0,15 (0,11)***	0,21 (0,14)**	0,09 (0,11)**	0,13 (0,12)***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$

ных городов. Тем не менее у детей из Владивостока частота ЛС к казеину (54,9 и 32,6% соответственно, $p < 0,05$) и β -ЛГ (43,1 и 23,3% соответственно, $p < 0,05$) значимо превышала аналогичные показатели для детей из Хабаровска (табл. 4).

К 6 месяцам жизни у детей на искусственном вскармливании, проживающих во всех указанных городах, сохранялась тенденция к снижению частоты ЛС к белковым фракциям коровьего и козьего молока по сравнению с данными 5 месяцев жизни. Так, несмотря на употребление молочных смесей, у младенцев из Владивостока статистически достоверно снизилась частота ЛС к казеину (54,9 и 25,5% соответственно, $p < 0,003$) и к β -ЛГ (43,1 и 23,5% соответственно, $p < 0,05$). У 6-месячных детей из Казани также отмечалось достоверное снижение ЛС к казеину (36,6 и 3,6% соответственно, $p < 0,05$) и к α -ЛА (20 и 9,1% соответственно, $p < 0,05$) (табл. 4).

В 6 месяцев жизни детям из указанных городов был введен крупяной прикорм в виде instantной молочной каши. К 7–8 месяцам жизни частота ЛС к большинству молочных белков также снижалась и имела минимальные значения, несмотря на прием

молочной смеси и каши. Так, у детей из Владивостока отмечалось достоверное снижение частоты ЛС к БКМ (931,4 % и 13,7% соответственно, $p < 0,05$) и к казеину (25,5 и 9,8% соответственно, $p < 0,05$). Значимое снижение частоты ЛС имело место у детей из Хабаровска к казеину (27,9 и 6,9% соответственно, $p < 0,05$), к β -ЛГ (23,3 и 9,3% соответственно, $p < 0,05$) и к козьему молоку (32,6 и 6,9% соответственно, $p < 0,05$). У 7-месячных младенцев из Казани по сравнению с 6-месячными детьми отмечалось достоверное снижение частоты ЛС к β -ЛГ (34,5 и 3,5% соответственно, $p < 0,05$). Причем в этой возрастной категории младенцев различий по частоте ЛС между городами Дальневосточного региона не отмечалось (табл. 5).

У младенцев первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании концентрация IgE-антител соответствовала +2 классу сенсibilизации к белку коровьего молока в Хабаровске и к казеину — во Владивостоке. Концентрация IgE-антител к остальным видам белков у детей на естественном вскармливании была в коридоре +1 класса сенсibilизации. К 8 месяцам жизни концентрация IgE-антител

ко всем видам белков снижалась до нормальных возрастных значений у всех младенцев из Владивостока, Хабаровска и Казани. Уменьшение частоты латентной (асимптоматической) сенсibilизации к БКМ, его фракциям и КМ у здоровых детей сопровождалось снижением концентрации алергенспецифических IgE-антител с +1 или +2 класса сенсibilизации до нормальных значений (табл. 6).

Таким образом, у здоровых детей раннего возраста из городов Центрального и Дальневосточного региона РФ наблюдалась достаточно высокая частота латентной сенсibilизации к молочным белкам, сформировавшаяся на фоне естественного вскармливания к 3-месячному возрасту. Однако во втором полугодии жизни, несмотря на перевод на искусственное вскармливание и введение крупяного молочного прикорма, уровень сенсibilизации спонтанно снижался, что свидетельствовало о формировании у детей оральной толерантности.

Обсуждение

В последние десятилетия отмечается активное развитие концепции оральной толерантности. Под этим термином понимают антигенспецифическую супрессию иммунного ответа после воздействия соответствующего антигена при его попадании в организм пероральным путем [23]. Согласно классификации, различают клиническую и иммунологическую толерантности.

Клиническая толерантность подразумевает отсутствие реакции к антигену или алергену при его повторяющемся воздействии. Чаще всего клиническая толерантность обусловлена наличием иммунологической толерантности, в основе развития которой лежат механизмы только адаптивного иммунитета. В то время как клиническая толерантность может быть обусловлена как адаптивным, так и врожденным иммунитетом [24].

Изучение региональных особенностей ЛС показало, что в городах Центрального и Дальневосточного округов РФ наблюдалась высокая частота латентной сенсibilизации к молочным белкам, сформировавшаяся на фоне естественного вскармливания — преимущественно. Наиболее высокая частота ЛС отмечалась в Санкт-Петербурге и Владивостоке у младенцев 3 и 5 месяцев жизни. У всех детей из наблюдаемых городов РФ частота ЛС к молочным белкам снижалась во втором полугодии жизни и не имела статистически значимых различий по городам проживания. Некоторые возрастные различия в динамике снижения частоты ЛС у детей из Санкт-Петербурга, возможно, были связаны с более высоким классом (+2) латентной сенсibilизации к молочным белкам по сравнению с детьми из других городов (+1 класс сенсibilизации). Что требует дальнейшего изучения.

Оценка полученных результатов проводилась с учетом представления о наличии «критического окна развития», программирующего формирование иммунной толерантности. По мнению различных исследователей, этот период характерен для детей 4–6 месяцев жизни и благоприятен для введения прикорма или перевода на искусственное вскармливание при минимальном риске развития пищевой аллергии [25, 26]. В настоящее время общепризнано, что у здоровых детей к 12–18 месяцам жизни формируется оральная толерантность к молочным белкам [27].

В нашем исследовании частота ЛС снижалась у всех наблюдаемых здоровых младенцев во втором

полугодии, что свидетельствовало о формировании у них оральной толерантности [27].

Поскольку, иммунные механизмы, формирующие ЛС, носят адаптивный характер, то становится очевидным, что их реализация является ответной реакцией на экспозицию материнских алергенов, поступающих в организм ребенка, как во внутриутробном периоде, так и в период кормления грудью [17, 24].

Таким образом, у всех наблюдаемых здоровых младенцев, независимо от места проживания, имела место клиническая толерантность к молочным белкам на фоне латентной сенсibilизации, сформированной на фоне естественного вскармливания [23].

Тарасова О.В.

<http://orcid.org/0000-0001-6434-7159>

Денисова С.Н.

<http://orcid.org/0000-0003-4854-1925>

Ревякина В.А.

<http://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Сахарова Е.С.

<http://orcid.org/0000-0003-2675-230X>

Шуматов Т.А.

<http://orcid.org/0000-0003-2668-8483>

Ни А.

<http://orcid.org/0000-0002-7024-5201>

Морозов С.Л.

<http://orcid.org/0000-0002-0942-0103>

Литература

- Wilson E., Butcher E.C. CCL28 controls immunoglobulin (Ig) A plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200 (6). — P. 805–809. DOI: 10.1084/jem.20041069
- Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., Liu H., Cross J.R., Pfeffer K., Coffey P.J., Rudenski A.Y. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation // *Nature.* — 2013. — Vol. 504 (7480). — P. 451–455. DOI: 10.1038/nature12726
- Dzidic M., Abrahamsson T.R., Artacho A., Collado M.C., Mira A., Jenmalm M.C. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development // *Allergy.* — 2018. — Vol. 73 (10). — P. 2000–2011. DOI: 10.1111/all.13449
- Glanz J.M., Newcomer S.R., Daley M.F., DeStefano F., Groom H.C., Jackson M.L., Lewin B.J., McCarthy N.L., McClure D.L., Narwaney K.J., Nordin J.D., Zerbo O. Association Between Estimated Cumulative Vaccine Antigen Exposure Through the First 23 Months of Life and Non-Vaccine-Targeted Infections From 24 Through 47 Months of Age // *JAMA.* — 2018. — Vol. 319 (9). — P. 906–913. DOI: 10.1001/jama.2018.0708
- Лусс Л.В., Хорошилова И.И. Детская алергология: актуальные проблемы и перспективы развития // *Алергология и иммунология в педиатрии.* — 2006. — № 2–3 (9). — С. 7–11.
- Forchielli M.L., Walker W.A. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence // *Br. J. Nutr.* — 2005. — Vol. 93 Suppl 1. — P. S41–48. DOI: 10.1079/bjn20041356
- Лусс Л.В., Хорошилова Н.В. Практическое пособие по клинической иммунологии и алергологии / под ред. П.М. Хаитова). — Торус-Пресс, 2005. — 176 с.
- Ygberg S., Nilsson A. The developing immune system — from foetus to toddler // *Acta Paediatr.* — 2012. — Vol. 101 (2). — P. 120–127. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x
- Hsu P., Nanan R. Foetal immune programming: hormones, cytokines, microbes and regulatory T cells // *J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 104–105. — P. 2–7. DOI: 10.1016/j.jri.2014.02.005
- Madeleine F., Jennewein J., Bahaa Abu-Raya, Yiwei Jiang, Galit Alter, Arnaud Marchant. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system // *Semin Immunopathol.* — 2017. — Vol. 39 (6). — P. 605–613. DOI: 10.1007/s00281-017-0653-x
- Moraes-Pinto M.I., Suano-Souza F., Aranda C.S. Immune system: development and acquisition of immunological competence // *J. Pediatr. (Rio J).* — 2021. — Vol. 97 Suppl 1. — P. S59–S66. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.10.006
- Gonzalez C.A., Gonzalez S. Fetal and neonatal allo-immune response // *Transfus. Apher. Sci.* — 2020. — Vol. 59 (5). — P. 102945. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102945



13. Mold J.E., Michaëlsson J., Burt T.D., Muench M.O., Beckerman K.P., Busch M.P., Tzong-Hae Lee, Nixon D.F., McCune J.M. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero // *Science*. — 2008. — Vol. 322 (5907). — P. 1562–1565. DOI: 10.1126/science.1164511
14. Mold J.E., Venkatasubrahmanyam S., Burt T.D., Michaëlsson J., Rivera J.M., Galkina S.A., Weinberg K., Stoddart C.A., McCune J.M. Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans // *Science*. — 2010. — Vol. 330 (6011). — P. 1695–1699. DOI: 10.1126/science.1196509
15. Lio C.W., Hsieh C.S. A two-step process for thymic regulatory T cell development // *Immunity*. — 2008. — Vol. 28 (1). — P. 100–111. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.021
16. Santner-Nanan B., Straubinger K., Hsu P., Parnell G., Tang B., Xu B., Makris A., Hennessy A., Peek M.J., Busch D.H., Prazeres da Costa C., Nanan R. Fetal-maternal alignment of regulatory T cells correlates with IL-10 and Bcl-2 upregulation in pregnancy // *J Immunol*. — 2013. — Vol. 191 (1). — P. 145–153. DOI: 10.4049/jimmunol.1203165
17. Al Nabhani Z., Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life // *Mucosal Immunol*. — 2020. — Vol. 13 (2). — P. 183–189. DOI: 10.1038/s41385-020-0257-y
18. Mandal M., Donnelly R., Elkabes S., Zhang P., Davini D., David B.T., Ponzio N.M. Maternal immune stimulation during pregnancy shapes the immunological phenotype of offspring // *Brain Behav Immun*. — 2013. — Vol. 33. — P. 33–45. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.04.012
19. Herberth G., Hinz D., Röder S., Schlink U., Sack U., Diez U., Borte M., Lehmann I. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk // *Allergy*. — 2011. — Vol. 66 (8). — P. 1065–1074. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02587.x
20. Sommanus S., Kerddonfak S., Kamchaisatian W., Vilaiyuk S., Sasisakulporn C., Teawsomboonkit W., Benjaponpitak S. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance // *Asian Pac J. Allergy Immunol*. — 2014. — Vol. 32 (2). — P. 171–177. DOI: 10.12932/AP0319.32.2.2013
21. Yu Z., Chen J., Zhang Q., Yin X., Wang Y., Fu J., Zou L., Kong W. Maternofetal transfer of antibodies and the influence of maternal atopic status on the neonate // *Am. J. Rhinol. Allergy*. — 2015. — Vol. 29 (2). — P. 119–123. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4139
22. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семёнова А.Ю. Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний // *Бюл. сиб. мед.* — 2017. — № 16 (4). — С. 233–241. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233-241
23. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of Oral Tolerance // *Clin Rev Allergy Immunol*. — 2018. — Vol. 55 (2). — P. 107–117. DOI: 10.1007/s12016-018-8680-5
24. Sricharunrat T., Pumirat P., Leaungwutiwong P. Oral tolerance: Recent advances on mechanisms and potential applications // *Asian Pac J Allergy Immunol*. — 2018. — Vol. 36 (4). — P. 207–216. DOI: 10.12932/AP0848
25. Prescott S.L., Smith P., Tang M., Palmer D.J., Sinn J., Huntley S.J., Cormack B., Heine R.G., Gibson R.A., Makrides M. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies // *Pediatr. Allergy Immunol*. — 2008. — Vol. 19 (5). — P. 375–380. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00718.x
26. Wambre E., Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance // *Immunol Allergy Clin North Am*. — 2018. — Vol. 38 (1). — P. 27–37. DOI: 10.1016/j.iac.2017.09.003
27. Commins S.P. Mechanisms of Oral Tolerance // *Pediatr. Clin. North Am*. — 2015. Vol. 62 (6). — P. 1523–1529. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.07.013

УДК 616-053.2

А.В. АНДРЕЕВ¹, М.В. КРАСНОВ¹, Л.П. НИКИТИНА²¹Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары²Республиканская детская клиническая больница МЗ Чувашии, г. Чебоксары

Компрессионный стеноз чревного ствола в практике педиатра

Контактная информация:**Андреев Андрей Владимирович** — ассистент кафедры детских болезней**Адрес:** 428000, г. Чебоксары, Московский пр-т, 15, **тел.:** +7-903-322-49-16, **e-mail:** 484916@mail.ru

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90066

Цель исследования — анализ отечественных и зарубежных публикаций в научных журналах об особенностях компрессионного стеноза чревного ствола (КСЧС) в практике педиатра, а также клинико-лабораторное обследование пациентов с синдромом хронической абдоминальной ишемии.

Материал и методы. В исследование включены: группа А (контрольная) — 47 детей без нарушения кровотока в ЧС, группа Б (клиническая) включала 75 пациентов с синдромом хронической абдоминальной ишемии. Группы были сопоставлены по возрастному-половому составу пациентов.

Всем детям, включенным в исследование, выполнялось УЗ-сканирование чревного ствола в триплексном режиме: двухмерное изображение в сочетании с режимом спектральной доплерографии и цветовым доплеровским картированием. У 30 пациентов с КСЧС выявленные при проведении УЗДГ ЧС изменения были сопоставлены с данными компьютерной томографии с внутривенным болюсным введением контрастного вещества (ультравист 350). Полученные изображения в последующем подвергались 3D-реконструкции. Процедуру выполнили на томографе Siemens Somatom 16 и GE Revolution EVO. Обработка цифровых результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия в частоте проявления болей между обследуемыми группами. Установлено, что болевые ощущения у детей усиливались после приема пищи, при физической активности пациентов (преимущественно — занятия спортом), а также стрессовых ситуациях (21,33% пациентов).

При клиническом обследовании пациентов с КСЧС в 42,67% случаев был выявлен дефицит массы тела, тогда как в контрольной группе он отмечался лишь у 14,89% детей ($p < 0,05$).

Выводы. Одной из причин абдоминальных болей у детей и подростков является КСЧС, что следует учитывать при дифференциальной диагностике и использовать наиболее эффективные способы диагностики и лечения.

Ключевые слова: чревный ствол, компрессионный стеноз, дети, абдоминальная ишемия, хронические боли в животе.

(Для цитирования: Андреев А.В., Краснов М.В., Никитина Л.П. Компрессионный стеноз чревного ствола в практике педиатра. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 111–116)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-111-116

A.V. ANDREEV¹, M.V. KRASNOV¹, L.P. NIKITINA²¹I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary²Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary

Compression stenosis of the abdominal trunk in the practice of a pediatrician

Contact details:**Andreev A.V.** — Assistant Lecturer of the Department of Children's Diseases**Address:** 15 Moskovsky prospekt, Cheboksary, Russian Federation, 428000, **tel.:** +7-903-322-49-16, **e-mail:** 484916@mail.ru

The purpose — to analyze the Russian and foreign scientific literature on the features of compression stenosis of the abdominal trunk (CSAT) in the practice of a pediatrician, to conduct a clinical and laboratory examination of patients with chronic abdominal ischemia syndrome.

Material and methods. This study included: group A (control) — 47 children without impaired blood flow in the abdominal trunk, group B (clinical) — 75 patients with chronic abdominal ischemia syndrome. The groups were comparable by the patients' age and gender, which ensured the comparability of the data obtained.

All children included in the study underwent ultrasound scanning of the abdominal trunk in triplex mode: two-dimensional image combined with color Doppler mapping and spectral Dopplerography mode. In 30 patients with CSAT, the changes detected during the USDG of the abdominal trunk were compared with the data of computed tomography in angioregime with intravenous administration of a contrast agent (ultravist 350). The images obtained underwent a 3D reconstruction. The procedure was performed on a Siemens Somatom 16 and GE Revolution EVO tomography devices. The processing was carried out using the Statistica 10.0 software. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was $p < 0.05$.

Results. Statistically significant differences in the frequency of pain were revealed between the examined groups. It was found that pain in children increased after eating and physical activity (mainly sports), as well as in stressful situations (21.33% of patients).

In a clinical examination of patients with CSAT, a body weight deficiency was detected in 42.67% of cases, whereas in the control group it was observed only in 14.89% of children, i.e. significantly less frequently ($p < 0.05$).

Conclusions. One of the causes of abdominal pain in children and adolescents is CSAT; this should be taken into account during the differential diagnostics and treatment with the most effective means.

Key words: abdominal trunk, compression stenosis, children, abdominal ischemia, chronic abdominal pain.

(For citation: Andreev A.V., Krasnov M.V., Nikitina L.P. Compression stenosis of the abdominal trunk in the practice of a pediatrician. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 111–116)

Синдром хронических абдоминальных болей встречается в детском возрасте весьма часто — по данным литературы, жалобы на хронические боли в животе предъявляют от 10 до 15% детей. В настоящее время известно, что одной из причин абдоминальной боли может быть компрессионный стеноз чревного ствола (КСЧС). Он представляет собой симптомокомплекс, в основе которого лежит различной степени выраженности стеноз чревного ствола, иногда в сочетании с таковым верхней брыжеечной артерии, вызванный сдавлением этого сосуда срединной дугообразной связкой диафрагмы, а также ее внутренними ножками и нейрофиброзной тканью чревного сплетения. Следует отметить, что на протяжении многих лет отечественными и зарубежными авторами накоплен опыт по диагностике и лечению больных с КСЧС, но вместе с тем это заболевание остается одним из самых противоречивых в сосудистой хирургии. Во многом это обусловлено относительной редкостью данного синдрома, что обуславливает отсутствие широкомасштабных эпидемиологических исследований и, как следствие, отсутствие единого мнения относительно этиологии и патогенеза синдрома. Проблема осложняется трудностями диагностики ввиду асимптомного или стертого течения заболевания у большинства пациентов, а также нерешенными вопросами выбора тактики лечения.

Цель исследования — анализ отечественной и зарубежной научной литературы об особенностях КСЧС в практике педиатра и проведение клинико-лабораторных и дополнительных инструментальных исследований у пациентов с синдромом хронической абдоминальной ишемии и детей контрольной группы.

Материал и методы

В соответствии с поставленными задачами был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы об особенностях КСЧС в практике педиатра,

использованы клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинико-лабораторные и инструментальные обследования были проведены с 2019 по 2022 гг. В данное исследование включались: группа А (контрольная) — в нее вошли 47 детей без нарушения кровотока в ЧС, группа Б (клиническая) включала 75 пациентов с синдромом хронической абдоминальной ишемии. Группы были сопоставимы по возрастно-половому составу пациентов.

Пациентам в стационарных условиях проводился комплекс обследования, включающий оценку жалоб, сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку соматического статуса, по показаниям — консультацию стоматолога, оториноларинголога, невролога и других специалистов. Всем детям выполнялись параклинические методы обследования — общий анализ крови и мочи, по показаниям — биохимические исследования крови (уровень общего белка, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, холестерина, креатинина). Использовались также инструментальные методы: всем детям с КСЧС было выполнено комплексное обследование, включающее ирригографию, колодинамическое исследование, а также эндоректальную ультрасонографию (с целью исключения патологии со стороны толстого кишечника и аноректальной зоны), а также всем детям, включенным в исследование, выполнялось ультразвуковое сканирование чревного ствола в триплексном режиме: двухмерное изображение в сочетании с цветовым доплеровским картированием и режимом спектральной доплерографии. Во всех случаях выполнялось ультразвуковое сканирование чревного ствола и его дистального русла (селезеночная артерия) в триплексном режиме: двухмерное изображение в сочетании с цветовым доплеровским картированием и режимом спектральной доплерографии. Трансабдоминальное УЗДС ЧС было одновременно сделано при спокойном дыхании, на максимальном вдохе и выдохе. Оно выполнено только при спокойном дыха-



нии на брюшной аорте (БА), верхней брыжеечной артерии (ВБА) в горизонтальном и ЧС — вертикальном положении больного. Исследование проводили на диагностических системах Mark-600» и HUI-3000 фирмы ATL (США). Нормальными считали скорость кровотока по чревному стволу до 1 м/с, диаметр сосуда — до 5 мм. У 30 пациентов с КСЧС выявленные при проведении УЗДГ ЧС изменения были сопоставлены с данными компьютерной томографии в ангиорежиме с внутривенным введением контрастного вещества (ультравист 350), которое вводилось болюсно в периферическую вену. Дозировка препарата осуществлялась из расчета 1–1,5 мл/кг в зависимости от возраста. Полученные изображения в последующем подвергались 3D-реконструкции. Процедуру выполнили на томографе Siemens Somatom 16 и GE Revolution EVO. Это позволяло получить всю необходимую информацию о возможном поражении артериальных и венозных сосудов и изменениях органов брюшной полости.

Обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты

По данным большинства авторов, частота КСЧС составляет от 0,4 до 1%, но в литературе также имеются сведения о том, что сдавление чревного ствола разной степени срединной дугообразной связкой диафрагмы установлено у 10–24% населения. При этом в подавляющем большинстве случаев клинические проявления отсутствуют, что связано, очевидно, с компенсацией изменений кровообращения за счет коллатералей. Отсутствие клинических проявлений синдрома у большинства пациентов дает некоторым авторам основания оспаривать само существование данной нозологии либо считать диагноз КСЧС диагнозом исключения [1]. Между тем причины, по которым у одних пациентов происходит компенсация, а у других развивается ишемия и, соответственно, клинические проявления, до конца не изучены. Некоторые авторы связывают эти явления с возрастом пациентов. Так, у лиц молодого возраста симптоматика проявляется вследствие завершения формирования мышечно-сухожильного каркаса диафрагмы, то есть в возрасте 20–25 лет.

Поэтому у детей клинические проявления данного синдрома выявляются довольно редко [2]. В то же время у пациентов пожилого возраста блок коллатерального кровотока возникает весьма часто — вероятно, вследствие атеросклеротического поражения в бассейне верхней брыжеечной артерии [3].

Основная теория развития данного синдрома базируется на ишемии органов пищеварительного тракта при сдавлении чревного ствола (ЧС) или верхней брыжеечной артерии (ВБА). В литературе выделяется врожденный и приобретенный КСЧС, причем большинство авторов, основываясь на таких данных, как молодой возраст многих пациентов и отягощенная наследственность, высказываются в пользу врожденного характера заболевания. Патология обусловлена в основном гемодинамическим фактором, связанным с уменьшением или прекращением кровотока в ЧС из-за его стеноза. У трети больных СКЧС сочетается с перетоком крови от ВБА в бассейн ЧС. Нарушения кровотока в ЧС и ВБА зависят от сокращений диафрагмы и более всего выражены на максимальном выдохе в связи с увеличением степени стеноза в месте его

компрессии. Имеет значение также и нейрогенный фактор, связанный с механической ирритацией ткани чревного сплетения срединной дугообразной связкой диафрагмы и пульсовой волной [4].

Наиболее часто встречающимися жалобами при заболевании являются постоянные боли в эпигастрии, возникающие преимущественно после приема пищи и физической нагрузки. Эквивалентом болевых ощущений считаются чувство тяжести и распирающего в надчревной области у 96% больных, а также отрыжка, изжога, симптомы диспепсии, стремительная потеря веса, общая слабость, одышка и пульсация в животе [5].

Следует отметить, что на ранних этапах заболевание характеризуется неспецифичностью клинической картины, что обуславливает длительное безрезультатное обследование и лечение по поводу различных патологий ЖКТ. В частности, по данным И.А. Комиссарова с соавт., дети с КСЧС в течение долгого периода наблюдались у гастроэнтерологов и педиатров с диагнозами хронического гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей и т. п. [6]. В этой связи рекомендуется при подозрении на КСЧС обращать внимание прежде всего на внешний вид пациента — в пользу диагноза свидетельствует его молодой возраст, женский пол и астенический тип телосложения.

В развернутой стадии уже формируется классическая картина синдрома, для которой типичны ранние боли в животе, кишечная диспепсия, снижение массы тела. Кроме того, И.А. Комиссаров с соавт. наблюдали у детей с КСЧС нейровегетативные расстройства в виде астении, головной боли, головокружения и парестезии верхних конечностей [6]. Ощущение тяжести в голове, психоэмоциональная нестабильность, обмороки, невозможность сосредоточиться, затрудненное дыхание, нарушения сна, непереносимость душных помещений, ухудшение памяти, зябкость верхних и нижних конечностей, одышка встречались редко [7]. После приема пищи возможно возникновение симптомов, схожих с постпрандиальной гипотензией: учащение сердцебиения, боли в околосердечной области и др. У части пациентов наблюдается также гипербилирубинемия вследствие ишемии печени и развития гепатопатии [8]. Частым симптомом при КСЧС у детей является метаболический синдром, проявляющийся изменением липидограммы [9]. Однако Е.Е. Сурнина отмечает, что все перечисленные симптомы неспецифичны для КСЧС и могут сопровождать другие заболевания [10].

При аускультации брюшной полости можно выявить систолический шум в эпигастрии, усиливающийся на выдохе, хотя его отсутствие не позволяет исключить диагноз (например, у лиц с субтотальным стенозом или окклюзией ЧС).

Вызывая хроническую ишемию органов пищеварения, длительное течение КСЧС может приводить к функционально-морфологические изменениям, проявляющимся рядом заболеваний желудочно-кишечного тракта, таким как хронический гастрит и гастродуоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания желчного пузыря, ишемическое поражение поджелудочной железы, кишечника [11, 12]. Следует отметить, что перечисленные сопутствующие заболевания ЖКТ отмечаются практически у половины взрослых пациентов с КСЧС: гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (26,2%)

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	Группа А		Группа Б		Уровень значимости Р
	п	%	п	%	
Боли	45	95	75	100	0,033
Провоцирование болей после приема острой или холодной пищи	25	55	38	50	0,042
Провоцирование болей занятием спортом или стрессовыми ситуациями	15	32	61	40	0,034
Дефицит массы тела	7	14,89	32	42,67	0,021
Диспепсические явления	12	35	10	15	0,04

Таблица 2. Характеристика проведенных специальных методов диагностики ЭКЧС в исследуемых группах

Table 2. Characteristics of the special diagnostic methods of the compression stenosis of the abdominal trunk applied in the examined groups

Параметр сравнения	Группа А		Группа Б		Уровень значимости Р
	п	%	п	%	
Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов брюшной полости	45	100	75	100	0,01
Ангиография брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей желудочно-кишечного тракта	20	45	75	100	0,03

скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (15,7%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (10,5%), желчнокаменная болезнь (9,2%) [8]. Однако подобная статистика по пациентам детского возраста отсутствует.

Инструментальная диагностика КСЧС включает применение в первую очередь малоинвазивных методик: доплерографии и дуплексного сканирования, цифровой субтракционной ангиографии, спиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной ангиографии [13–17]. Наиболее широкое распространение на практике получило ультразвуковое исследование с доплер-эффектом, причем на сегодняшний день разработаны четкие ультразвуковые критерии экстравазальной компрессии чревного ствола. Уменьшение просвета сосуда менее чем на 50%, при артериальных стенозах принято считать гемодинамически незначимым, а более 50% по диаметру является гемодинамически значимым [18]. Однако при повышении системного артериального давления, особенно пульсового, признаки локальной гемодинамической значимости поражения сосуда могут проявляться и при меньшей степени стеноза. Для обнаружения КСЧС специалисты рекомендуют выполнять исследование на выдохе, вдохе, а также в вертикальном положении тела [19].

Следует отметить, что вопрос корреляции гемодинамической значимости экстравазальной компрессии чревного ствола по данным инструментальных методов исследования и клинических проявлений КСЧС остается не до конца выясненным. Клиническая симптоматика при наличии гемодинамически значимой компрессии чревного ствола часто отсутствует, в то время как при гемодинамически незначимых изменениях кровотока может наблюдаться

клиническая картина КСЧС [20]. Между тем на основании результатов проведенного исследования Е.Е. Сурнина пришла к выводу, что у детей гемодинамически значимый КСЧС сопровождается более тяжелыми формами клинических проявлений нарушений кровотока в чревном стволе [10].

Многие специалисты в последние годы отдают предпочтение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием сосудов брюшной полости, так как этот метод характеризуется высокой разрешающей способностью. Эти методы исследования позволяют точно диагностировать внешнюю компрессию и проводить исследование с дыхательными пробами, что, по мнению некоторых авторов, можно проводить на завершающем этапе диагностики [21]. Кроме того, Vassari P. с соавт. считают, что МСКТ, наряду с УЗДС, высокоинформативны в оценке степени резидуального стеноза и являются практически идеальными неинвазивными методами наблюдения в послеоперационном периоде [22].

Что касается тактики лечения, то у пациентов с незначительными клиническими и гемодинамическими проявлениями рекомендуется выбрать тактику наблюдения. Некоторые авторы рекомендуют при компенсированном КСЧС назначать анальгетики и спазмолитики с ежегодной контрольной доплерографией [6]. Во всех остальных случаях показано оперативное лечение. Следует отметить, что существует мнение о нецелесообразности хирургического лечения пациентов с КСЧС, учитывая врожденный характер заболевания [23]. Однако большинство современных специалистов считают необходимым оперативное вмешательство при наличии соответствующих показаний: неэффективность консервативной терапии и сохранение



симптомов абдоминальной ишемии на фоне доказанной компрессии чревного ствола. Способы хирургического лечения синдрома делятся на паллиативные, декомпрессионные и реконструктивные.

На сегодняшний день операцией выбора считается лапароскопическая декомпрессия чревного ствола — она позволяет минимизировать осложнения и сократить сроки реабилитации после операции.

Если после устранения компрессии проходимость стенозированного ЧС не восстанавливается и сохраняется существенный градиент давления в месте стеноза, необходима реконструкция данного сегмента. Она выполняется путем резекции стенозированного участка с анастомозом конец-в-конец или протезирования / шунтирования или эндартерэктомии. Соответственно, необходима конверсия на открытое вмешательство. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о критериях, позволяющих на дооперационном этапе спрогнозировать объем вмешательства с высокой степенью достоверности.

В последние годы довольно активно обсуждаются возможности интервенционной радиологии — баллонной дилатации и стентирования КСЧС. Однако сведения об эффективности этого типа вмешательств весьма противоречивы, что в совокупности небольшим числом опубликованных данных пока не позволяют рекомендовать его в качестве метода выбора [24]. В целом, доля благоприятных результатов хирургического лечения КСЧС в большинстве публикаций превышает 80%.

В то же время актуальной остается проблема рецидива заболевания. Вопрос верификации стеноза может быть эффективно решен с помощью дуплексного сканирования в сочетании с МСКТ. В то же время выявление причины рестеноза и выбор лечебной тактики по-прежнему нередко вызывают затруднения. Чупин А.В. с соавт. полагают, что эффективным и одновременно безопасным методом при рестенозах ЧС после декомпрессии и даже аллопротезирования может считаться эндоваскулярное лечение [25].

Однако остаются не до конца разработанными вопросы рациональной послеоперационной диагностики и применения инструментальных методов контроля. По мнению большинства авторов, методом выбора является УЗДС, и при условии редукции симптомов заболевания после операции вместе со значительным снижением систолической скорости кровотока в ЧС отсутствует необходимость в применении для контроля методов ангиографии или МСКТ [24].

Клинико-лабораторные и инструментальные обследования детей были проведены с 2019 по 2022 гг. В исследование включались: группа А (контрольная) — в нее вошли 47 детей без нарушения кровотока в ЧС, (24 мальчика, 23 девочки) группа Б (клиническая) включала 75 пациентов (38 мальчиков, 37 девочек) с синдромом хронической абдоминальной ишемии. Группы были сопоставимы по возрастному-половому составу пациентов, что обеспечило сопоставимость полученных в них данных.

Пациентам в стационарных условиях, проводился комплекс обследования, включающий оценку жалоб, сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку соматического статуса, по показаниям — кон-

сультацию стоматолога, оториноларинголога, невролога и других специалистов.

Всем пациентам проводились параклинические методы обследования.

При анализе жалоб пациентов и данных анамнеза было установлено, что ведущим симптомом компрессионного стеноза чревного ствола был болевой (табл. 1, 2). При этом локализация боли весьма сильно варьировала: у 32,0% (n = 24) пациентов она отмечалась преимущественно в эпигастральной области, у 14,67% (n = 11) — в подреберье, в 10,67% (n = 8) случаев — внизу живота, а еще в 42,67% (n = 32) случаев — в подвздошной области. Характер болевых ощущений также весьма сильно различался: от постоянной тупой, ноющей до острой приступообразной боли.

В ходе сбора анамнеза установлено, что болевые ощущения у детей усиливались после приема пищи (100% пациентов). При этом в большинстве случаев (48%) болевые ощущения возникали через 20–25 мин после приема пищи. Кроме того, в 56% случаев пациенты отмечали взаимосвязь между появлением абдоминальной боли и характером пищи: болевые ощущения провоцировались в основном употреблением острой, слишком холодной или сладкой пищи (50% пациентов), либо ее больших объемов (21,33% пациентов). Еще одним провоцирующим фактором появления болевого синдрома была физическая активность пациентов (преимущественно — занятия спортом) — у 40% пациентов, а также стрессовые ситуации (21,33% пациентов).

Выводы:

1. Одной из причин абдоминальных болей у детей и подростков является КСЧС.
2. Суммарное количество публикаций об особенностях КСЧС у детей в настоящее время невелико. В связи с этим распространенность КСЧС у данного контингента пациентов, а также многие вопросы этиопатогенеза, особенностей клинической картины, диагностики и лечения КСЧС в детском возрасте остаются невыясненными.
3. Для эффективного лечения пациентов с этим синдромом следует проводить дальнейшее углубленное изучение и поиск наиболее эффективных способов диагностики и лечения.
4. На данный момент для подтверждения или исключения КСЧС следует проводить комплексные обследования, которые будут включать доплерографию непарных висцеральных артерий, и ангиографию на основе компьютерной томографии (КТ-ангиография).

Литература

1. Głowiczki P., Duncan A. A. Treatment of celiac artery compression syndrome: does it really exist? // *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* — 2007. — Vol. 19 (3). — P. 259–263.
2. Foertsch T., Koch A., Singer H., Lang W. Celiac trunk compression syndrome requiring surgery in 3 adolescents' patients // *J Pediatr Surg.* — 2007. — Vol. 42. — P. 709–713.
3. Prates J.C. Celiac trunk compression syndrome. A review // *Int J Morphol.* — 2006. — Vol. 24 (3). — P. 429–436.
4. Канаев А.И. Синдром компрессии чревного ствола: клиника, диагностика и лечение: автореф. дис.... докт. мед. наук. — СПб., 2008. — 44 с.
5. Михеев И.Н. Компрессионный стеноз чревного ствола: причины развития, клиническая картина, результаты хирургического лечения, практические рекомендации // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* — 2006. — № 2. — С. 52–55.

6. Комиссаров И.А., Игнашов А.М., Комаров К.М., Новикова А.С. Компрессионный стеноз чревного ствола как одна из причин хронических болей в животе у детей // Трудный пациент. — 2006. — № 11. — С. 20–24.
7. Игнашов А.М., Тюрина Т.В., Перлей В.Е. и др. Хроническая рецидивирующая боль в животе и нейровегетативные расстройства у детей и подростков при синдроме компрессии чревного ствола // Амбулаторная хирургия. — 2006. — № 1 (21). — С. 18–21.
8. Иванов Ю.В., Чупин А.В., Орехов П.Ю. и др. Современные подходы к хирургическому лечению экстравазальной компрессии чревного ствола (синдром Данбара) // Клиническая и экспериментальная хирургия. — 2017. — № 5 (4). — С. 18–29.
9. Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Емельянова Н.Б. и др. Анализ клинических особенностей и показателей липидемии у пациентов с хронической абдоминальной ишемией // Доказательная гастроэнтерология. — 2015. — Т. 4, № 4. — С. 21–26.
10. Сурнина Е.Е. Возможности ультразвуковой доплерографии с функциональной оценкой дистального русла при экстравазальной компрессии чревного ствола у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. — Челябинск, 2018. — 25 с.
11. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. — М., 2015. — 392 с.
12. Пак С.Ф. Поражение поджелудочной железы при стенозе чревного ствола в зависимости от степени гемодинамических нарушений // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 5 (105). — С. 75–76.
13. Baldassarre E., Torino G., Siani A. et al. The laparoscopic approach in the median arcuate ligament syndrome // Swiss Med. — 2007. — Vol. 137. — P. 253–254.
14. Dordoni L., Tshomba Y., Giacomelli M. et al. Celiac artery compression syndrome. Successful laparoscopic treatment: a case report // Vasc Endovasc Surg. — 2002. — Vol. 36 (4). — P. 317–321.
15. Jaik N.P., Stawicki S.P., Weger N.S., Lukaszczuk J.J. Celiac artery compression syndrome: successful utilization of robotic-assisted laparoscopic approach // J Gastroenterol. Liver Dis. — 2007. — Vol. 16. — P. 93–96.
16. Mensink P.B., Petersen A.S., Kolkman J. et al. Gastric exercise tonometry: The key investigation in patients with suspected celiac artery compression syndrome // J Vasc Surg. — 2006. — Vol. 44. — P. 277–281.
17. Tseng Y.C., Tseng C.K., Chou J.W. et al. A rare cause of mesenteric ischemia: celiac axis compression syndrome // Intern. Med. — 2007. — Vol. 46. — P. 1187–1199.
18. Диомидова В.Н., Валева О.В., Воропаева Л.А. Возможности ультразвуковой доплерографии в диагностике синдрома хронической абдоминальной ишемии // Здоровоохранение Чувашии. — 2012. — № 4. — С. 20–22.
19. Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнью органов пищеварения. — М.: Медицина, 1985.
20. Старков Ю.Г., Джантуханова С.В., Глаголева Н.Ю. Хирургическое лечение экстравазальной компрессии чревного ствола // Хирургия. — 2017. — № 12. — С. 85–89.
21. Liberoa L., Varricchio A., Tartagliaa E. et al. Laparoscopic treatment of celiac axis compression syndrome (CACCS) and hiatal hernia: case report with bleeding complications and review // Int. J. Surg. — 2013. — Vol. 4. — P. 882–885.
22. Baccari P., Civiliini E., Dordoni L. et al. Celiac artery compression syndrome managed by laparoscopy // J. Vasc. Surg. — 2009. — Vol. 50. — P. 134–139.
23. Афукова О.А., Юдин А.Л., Разумовский А.Ю. Стеноз чревного ствола — от диагностики к лечению // Медицинская визуализация. — 2018. — Т. 1. — С. 68–77.
24. Ikeda O., Tamura Y., Nakasone Y., Yamashita Y. Celiac artery stenosis/occlusion treated by interventional radiology // Eur J Radiol. — 2009. — Vol. 71 (2). — P. 369–377.
25. Чупин А.В., Орехов П.Ю., Лебедев Д.П. и др. Этапное лечение синдрома компрессии чревного ствола (клинический случай и обзор литературы) // Клиническая практика. — 2013. — № 2. — С. 26–34.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ЗДОРОВЫЕ МОЛОДЫЕ ЛЮДИ НАЧАЛИ ВНЕЗАПНО УМИРАТЬ ОТ ЗАГАДОЧНОГО СИНДРОМА



Врачи призывают людей в возрасте до 40 лет скорее проверить сердце, поскольку они могут быть подвержены риску Синдрома Внезапной Смерти Взрослых. Этот синдром, известный как SADS, является смертельным для разных групп людей, вне зависимости от того, какой образ жизни они ведут.

Как сообщает Королевский австралийский колледж врачей общей практики, этот синдром чаще всего наблюдается у людей в возрасте до 40 лет.

Термин SADS используется, когда при вскрытии не удается установить очевидную причину смерти.

Американский фонд SADS Foundation заявил, что более половины из 4 000 ежегодных случаев смерти

детей, подростков и молодых людей от SADS имеют один из двух основных предупреждающих признаков.

Эти признаки включают семейную историю диагноза SADS или внезапную необъяснимую смерть члена семьи, а также обмороки или судороги при физической нагрузке, волнении или испуге.

В прошлом году подобный случай был зафиксирован в Дублине. 31-летняя Кэтрин Кин внезапно умерла во сне. Мать погибшей рассказала, что на тот момент все работали на дому и не обратили внимание на то, что Кэтрин не спустилась к завтраку, чуть позже ее уже обнаружили мертвой. При этом, по словам женщины, погибшая посещала спортзал и проходила по 10 000 шагов в день.

По информации Института сердца и диабета Бейкера в Мельбурне, в штате Виктория ежегодно случается около 750 случаев внезапной остановки сердца у людей в возрасте до 50 лет. Из них примерно у 100 молодых людей причина смерти не будет найдена даже после обширных исследований, это получило название как феномен SADS.



ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 616.717.9-002.5

П.В. МАКАРОВ¹, И.Э. КРАВЧЕНКО²¹Тверской государственной медицинской академии, г. Тверь²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Оценка эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ / туберкулез на основании показателей общих липидов сыворотки крови

Контактная информация:**Макаров Павел Викторович** — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии**Адрес:** 170100, г. Тверь, Советская ул., 4, **тел.:** +7-904-023-13-25, **e-mail:** global-create@yandex.ru

В условиях продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулезом продолжает расти без видимой тенденции к ее уменьшению. Необходимо совершенствовать подходы к лечению, позволяющие более гибко оценивать эффективность антиретровирусной терапии (АРВТ) в самом начале лечения коинфекции ВИЧ / туберкулез. В формировании туберкулезного очага поражения важную роль играют липиды. Изучение динамики изменения показателей общих липидов при коинфекции ВИЧ / туберкулез имеет потенциал для ранней оценки эффективности АРВТ.

Цель исследования — оценить эффективность курса антиретровирусной терапии у больных ВИЧ / туберкулез в стадии 4Б на основании показателей общих липидов сыворотки крови.

Материал и методы. В исследование включены 300 больных ВИЧ / туберкулез, из них 100 больных получали только химиотерапию туберкулеза, 100 больных — АРВТ и первый режим противотуберкулезной терапии (ПТБТ), 100 больных — АРВТ и четвертый режим ПТБТ. У всех пациентов изучались клинико-лабораторные показатели, проводился анализ липидного спектра сыворотки крови (общие липиды (ОЛ), общие фосфолипиды (ОФЛ), свободный холестерин (СХ), эфиры холестерина (ЭХ), триглицериды (ТГ), свободные жирные кислоты (СЖК)), и оценивалась эффективность проводимой АРВТ. Для выявления ранних изменений общих липидов результаты анализировались через 1 месяц.

Результаты. Установлено, что АРВТ у больных ВИЧ / туберкулез вызывает значимые положительные изменения метаболизма общих липидов (ОЛ, ОФЛ, СХ, ЭХ, ТГ, СЖК), во многом приближая их показатели к уровню здоровых лиц, что сопровождается выраженным клинико-рентгенологическим эффектом в виде более частого абацилирования. На фоне проводимой АРВТ развивался воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), который купировался проведением патогенетической терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, антиретровирусная терапия, противотуберкулезная терапия, холестерин, липиды.

(Для цитирования: Макаров П.В., Кравченко И.Э. Оценка эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ / туберкулез на основании показателей общих липидов сыворотки крови. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 117–122)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-117-122

P.V. MAKAROV¹, I.E. KRAVCHENKO²¹Tver State Medical University, Tver²Kazan State Medical University, Kazan

Estimation of the antiretroviral therapy effectiveness in HIV / tuberculosis patients based on the lipid spectrum of blood serum

Contact details:**Makarov P.V.** — postgraduate student of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology**Address:** 4 Sovetskaya St., Tver, Russian Federation, 170100, **tel.:** +7-904-023-13-25, **e-mail:** global-create@yandex.ru

Under the ongoing epidemic of HIV-infection, the incidence of tuberculosis continues to grow without a visible tendency to decrease. It is necessary to improve treatment approaches that allow more flexibility in determining the effectiveness of antiretroviral therapy (ART) at the very beginning of treatment for HIV / tuberculosis coinfection. Lipids play an important role in the formation of a tuberculous lesion. The study of the total lipids dynamics in HIV/tuberculosis coinfection has the potential for an early assessment of the ART effectiveness.

The purpose is to evaluate the effectiveness of the course of antiretroviral therapy in patients with HIV / tuberculosis at 4B stage based on the values of total serum lipids.

Material and methods. The study included 300 patients with HIV / tuberculosis, of which 100 patients received only tuberculosis chemotherapy, 100 patients received ART and 1 TB therapy regimen (TBT), 100 patients received ART and 4 TBT regimen. Clinical and laboratory parameters were studied in all patients, the blood serum lipid spectrum was analyzed (total lipids (OL), total phospholipids (OFL), free cholesterol (CX), cholesterol esters (EH), triglycerides (TG), free fatty acids (FFA)) and the effectiveness of the ART was evaluated. To detect early changes in total lipids, the results were analyzed after 1 month.

Results. It was found that ART in HIV/tuberculosis patients causes significant positive changes in the metabolism of total lipids (OL, OFL, CX, EH, TG, FFA), largely bringing their values closer to the level of healthy individuals, which is accompanied by a pronounced clinical and radiological effect in the form of more frequent abacylation. Against the background of ART, an inflammatory immunity restoration syndrome (IIRS) developed, which was stopped by pathogenetic therapy.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, antiretroviral therapy, anti-tuberculosis therapy, cholesterol, lipids.

(For citation: Makarov P.V., Kravchenko I.E. Estimation of the antiretroviral therapy effectiveness in HIV / tuberculosis patients based on the lipid spectrum of blood serum. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 117–122)

В условиях неуклонного увеличения числа ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации (РФ) продолжается рост ВИЧ-ассоциированных заболеваний, наиболее опасным из которых является туберкулез. Эпидемиологическая ситуация остается напряженной без отчетливой тенденции к улучшению. В отличие от стран с высоким охватом АРВТ, ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ, где охват АРВТ составляет лишь 32,8%, продолжает ухудшаться, эпидемия выходит из уязвимых групп населения в общую популяцию [1]. На сегодняшний день ВИЧ-инфекцией поражены все субъекты РФ, в части из которых ситуация приобретает характер эпидемии [2]. С момента начала наблюдений произошло изменение путей передачи вируса с парентерального (наркотического) на преимущественно половой путь, а также увеличение возраста инфицированных лиц [3]. Длительный субклинический период благоприятен для начала лечения, но охват населения АРВТ по-прежнему не достаточен, что приводит значительно большее количество больных к стадии вторичных заболеваний. Лечение таких больных представляет клиническую и эпидемиологическую проблему, так как туберкулез легких является самым частым вторичным заболеванием. ВИЧ-инфекция и туберкулез рассматриваются как закономерные спутники. Закономерность подобного явления объясняется преимущественным распространением этих заболеваний среди одних и тех же групп населения по социальным факторам риска и особенностям иммунных механизмов ВИЧ-инфекции [4]. В 2019 г. от туберкулеза умерло в общей сложности 1,4 млн человек (в том числе 208 тыс. человек с ВИЧ-инфекцией) [5].

Пациенты с туберкулезом на поздней стадии ВИЧ-инфекции должны получать АРВТ совместно с химиотерапией туберкулеза, но в ряде случаев АРВТ отменяется по разным причинам, что усугубляет состояние пациента при сочетанной патологии ВИЧ / туберкулез. Необходимы критерии диагностики, которые позволяли бы лечащему врачу оценивать эффективность проводимой комплексной терапии. Для улучшения ситуации с коинфекцией необходимо увеличить охват АРВТ и повысить приверженность пациентов к АРВТ. В этом случае

будет наблюдаться снижение заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных больных [6]. Отсюда очевидна бесперспективность лечения туберкулеза без использования АРВТ. Необходимо стремиться к максимально широкому охвату АРВТ для предупреждения развития вторичных заболеваний. Однако на данный момент имеется большое количество пациентов с коинфекцией ВИЧ / туберкулез, которым уже сейчас требуется оказание медицинской помощи. Причинами отсутствия эффекта от проводимой терапии может быть позднее начало АРВТ [7]. Высокая летальность при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе требует повышения заинтересованности всех врачей в раннем выявлении различных локализаций туберкулеза на фоне ВИЧ [8].

Схожесть иммунных процессов и многообразие патологических механизмов, лежащих в основе коинфекции ВИЧ / туберкулез, диктует необходимость индивидуального подхода к диагностике и лечению таких больных, в том числе с оценкой особенностей обмена липидов.

Анализ липидного спектра позволяет оценивать изменения метаболизма на молекулярном уровне. Известно, что микобактерии туберкулеза способны потреблять холестерин в качестве нутриента, а продукты метаболизма фосфолипидов участвуют в формировании туберкулезного процесса [9]. Исходя из имеющихся данных важное значение имеет изучение детального липидного спектра у больных коинфекцией ВИЧ / туберкулез на фоне АРВТ. В ходе анализа мы не встретили подобных исследований.

Цель исследования — оценить эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ / туберкулез в стадии 4Б на основании показателей общих липидов сыворотки крови.

Материал и методы

В исследование включены 300 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б с туберкулезом легких. Первая группа — 100 человек с туберкулезом легких, получавших химиотерапию туберкулеза, но отказавшихся от АРВТ по разным причинам. Вторая группа — 100 человек, получавших противотуберкулезную терапию (ПТБТ) по 1 режиму + АРВТ,



и 100 человек, получавших 4 режим ПТБТ. Все пациенты получали АРВТ в Областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и обоснованную химиотерапию туберкулеза в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Комплексная терапия ВИЧ / туберкулез проводилась согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции и туберкулеза [10]. Из исследования исключались пациенты в стадии ВИЧ-инфекции 4В, имеющие сопутствующую патологию (сахарный диабет, онкологические заболевания) или другие проявления вторичных инфекций на фоне туберкулеза (энцефалиты, выраженные микозы, проявления герпетической инфекции). В группу контроля вошли 50 здоровых добровольцев, обследованных в поликлинике Тверского государственного медицинского университета. Всем пациентам проводилось определение CD4-лимфоцитов количественно и качественно, определение РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции, определялся липидный спектр сыворотки крови методом тонкослойной одномерной проточной хроматографии [11] по 50 человек из каждой группы. Подсчет соотношений основных классов общих липидов проводили денситометрически с использованием высокоточного денситометра Shimadzu CS-9000.

Результаты обрабатывались с использованием программных продуктов Microsoft Excel и Biostat. Применялся параметрический t-критерий Стьюдента. Рассчитывались: средние значения (M), среднеквадратические отклонения (σ), для нормально распределенных параметров ошибки средних значений (m). Доверительные границы определялись по вероятности ошибочного суждения (P). Различия считались существенно значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения групп по признакам применялась процедура сравнения выборочных оценок долей (критерий Z). Исследование одобрено этическим комитетом Тверского ГМУ МЗ РФ.

Результаты

До начала лечения отсутствовали существенные различия между группами 1, 2 и 3 по уровню вирусной нагрузки РНК ВИЧ ($P = 0,06$). Через месяц от начала АРВТ, вне зависимости от применяемой схемы противотуберкулезной терапии (ПТБТ), произошел существенный рост субпопуляции CD4-лимфоцитов и снижение вирусной нагрузки РНК ВИЧ (табл. 1).

У больных группы 2, получавших АРВТ + ПТБТ по 1 режиму, до начала терапии вирусная нагрузка РНК ВИЧ составляла 947 000 (74 600) коп/мл. Через месяц АРВТ вирусная нагрузка РНК ВИЧ снизилась до 55 000 (1200) коп/мл ($P = 0,01$). В группе 3, получавшей АРВТ + ПТБТ по 4 режиму, до начала лечения вирусная нагрузка РНК ВИЧ составляла 817 000 (71 600) коп/мл. В течение первого месяца АРВТ произошло значимое снижение вирусной нагрузки РНК ВИЧ до 50 500 (1005) коп/мл ($P = 0,01$). Абсолютное содержание CD4-лимфоцитов в группах 2 и 3 увеличилось за месяц комплексной терапии ВИЧ / туберкулез в 1,5 раза. В группе 1, получавшей только противотуберкулезную терапию, никаких достоверных изменений вирусной нагрузки и показателей субпопуляции CD4-лимфоцитов не произошло ($P = 0,06$).

У больных коинфекцией ВИЧ / туберкулез, получавших АРВТ совместно с первым или четвертым режимом химиотерапии туберкулеза, отмечалось статистически значимое увеличение явлений ин-

токсикации, нейротоксических проявлений, связанных в первую очередь с активацией нормальных иммунных реакций на фоне подавления репликации вируса иммунодефицита и роста субпопуляции CD4-лимфоцитов. При этом пациенты, получавшие химиотерапию туберкулеза на фоне АРВТ, демонстрировали лучшие результаты в динамике туберкулеза при сопоставимых токсических эффектах. Среди половины больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией на стадии 4Б, получавших комплексную терапию ВИЧ / туберкулез, наблюдался воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), который развивался на 10–14 день и длился около 1 месяца. Ведущими были явления интоксикации, гепатотоксические эффекты. Проведение корректирующих мероприятий, таких как дезинтоксикационная терапия, назначение гепатопротекторов, глюкокортикостероидов, позволило сохранить режимы как противотуберкулезного лечения, так и АРВТ.

В течение первого месяца проведения АРВТ на фоне терапии туберкулеза наблюдались не только выраженные токсические проявления, но и терапевтические эффекты в виде увеличения пула CD4-лимфоцитов в 1,5 раза, снижение вирусной нагрузки в 17 раз, снижение числа бактериовыделителей (МБТ+) в 3 раза (табл. 2).

Так, через месяц комплексной терапии АРВТ + ПТБТ в группах 2 и 3 отмечено существенное снижение уровня бактериовыделения, $P = 0,01$. В то же время среди больных коинфекцией ВИЧ / туберкулез в стадии 4Б, которые получали только противотуберкулезную терапию (группа 1), за аналогичный период лечения уровень бактериовыделения не изменился ($P = 0,06$).

Установлено, что у больных коинфекцией ВИЧ / туберкулез до начала АРВТ, по сравнению с группой контроля, наблюдался более высокий уровень всех фракций липидов, за исключением триглицеридов (табл. 3). Содержание общих липидов (ОЛ) у больных ВИЧ / туберкулез до лечения было повышено по сравнению с контрольной группой ($P = 0,06$). Через месяц АРВТ произошло изменение содержания общих липидов в сыворотке крови. В группе 1, где АРВТ не проводилась, ОЛ повысились до 8,8 (1,5) ммоль/л, а в группах 2 и 3 снизились до 6,6 (1,0), 6,3 (1,4) ммоль/л. Изменения статистически достоверны ($P = 0,02$).

Содержание общих фосфолипидов (ОФЛ) у больных ВИЧ / туберкулез до лечения было повышено до 1,2 (0,2), 1,2 (0,1), 1,3 (0,2) ммоль/л соответственно, по сравнению с контрольной группой — 0,8 (0,1) ммоль/л ($P = 0,05$). Через месяц АРВТ в группе 1 ОФЛ увеличились до 1,8 (0,2) ммоль/л, отличие статистически значимо как с группой контроля ($P = 0,01$), так и с показателем до начала терапии ($P = 0,05$). В группах 2 и 3 ОФЛ снизились до 0,7 (0,2), 0,8 (0,2) ммоль/л. Отличие статистически значимо с показателями до начала терапии ($P = 0,05$). При сравнении с контрольной группой через месяц АРВТ показатель ОФЛ уже не отличался от здоровых лиц ($P = 0,06$), причем это не зависело от вида противотуберкулезной терапии (1 или 4 режимы), а было связано с фактом проведения АРВТ.

Содержание свободных жирных кислот (СЖК) до лечения было повышено до 0,9 (0,1), 1,0 (0,1), 1,1 (0,2) ммоль/л соответственно, что существенно выше, чем в контрольной группе — 0,5 (0,1) ммоль/л ($P < 0,001$). Через месяц АРВТ

Таблица 1. Показатели вирусной нагрузки РНК ВИЧ и уровня CD4-лимфоцитов
Table 1. Indicators of HIV RNA viral load and CD4-lymphocyte levels

Показатель	Группа 1 (n = 100)		Группа 2 (n = 100)		Группа 3 (n = 100)	
	До лечения	ПТБТ	До лечения	АРВТ+ПТБТ ₁	До лечения	АРВТ+ПТБТ ₄
Вирусная нагрузка (коп/мл)	962 000 (72 000)	785 000 (70 240)*	947 000 (74 600)	55 000 (1200)*	817 000 (71 600)	50 500 (1005)*
CD4-лимфоциты (клеток/мм ³)	133,3 (13,9)	129,7 (14,5)	134,6 (13,7)	201,8 (13,6)**	124,3 (15,1)	186,3 (11,5)*
CD4-лимфоциты (%)	13,1 (1,5)	13,0 (1,5)	13,8 (1,6)	21,3 (1,3)**	12,4 (1,4)	20,3 (1,2)**

Примечание: * — $P = 0,01$, ** — $P < 0,001$ — критерий Стьюдента при сравнении с показателями до лечения.
 Note: * — $P = 0.01$, ** — $P < 0.001$ is the Student's criterion compared to the indicators before treatment.

Таблица 2. Динамика бактериовыделения и клинического состояния пациентов с ВИЧ / туберкулезом
Table 2. Dynamics of bacterial excretion and clinical status of patients with HIV / tuberculosis

Показатель	Группа 1 (n = 100)		Группа 2 (n = 100)		Группа 3 (n = 100)	
	До лечения	ПТБТ	До лечения	АРВТ+ПТБТ ₁	До лечения	АРВТ+ПТБТ ₄
Бактериовыделение (МБТ+)	100%	100%	76%	18%*	100%	25%*
Симптомы интоксикации	41%	59%**	38%	72%*	36%	61%*
Нейротоксические проявления (головная боль, парестезии конечностей)	0%	44%*	0%	46%*	0%	23%*

Примечание: * — $P < 0,001$, ** — $P = 0,02$ — критерий Стьюдента при сравнении с показателями до лечения.
 Note: * — $P < 0.001$, ** — $P = 0.02$ — Student's criterion compared to the indicators before treatment.

Таблица 3. Динамика липидного состава сыворотки крови (ммоль/л) у пациентов с ВИЧ / туберкулезом
Table 3. Dynamics of lipid composition of blood serum (mmol/l) in patients with HIV / tuberculosis

Показатель	Группа контроля (n = 50)	Группа 1 (n = 100)		Группа 2 (n = 100)		Группа 3 (n = 100)	
		До лечения	ПТБТ	До лечения	АРВТ +ПТБТ ₁	До лечения	АРВТ +ПТБТ ₄
Общие липиды	7,1 (1,1)	8,0 (1,4)	8,8 (1,5)	8,5 (1,4)	6,6 (1,0)**	8,0 (1,1)	6,3 (1,4)**
Общие фосфолипиды	0,8 (0,1)	1,2 (0,2)	1,8 (0,2)	1,2 (0,1)	0,7 (0,2)***	1,3 (0,2)	0,8 (0,2)***
Свободные жирные кислоты	0,5 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,2)	1,0 (0,1)	0,8 (0,1)	1,1 (0,2)	0,6 (0,1)***
Триглицериды	1,0 (0,2)	0,5 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	1,2 (0,2)*	0,4 (0,1)	0,9 (0,2)*
Общий холестерин	4,7 (0,7)	5,2 (0,8)	5,2 (0,7)	5,5 (0,9)	3,7 (0,5)	4,9 (0,7)	3,6 (0,6)
Свободный холестерин	1,1 (0,2)	1,7 (0,3)	1,8 (0,2)	1,9 (0,3)	1,3 (0,2)***	1,6 (0,3)	1,1 (0,1)*
Эфиры холестерина	3,6 (0,5)	3,5 (0,5)	3,4 (0,6)	3,6 (0,5)	2,4 (0,5)*	3,3 (0,5)	2,5 (0,4)*

Примечание: * — $P = 0,01$, ** — $P = 0,02$, *** — $P = 0,05$ — критерий Стьюдента при сравнении с показателями до лечения.

Note: * — $P = 0.01$, ** — $P = 0.02$, *** — $P = 0.05$ is the Student's criterion in comparison with the indicators before treatment.



состояние СЖК в группе 1 не изменилось, составляя 0,9 (0,2) ммоль/л, отличие статистически значимо по сравнению с группой контроля ($P = 0,05$), но не отличается от показателей до начала терапии ($P = 0,06$). В группе 2 уровень СЖК был ниже и составлял 0,8 (0,1) ммоль/л, что не отличалось от значений до начала терапии ($P = 0,06$). В группе 3 после лечения СЖК снижались до 0,6 (0,1) ммоль/л, что меньше значений до начала терапии ($P = 0,05$) и не отличается от здоровых лиц ($P = 0,06$).

Уровень триглицеридов (ТГ) до лечения оказался почти в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц 1,0 (0,2) ммоль/л, составляя 0,5 (0,1), 0,6 (0,1), 0,4 (0,1) ммоль/л (в группах 1, 2 и 3 соответственно), $P = 0,05$. Через месяц АРВТ содержание ТГ в группе 1 не изменилось, составляя 0,6 (0,1) ммоль/л ($P = 0,06$). В группах 2 и 3 уровень ТГ повысился до показателей здоровых лиц 1,2 (0,2) и 0,9 (0,2) ммоль/л соответственно, $P = 0,06$, что выше показателей 0,6 (0,1), 0,4 (0,1) ммоль/л на начало терапии ($P = 0,01$).

Уровень свободного холестерина (СХ) в 1, 2, 3 группах до лечения был значимо выше: 1,7 (0,3), 1,9 (0,3), 1,6 (0,3) ммоль/л соответственно по сравнению с группой здоровых лиц (1,1 (0,2) ммоль/л), $P = 0,05$. Через месяц АРВТ произошло существенное изменение содержания СХ в сыворотке крови. В группе 1 (без АРВТ) значение не изменилось, составляя 1,8 (0,2) ммоль/л. В группе 2 после АРВТ содержание СХ было 1,3 (0,2) ммоль/л. Отличие статистически значимо с показателем до начала терапии ($P = 0,05$) и не отличалось от контрольной группы ($P = 0,06$). В группе 3 показатели оказались ниже (1,1 (0,1) ммоль/л), что статистически значимо по сравнению с показателями до начала терапии ($P = 0,01$), но не отличались от здоровых людей ($P = 0,06$). Уровень эфиров холестерина (ЭХ) до лечения не отличался от показателей в контрольной группе ($P = 0,05$). В группах 2 и 3 через месяц терапии установлено снижение уровня эфиров холестерина почти в 1,5 раза ($P < 0,001$).

Обсуждение

Совместное начало АРВТ и противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ / туберкулез имело ряд положительных эффектов. Под действием АРВТ вирусная нагрузка РНК ВИЧ стремительно уменьшалась (в 17 раз), что способствовало увеличению субпопуляции CD4-лимфоцитов (в 1,5 раза). На фоне роста субпопуляции CD4-лимфоцитов развивался воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), преимущественно на 10–14 сутки. Связанное с ВСВИ усиление интоксикационного синдрома не носило жизнеугрожающего характера и купировалось дезинтоксикационной терапией, гепатопротекторами и глюкокортикостероидами. Под действием АРВТ на фоне ВСВИ происходило абацилирование в виде статистически значимого снижения бактериовыделения, что имеет не только медицинской эффект, но и дает возможность повышения финансовой эффективности работы противотуберкулезных учреждений, поскольку больные ВИЧ / туберкулез без бактериовыделения (МБТ–) согласно Приказу МЗ РФ № 951 могут быть переведены на амбулаторное лечение [12].

На фоне АРВТ наблюдались выраженные изменения липидного состава сыворотки крови (ОЛ, ОФЛ, СЖК, ХС), их уровень приближался к показателям здоровых лиц. Ряд авторов отмечают важную роль

ХС как нутриента для МБТ, а гиперхолестеринэмию — как благоприятный фактор для развития туберкулеза [9]. Таким образом, снижение ХС на фоне АРВТ создает условия для повышения эффективности противотуберкулезной терапии.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования показали значимые изменения спектра общих липидов сыворотки крови (ОЛ, ОФЛ, СЖК, ХС) у больных ВИЧ / туберкулез и достижение данных показателей уровня здоровых лиц на фоне проводимой АРВТ.

2. Установлено, что на фоне АРВТ и нормализации липидного спектра общих липидов сыворотки крови наблюдался выраженный эффект в динамике туберкулезного процесса в виде значимо частого абацилирования (в группе 2 — 76 и 18%, в группе 3 — 100 и 25%) $P < 0,001$ по сравнению с группой 1, в которой пациенты получали только химиотерапию туберкулеза (100 и 100%).

3. Показано, что развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета у больных ВИЧ / туберкулез на фоне АРВТ не носило угрожающего характера, так как наблюдалось его купирование в рамках патогенетической терапии.

4. Проведение антиретровирусной терапии показано всем пациентам с коинфекцией ВИЧ / туберкулез в стадии 4Б, а развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета в большинстве случаев не является основанием для отмены АРВТ или противотуберкулезной терапии и должно купироваться назначением адекватной патогенетической терапии.

Макаров П.В.

<https://orcid.org/0000-0003-2268-5533>

Кравченко И.Э.

<https://orcid.org/0000-0003-4408-7542>

Литература

1. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В. и соавт. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // Journal of Siberian Medical Sciences. — 2018. — № 1. — С. 84–95.
2. Киржанова В.В., Григорова Н. И., Бобков Е. Н., и соавт. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2019–2020 гг.: аналитический обзор. — М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ. — 2021. — URL: <http://nncn.serbsky.ru/wp-content/uploads/2021/12/НаркологическаяСлужбаРФ-АО2019-2020.pdf>
3. Мельникова Е.Н., Марченко А.Н., Кондратова С.Е., и соавт. Анализ особенностей развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Тюменской области // Уральский медицинский журнал. — 2020. — № 4 (187). — С. 101–104. DOI: 10.25694/URMJ.2020.04.16
4. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Инькова А.Т. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Врач. — 2020. — № 31 (1). — С. 37–43. DOI: 10.29296/25877305-2020-01-07
5. Всемирная организация здравоохранения. Туберкулез. Основные факты. 2020. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
6. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д. и соавт. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности // Вестник Новгородского государственного университета. — 2020. — № 1 (117). — С. 79–84. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84
7. Вознесенский С.Л., Петрова Е.В., Кожевникова Г.М. и соавт. Анализ эффективности антиретровирусной терапии у больных отделением интенсивной терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2021. — № 4 (10). — С. 59–65. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-4-59-65
8. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Руденко С.А. Мочеполовой туберкулез в структуре морфологических находок у умерших на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Вестник урологии. — 2021. — № 9 (1). — С. 64–71. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-64-71



9. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — № 6. — С. 53–63.

10. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2017. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 6. — Прил. 80 с.

11. Рясенский Д.С., Асеев А.В., Эльгали А.И. Влияние глицер-

изиновой кислоты на состояние мембранных структур мононуклеаров у больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. — 2018. — № 96 (10). — С. 35–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-35-40

12. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». — URL: <https://docs.cntd.ru/document/420248060>

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

БРОСАТЬ КУРИТЬ НУЖНО В ЛЮБОМ СЛУЧАЕ



Михаил Тер-Ованесов, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии и хирургии ГКБ №40 подчеркивает: "Россия входит в 10-ку стран с самым высоким уровнем заболеваемости раком легких. Винаваты высокий уровень курения (в дыме огромное количество канцерогенов) и распространение вредных производств. Надо понимать: риск развития рака у человека, выкуривавшего по пачке в день на протяжении 20 лет, выше, чем в популяции, в 10 раз. Но если он бросит курить, этот риск начнет реально снижаться только спустя 10 лет. А спустя еще 20 лет риск вернется к практически среднестатистическим показателям.

Хотя это и не быстрый процесс, человек почувствует улучшение работы не только легких, но и других систем организма, включая сердечно-сосудистую. Снизится риск атеросклероза и коронарной патологии. Известно, что пик заболеваемости приходится на группу старше 60 лет. Это пациенты, курившие более 40 лет. Но нужно помнить, что около 40% пациентов с раком легких относятся к трудоспособному населению – группа от 40 до 60 лет.

Если человек курит и одновременно живет в мегаполисе с высоким уровнем загрязнения (пыль, выхлопные газы, радон в некоторых регионах, красители и другие токсины), риск рака легкого подсакивает более чем в 10 раз. Что касается пассивного курения, оно менее опасно, чем непосредственное. Но риск остается: например, у жен, чьи мужья курят, риск развития рака легкого в 4 раза выше по сравнению с членами некурящей семьи.

Электронные сигареты и вейпы, становящиеся столь популярными, лишь недавно попали в поле зрения исследователей. Однако уже известны случаи поражения легких, связанные с ними. Хотя, с точки зрения развития рака, говорить пока рано. Но есть большая вероятность, что электронные сигареты также станут важным фактором риска".

Источник: meddaily.ru

УДК 616.33-002:612.744.16

Д.Д. КАЗАРИН, А.Е. ШКЛЯЕВ, Ю.В. ГОРБУНОВ

Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ижевск

Эффективность применения природной минеральной воды «Увинская» в комплексной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа

Контактная информация:**Казарин Даниил Дмитриевич** — ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии**Адрес:** 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, **тел.:** +7-912-450-79-71, **e-mail:** ddkazarin@mail.ru

Цель исследования — обоснование и оценка эффективности лечебного применения сульфатно-натриево-кальциевой минеральной воды «Увинская» при эрадикации *Helicobacter pylori* у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 120 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых был диагностирован хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Средний возраст пациентов составил $61,6 \pm 4,13$ лет, длительность диабета — от 2 до 15 лет (в среднем — $9,9 \pm 2,5$ года), гендерный состав — 21 мужчина и 99 женщин. Пациенты были разделены на две группы методом простой рандомизации. В первой группе ($n = 60$) проводилась эрадикационная терапия первой линии, согласно рекомендациям Маастрихт V, во второй группе ($n = 60$) — эрадикационная терапия в сочетании с сульфатно-натриево-кальциевой минеральной водой «Увинская». Диагноз «хронический гастрит» был гистологически верифицирован у всех пациентов. Контроль эрадикации проводился через 4 недели после антихеликобактерной терапии. Изменения выраженности гастроэнтерологических симптомов у пациентов определялись по опроснику Gastrointestinal Symptom Rating Scale. Статистическая обработка осуществлялась с вычислением средних величин и стандартных ошибок средних. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Полученные результаты констатируют положительное влияние включения минеральной воды «Увинская» в комплекс эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: улучшается самочувствие пациентов, уменьшаются воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и повышается эффективность эрадикационной терапии.

Выводы. Взаимное усиление позитивных лечебных эффектов медикаментозного лечения и питьевой бальнеотерапии обеспечивает существенное повышение эффективности эрадикации, улучшение клинического течения и прогноза хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что позволяет рекомендовать к применению внутренний прием минеральной воды «Увинская» в рамках эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, природная минеральная вода.

(Для цитирования: Казарин Д.Д., Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Эффективность применения природной минеральной воды «Увинская» в комплексной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 123–127)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-123-127

D.D. KAZARIN, A.E. SHKLYAEV, Yu.V. GORBUNOV

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Response of using «Uvinskaya» natural mineral water in complex eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus

Contact details:

Kazarin D.D. — Assistant Lecturer of the Department of Faculty Therapy with the courses of endocrinology and hematology

Address: 281 Kommunarov St., Izhevsk, Russian Federation, 426034, **tel.:** +7-912-450-79-71, **e-mail:** ddkazarin@mail.ru

The purpose — to assess the effectiveness of therapeutic use of «Uvinskaya» natural mineral water for *Helicobacter Pylori* eradication in patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. The study included 120 patients with type 2 diabetes mellitus, who were diagnosed with chronic gastritis associated with *Helicobacter Pylori*. The average age of patients was 61.6 ± 4.13 years, the duration of diabetes — from 2 to 15 years (on average — 9.9 ± 2.5 years), gender composition — 21 men and 99 women. The patients were divided into two groups by simple randomization. In the first group ($n = 60$), the first line eradication therapy was carried out according to Maastricht V recommendations, in the second group ($n = 60$) underwent eradication therapy combined with «Uvinskaya» mineral water. The diagnosis of «chronic gastritis» was histologically verified in all patients. The eradication control was carried out 4 weeks after therapy. Changes in the severity of gastroenterological symptoms in patients were determined by the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire. Statistical processing was carried out with the calculation of average values and standard errors of the average. The differences were considered reliable at $p \leq 0.05$.

Results. The study shows the positive effect of the «Uvinskaya» mineral water inclusion into the *Helicobacter Pylori* eradication treatment complex in patients with type 2 diabetes mellitus: the condition of patients improved, inflammatory changes in the stomach mucosa were reduced and the efficiency of eradication therapy increased.

Conclusion. The amplification of the positive therapeutic effects of drug treatment and drinking balneotherapy provides a significant increase in the efficiency of eradication, improving the clinical course and forecast of chronic gastritis associated with *Helicobacter Pylori* in patients with type 2 diabetes mellitus. It enables to recommend the intake of «Uvinskaya» mineral water as part of eradication therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, natural mineral water.

(For citation: Kazarin D.D., Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V. Response of using «Uvinskaya» natural mineral water in complex eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. Practical medicine. Vol. 20, № 3, P. 123–127)

Эксперты ВОЗ считают сахарный диабет (СД) болезнью цивилизации и относят его к числу важнейших медико-социальных проблем нынешнего века [1]. Общая численность пациентов с СД 2 типа в РФ, состоящих на диспансерном учете на 1.01.2021, составила 4,43 млн человек, или 92,4% от общей численности больных СД [2].

Частота патологии желудка у больных СД выше, чем в общей популяции, при этом гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются у подавляющего большинства пациентов [3]. В патогенезе заболеваний желудка при СД играют роль следующие факторы: угнетение иммунной защиты, оксидативный стресс на фоне расстройств микроциркуляции, разнообразные дисметаболические процессы [4]. Большинство авторов указывает на понижение кислотообразующей функции желудка у больных СД [4, 5]. По современным представлениям в развитии заболеваний органов пищеварения у больных диабетом важную роль играет инфекция *Helicobacter pylori* (НР) [5]. Больные СД 2 типа относятся к группе риска по инфицированию *Helicobacter pylori* в результате нарушений моторно-эвакуаторной, секреторной функций гастродуоденальной зоны, депрессии иммунитета и неудовлетворительной компенсации углеводного обмена [6, 7].

У больных СД терапия, направленная на эрадикацию *Helicobacter pylori*, зачастую оказывается менее эффективной, чем в общей популяции, что объясняется формированием резистентных штаммов, обусловленным частым применением антибиотиков по поводу осложнений основного заболевания. Кроме того, причина низкой эффективности эрадикации НР связана с диабетической ангиопатией

слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [8].

С учетом вышеизложенного возникает необходимость поиска немедикаментозных методов терапии, минимизирующих негативные эффекты, среди которых важное место занимают природные лечебные факторы (ПЛФ). В ряде исследований была констатирована высокая клиническая эффективность ПЛФ при коморбидной патологии, что объясняется синергизмом их лечебных эффектов [8–10]. При этом положительное воздействие ПЛФ проявляется как в отношении патологического процесса в желудке, так и на уровне общеорганизменных регуляторных функций, что обеспечивает существенное улучшение клинико-лабораторных и функциональных показателей при коморбидных заболеваниях [8, 9].

Уникальным составом и доказанной клинической эффективностью в лечении заболеваний ЖКТ обладает минеральная вода (МВ) «Увинская», которая оказывает противовоспалительное и антидистрофическое действие на слизистую оболочку желудка (табл. 1) [11]. Минеральная вода «Увинская» является слабощелочной (рН — 7,8), среднеминерализованной (М — 7,3), сульфатно-натриево-кальциевой минеральной водой со стабильным химическим составом. Глубина залегания скважины — 178 м. К настоящему моменту эффективность применения природной минеральной воды «Увинская» в лечении патологии ЖКТ у взрослых и детей доказана в ряде исследований [12–14], однако влияние данной МВ на течение патологии желудка, в том числе на эффективность эрадикационной терапии, у больных СД 2 типа не исследовано.

Таблица 1. Химический состав питьевой минеральной воды «Увинская» (мг/дм³)
Table 1. Chemical composition of «Uvinskaya» mineral water (mg/dm³)

Катионы	Анионы	Недиссоциированные молекулы
Натрий — 1364,3	Сульфат — 3320	Метакремниевая кислота — 10,0
Кальций — 219	Хлор — 177	Ортоборная кислота — 54,0
Магний — 73	Гидрокарбонат — 116	
Калий — 7,0	Карбонат — 9,0	
Стронций — 3,0	Фторид — 1,90	
Литий — 0,07	Гидрофосфат — 0,11	
Железо — 0,50		
Марганец — 0,045		

Цель исследования — оценить эффективность применения сульфатно-натриево-кальциевой минеральной воды «Увинская» (Удмуртская Республика) при эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического и гастроэнтерологического отделений I Республиканской клинической больницы г. Ижевска. В исследовании принимали участие 120 пациентов из различных районов Удмуртской Республики с СД 2 типа, у которых был диагностирован хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Средний возраст пациентов составил 61,6 (6,04) лет, длительность диабета — от 2 до 15 лет (в среднем — 9,9 (3,71) года), гендерный состав — 21 мужчина и 99 женщин.

Пациенты были разделены на две группы методом простой рандомизации в соответствии с характером терапии. В первой группе (сравнения) (n = 60) проводилась эрадикационная терапия первой линии согласно рекомендациям Маастрихт V: омепразол 20 мг 2 раза/сут. + кларитромицин 0,5 г 2 раза/сут. + амоксициллин 1 г 2 раза/сут. + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза/сут. в течение 14 дней; во второй группе (наблюдения) (n = 60) комплекс лечения представлял собой сочетание медикаментозной терапии по указанной выше схеме с внутренним приемом среднеминерализованной сульфатно-натриево-кальциевой МВ «Увинская», температурой 20–25 °С за 30 мин до приема пищи, по 100 мл в первые 6–7 дней с последующим увеличением объема до 200 мл 3 раза в день в течение 4 недель. Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по основным характеристикам: возраст (p = 0,425), пол (женщины — p = 0,516; мужчины — p = 0,601) социальный статус (пенсионеры — p = 0,574; работающие пенсионеры — p = 0,789; работающие трудоспособного возраста — p = 0,531; неработающие трудоспособного возраста — p = 0,607), средняя длительность диабета (p = 0,139) и ИМТ (p = 0,503).

Всем больным проводилась ФГДС (эндоскоп Olympus, Япония) с биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Определение НР-инфекции проводилось при помощи уреазного теста (тест-система ХЕЛПИЛ планшет, Россия). Контроль эрадикации проводился через 4 недели после

антихеликобактерной терапии способом определения антигена *Helicobacter pylori* в кале пациентов. Изменения выраженности гастроэнтерологических симптомов у пациентов определялись по опроснику Gastrointestinal Symptom Rating Scale, широко используемому в исследованиях, посвященных патологии верхних отделов ЖКТ [15–17]. Опросник GSRS предназначен для оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов и содержит 15 вопросов о наиболее частых гастроэнтерологических симптомах. Ответы на вопросы (от 1 до 7 баллов) пересчитывают в шкалы синдромов: абдоминального болевого (AP), диспептического (IS), синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (RS), синдрома диареи (DS), синдрома обстипации (CS). Версия опросника GSRS на русском языке была предложена в Межнациональном центре исследования качества жизни (г. Санкт-Петербург) [18].

Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлялась с вычислением средних величин и стандартного отклонения при помощи пакета GNUPSPP v.1.5.2. Проверка на нормальность распределения осуществлялась по критерию Колмогорова — Смирнова. Распределение данных не отличалось от нормального. Оценка значимости различий между сравниваемыми параметрами определялась с помощью t-критерия Стьюдента для количественных параметров и критерия χ^2 Пирсона для номинальных шкал. Критический уровень значимости принимался при p ≤ 0,05.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России». Все больные, принимавшие участие в исследовании, дали письменное согласие на обследование и лечение согласно Приказу Минздрава РФ № 173/1 от 25.07.2012 «Об информированном добровольном согласии на медицинскую помощь».

Результаты

В клинической картине по данным опросника GSRS в I и II группах до начала эрадикационной терапии наиболее выражены оказались диспептический синдром (11,7 (4,6) и 11,85 (5,02) баллов соответственно) и рефлюкс-синдром (9,6 (4,19) и 10,35 (3,73) баллов соответственно). Значимых различий между группами до начала терапии выявлено не было.

После проведения комплексного лечения выявлены статистически значимые отличия между

группами по ряду синдромов опросника GSRS. В группе наблюдения эффективность проводимой терапии оказалась выше, чем в группе сравнения. Так, через 30 дней от начала терапии по синдрому абдоминальной боли разница между группами составила 68,86% ($p < 0,001$), по рефлюкс-синдрому — 35,18% ($p < 0,001$), по диспептическому синдрому — 36,12% ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение МВ «Увинская» в комплексной терапии приводит к выраженному улучшению клинической картины у пациентов с хроническим гастритом на фоне СД 2 типа.

По данным гистологического исследования биоптатов у подавляющего большинства пациентов обеих групп, принимавших участие в исследовании, выявлены разнообразные структурные изменения компонентов СОЖ: наличие смешанной инфильтрации СОЖ такими клетками, как лимфоциты, макрофаги, плазмоциты, а также нейтрофилы. Базальная мембрана капилляров выглядела умеренно отечно. В просвете сосудов микроциркуляторного русла наблюдались застой плазмы. Как в дне желудка, так и в антральном отделе у части пациентов обеих групп выявлены признаки атрофии СОЖ в виде истончения слизистой оболочки, склерозирования собственной пластинки слизистой, атрофии желез и повреждения специализированных клеток фундальных и пилорических желез. Также имела место перестройка реакций, характерных для местного иммунитета, что характеризовалось появлением межэпителиальных лимфоцитов и формированием лимфоидных узелков.

После проведения курса терапии воспалительные изменения в СОЖ антрального отдела в группе наблюдения статистически значимо уменьшились на 64,4%, в группе сравнения — на 32,1% ($p = 0,02$). Схожим образом изменилась выраженность воспаления и в СОЖ тела желудка — в группе наблюдения на 71,9%, в группе сравнения на 26,9% ($p = 0,031$).

Таким образом, включение минеральной воды «Увинская» в состав комплексной терапии хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа способствует значительному уменьшению воспалительных изменений в СОЖ благодаря противовоспалительным и репаративным эффектами питьевой минеральной воды.

Результаты эрадикационной терапии оказались успешными как в I, так и в II группе, однако в II группе пациентов с включением в комплекс терапии МВ «Увинская» результат эрадикации *Helicobacter pylori* был статистически значимо выше: 81,6 и 93,3% соответственно, (χ^2 Пирсона = 4,195, $d = 1$, $p = 0,046$). Очевидно, повышение эффективности эрадикации связано с гастропротективным действием используемой МВ, что обусловило неблагоприятные условия в полости желудка для персистенции НР-инфекции [9, 10]. Показано, что при курсовом приеме минеральная вода «Увинская» выступает неспецифическим фактором стимуляции местного иммунитета, достоверно повышая уровень лизоцима в дуоденальном содержимом [19]. Кроме того, известно, что кларитромицин и амоксициллин являются кислоточувствительными антибиотиками, в связи с чем необходима эффективная ингибция секреции соляной кислоты в желудке [20]. Прием минеральной воды «Увинская» обеспечивает снижение кислотности в желудке и дебита свободной

HCl [21], что, по-видимому, обеспечивает синергию с ингибитором протонной помпы.

Обсуждение

Актуальность поиска новых патогенетически обоснованных принципов лечения хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у пациентов на фоне сахарного диабета 2 типа подтверждается увеличением частоты данной патологии в общей популяции. Снижение эффективности эрадикационной терапии и формирующаяся резистентность к лечению антихеликобактерными препаратами у данной категории больных делают актуальным поиск новых схем лечения, обеспечивающих максимальный эффект при минимальных нежелательных явлениях. Одним из таких методов является включение в схемы эрадикации ПЛФ, в частности бальнеотерапии с использованием питьевых минеральных вод. Результаты проведенного нами исследования подтверждают способность природной питьевой минеральной воды оказывать регулирующее и репаративное влияние на гастродуоденальную слизистую оболочку. Воздействие бальнеотерапии повышает резистентность слизистой оболочки, способствует улучшению иммунологических факторов защиты и созданию неблагоприятных условий для персистенции *Helicobacter pylori*. Включение минеральной воды «Увинская» в программу лечения пациентов с сочетанием хронического *Helicobacter pylori* — ассоциированного гастрита и сахарного диабета 2 типа, обеспечило существенную положительную динамику клинических и гистологических симптомов воспалительного процесса СОЖ и повысило эффективность эрадикационной терапии.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном воздействии среднеминерализованной сульфатно-натриево-кальциевой минеральной воды «Увинская» на патогенетические механизмы хронического гастрита (инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*, повреждение эпителиальных структур слизистой оболочки желудка с последующим нарушением регенерации). Суммация и взаимопотенцирование позитивных лечебных эффектов данной минеральной воды и стандартной эрадикационной терапии обеспечили существенное повышение эффективности эрадикации, улучшение морфологической картины гастродуоденальной слизистой, что существенно улучшает клиническое течение и прогноз хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать внутренний прием минеральной воды «Увинская» в сочетании со стандартной антихеликобактерной терапией для включения в программы лечебной и реабилитационно-восстановительной помощи больным *Helicobacter pylori* ассоциированным хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

Казарин Д.Д.

<http://orcid.org/0000-0003-1223-0316>

Шкляев А.Е.

<http://orcid.org/0000-0003-4479-508X>

Горбунов Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-0239-9209>



Литература

1. Бращенко А.В. Особенности клинического течения сахарного диабета 2 типа у больных с неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. канд. мед. наук // Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. — СПб, 2008. — 21 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 1.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24, № 3. — С. 204–221.
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом // Справочник врача общей практики. — 2013. — № 8. — С. 51–59.
4. De Block C.S.E., De Leeuw I.H., Bogers J.J.P.M. et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (1). — P. 82–88.
5. Деревянко О., Никонова Т., Смирнова О. Поражения желудка при сахарном диабете // Врач. — 2012. — № 8. — С. 7–8.
6. Кудабаяева Х.И. Клиничко-экономическая эффективность масляного экстракта из корней девясила в составе эрадикационной терапии хронического гастрита при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис.... канд. мед. наук. — Астана, 2009. — 26 с.
7. Калашников А.И., Чобитько В.Г., Максимова О.В. и др. Факторы риска диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 442–445.
8. Скворцов В.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В // Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 102–106.
9. Кудабаяева Х.И. Особенности колонизации *Helicobacter pylori* при хроническом гастрите у больных сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI в. — время объединять усилия». — М., 2015. — С. 315.
10. Ефименко Н.В., Кайсинова А.С. Санаторно-курортная реабилитация больных с часто рецидивирующими эрозивно-язвенными поражениями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе затухающего обострения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2014. — № 91 (4). — С. 17–21.
11. Горбунов Ю.В., Субботин С.П., Шкляев А.Е. Морфологические аспекты бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» при хроническом атрофическом гастрите и гастродуодените // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 5. — С. 41–44.
12. Аполонская Е.Ю. Применение Увинской сульфатной натриево-кальциевой минеральной воды в лечении детей с хроническим гастродуоденитом: автореф. дис.... канд. мед. наук. — Ижевск, 2004. — 24 с.
13. Горбунов А.Ю. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике и клиничко-патогенетическое обоснование консервативного лечения: автореф. дис.... докт. мед. наук. — Ижевск, 2014. — 44 с.
14. Ямолдинов Р.Н. Питьевая бальнеотерапия билиарной и сочтанной с ней патологии у детей: автореф. дис.... докт. мед. наук. — Пермь, 2003. — 46 с.
15. Редькин А.Н., Чукардин А.В., Брыкалина Ю.В. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 98–100.
16. Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Алексеенко С.А. и др. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 150 (2). — С. 167–173.
17. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* пациентов с СД 2 типа // Journal of Siberian Medical Sciences. — 2021. — № 2. — С. 49–55.
18. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. — М.: Изд-во РАЕН, 2012. — 528 с.
19. Субботин Р.Н. Опыт лечения больных хроническим гастродуоденитом сульфатно-натриево-кальциевой минеральной водой «Увинская» (Удмуртская республика): автореф. дис.... канд. мед. наук. —Ижевск, 2002. — 18 с.
20. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Литвиненко И.Л. и др. Зависит ли эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* от супрессии кислотообразования в желудке? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2012. — № 6. — С. 11–17.
21. Аполонская Е.Ю. Применение Увинской сульфатной натриево-кальциевой минеральной воды в лечении детей с хроническим гастродуоденитом: автореф. дис.... канд. мед. наук. — Ижевск, 2004. — 23 с.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 616-056.3

Р.Р. ГАФУРОВА¹, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА¹, Г.У. МАКАРОВА², М.С. СТАРЦЕВА²¹Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа²Республиканская детская клиническая больница МЗ РБ, г. Уфа

Синдром Стивенса — Джонсона как острая тяжелая аллергическая реакция у ребенка

Контактная информация:**Гафурова Рита Ринатовна** — аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО**Адрес:** 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, **тел.:** +7-937-332-33-32, **e-mail:** rita.gafurova2017@yandex.ru

Синдром Стивенса — Джонсона относится к редким тяжелым остро протекающим системным аллергическим реакциям. Наиболее часто эта реакция индуцирована у детей воздействием патогенных микроорганизмов и приемом лекарственных препаратов, преимущественно протекающая с поражением кожи и слизистых оболочек как минимум двух органов. Несмотря на то, что заболевание в педиатрической практике встречается редко, его актуальность обусловлена не только тем, что у детей с синдромом Стивенса — Джонсона резко возрастает риск развития осложнений и летального исхода, но и тем, что на сегодняшний день нет универсальных регламентирующих алгоритмов и стандартов по ведению таких пациентов. Верификация диагноза основывается на клинических симптомах заболевания и грамотно собранного анамнеза. К сожалению, имеющаяся на сегодняшний день полипрагмазия, а также сложности дифференцировки манифестации симптомов синдрома Стивенса — Джонсона, которые зачастую расцениваются врачами как дебют острого респираторного заболевания, затрудняют интерпретацию индуктора заболевания и приводят к поздней постановке диагноза, что отсрочивает элиминацию аллергена и терапию, влияя в итоге на течение и исход патологии. В статье представлено описание клинического случая у пациента с впервые возникшим синдромом Стивенса — Джонсона в ответ на сочетанное воздействие таких этиологических факторов, как первичная цитомегаловирусная инфекция и прием лекарственного препарата. Ведение пациента проводилось в условиях стационара с проведением дифференциальной диагностики и назначением интенсивной и рациональной терапии, которая привела к благоприятному исходу заболевания.

Ключевые слова: синдром Стивенса — Джонсона, дети, полипрагмазия, многоформная экссудативная эритема.

(Для цитирования: Гафурова Р.Р., Файзуллина Р.М., Макарова Г.У., Старцева М.С. Синдром Стивенса — Джонсона как острая тяжелая аллергическая реакция у ребенка. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 128–132)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-128-132

R.R. GAFUROVA¹, R.M. FAYZULLINA¹, G.U. MAKAROVA², M.S. STARTSEVA²¹Bashkir State Medical University, Ufa²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

Stevens — Johnson syndrome as an acute severe allergic reaction in a child

Contact details:**Gafurova R.R.** — post-graduate student of the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics and Neonatology and Simulation Center**Address:** 3 Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008, **tel.:** +7-937-332-33-32, **e-mail:** rita.gafurova2017@yandex.ru

Stevens — Johnson syndrome is a rare severe acute systemic allergic reaction. Most often, this reaction is induced in children by an exposure to pathogenic microorganisms and intake of medications, mainly occurring with damage to the skin and mucous membranes of at least two organs. Despite the fact that the disease is rare in pediatric practice, its relevance is due not only to the fact that children with Stevens-Johnson syndrome have a sharply increased risk of complications and death, but also to the fact that today there are no universal regulatory algorithms and standards for the management of such patients. The diagnosis verification is based on the clinical symptoms of the disease and a competently collected anamnesis. Unfortunately, the current polypragmasia, as well as the difficulties of differentiating between the symptoms manifested in Stevens-Johnson syndrome, which are often regarded by doctors as the debut of an acute respiratory disease, complicates the interpretation of the disease inducer and leads to a late diagnosis, which in turn delays

the elimination of allergen and therapy, eventually affecting the course and outcome of pathology. The article describes a clinical case in a patient with first-time Stevens — Johnson syndrome in response to the combined effects of such etiological factors as primary cytomegalovirus infection and drug administration. The patient was managed in a hospital setting with differential diagnosis and the appointment of intensive and rational therapy, which led to a favorable outcome of the disease.

Key words: Stevens — Johnson syndrome, children, polypragmasia, erythema exsudativum multiforme.

(For citation: Gafurova R.R., Fayzullina R.M., Makarova G.U., Startseva M.S. Stevens — Johnson syndrome as an acute severe allergic reaction in a child. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 128–132)

Синдром Стивенса — Джонсона (СДС) (Stevens — Johnson Syndrome (SJS)) является клинической разновидностью многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ), представляет собой редкое острое жизнеугрожающее системное заболевание с характерным поражением кожных покровов и отслоением эпидермиса площадью до 10% от поверхности тела с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек как минимум двух органов, нередко приводящее к летальному исходу на фоне выраженных водно-электролитных нарушений, массивной протеинурии и развития сепсиса ввиду потери барьерной функции кожи [1, 2]. Наиболее часто у детей эта реакция индуцирована воздействием патогенных микроорганизмов и/или приемом лекарственных препаратов [3, 4]. В основе патогенеза заболевания лежит клеточно-опосредованная цитотоксическая реакция, приводящая к массивному неконтролируемому апоптозу базальных кератиноцитов и в последствии к отслоению эпидермиса от дермы, а также развитию деструктивных повреждений кожи и слизистых оболочек. В 1993 г. учеными — экспертами в области дерматологии из Канады, Германии, США, Франции и Италии, опираясь на обобщенный опыт, были предложены согласованное определение и классификация редких острых тяжелых аллергических реакций таких, как многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), в основу которых легла сравнительная характеристика патологий по таким дифференциально-диагностическим критериям, как размер площади отслоения эпидермиса в процентном соотношении к общей поверхности тела пациента и характер морфологических атипичных мишеневидных элементов сыпи [8]. Согласно принятой консенсусом классификации выделяют три клинических варианта течения патологии:

– синдром Стивенса — Джонсона («малая форма ТЭН»), для которой характерно не более 10% поражения поверхности тел в виде отслойки эпидермиса (эксфолиации);

– переходная (промежуточная) форма ССД — ТЭН (от англ. overlap SJS/TEN) с характерной площадью отслойки эпидермиса от 10 до 30% поверхности тела;

– токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), характерна массивная отслойка эпидермиса более 30% поверхности тела.

В Международном классификаторе болезней (МКБ-10) ССД и ТЭН объединены в рубрике «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L50–L54) под единым названием «эритема многоформная» под шифрами L51.1 — синдром Стивенса — Джонсона и L51.2 — токсический эпидермальный некролиз [5]. ССД относится к редкой патологии, частота встре-

чаемости которой по разным эпидемиологическим данным составляет от 0,4–1,2 до 6,0 случаев на 1 млн населения в год. Может встречаться в разном возрастном периоде пациента, но риск ее формирования резко возрастает в категории людей старше 40 лет, а также при наличии у них сопутствующей патологии (системная красная волчанка, ВИЧ/СПИД, злокачественные новообразования, туберкулез и др.). Что касается детей, то заболевание чаще встречается до пятилетнего возраста в зимний и ранний весенний период на фоне роста вирусной и бактериальной инфекции, что приводит к использованию различных медикаментозных средств и в свою очередь повышает риск развития ССД на фоне лекарственной аллергии, описаны случаи повторных (рецидивирующих) эпизодов патологии у детей. Имеются литературные данные об отсутствии гендерных различий в возникновении ССД у детей, показатели среди взрослых пациентов противоречивы. Летальность от ССД от 5 до 7,5%, в отличие от ТЭН, где показатель составляет 25–35% и может достигать 50%. Показатели летальности среди детей ниже, чем у взрослых пациентов. Заболевание при типичном течении манифестирует остро с признаков поражения верхних дыхательных путей в сочетании со стойкой фебрильной лихорадкой и выраженными проявлениями интоксикации (артралгия, миалгия и др.). Поражение кожи происходит стремительно, внезапно и волнообразно, в виде множественных полиморфных высыпаний, сопровождающихся выраженным чувством жжения / зуда. Сыпь чаще всего имеет распространенный характер, но возможно ограниченное течение с поражением одной или нескольких областей тела. Типичным и важным диагностическим признаком при поражении кожи пациентов с ССД является наличие участков поражения, напоминающих мишень (центральная зона представлена пузырьками, геморрагиями, некрозом или пузырьком, заполненным серозным или геморрагическим содержимым; периферическая зона — пятнистой эритемой). Сформировавшиеся пузыри быстро и легко вскрываются ввиду отслоения эпидермиса (положительный симптом Никольского), образуя обширные болезненные эрозии, что приводит к утрате барьерной функции кожи и тем самым повышает риск развития бактериального инфицирования. Площадь отслоения эпидермиса при ССД не превышает 10% поверхности тела. Помимо поражения кожи у пациентов с ССД отмечается поражение слизистых оболочек (полость рта, глаз, мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта) [6].

Клиническое наблюдение

Пациентка И., возраст 2 года, поступает по самообращению в Республиканскую детскую клиниче-

скую больницу (РДКБ) г. Уфы с жалобами на высыпания кожи, сопровождающиеся незначительным жжением и зудом, отечность и гиперемию век, слезотечение, светобоязнь, корочки и трещины на красной кайме губ и слизистой оболочки ротовой полости, повышение температуры тела до 37,4 °С, редкий кашель, слабость и вялость. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро 6 дней назад, когда повысилась температура тела до 38° С, появилась боль в горле. Амбулаторно получала без рекомендаций педиатра жаропонижающий препарат — сироп ибупрофена с новым вкусом в разрешенной возрастной дозировке. На фоне приема препарата состояние ребенка ухудшилось, на 2 день заболевания повысилась температура тела до 38,5° С, появилась осиплость голоса, отечность век с гнойным отделяемым, заложенность носа, единичные мелкоочечные высыпания на коже ягодичной области и спины. Ребенок осмотрен врачом-педиатром по месту жительства, назначена терапия: суспензия амоксициллина + клавулановая кислота внутрь, цетиризин, ренгалин, спрей бензидамина, глазные капли хлорамфеникола, сироп ибупрофена, однако на 3 день на фоне проводимой терапии отмечается отрицательная динамика состояния ребенка: нарастает лихорадка до 40°, что требовало регулярного применения антипиретиков, сыпь приобрела распространенный характер, элементы сыпи стали ярче и крупнее, отмечается поражение слизистой оболочки полости рта в виде пузырей и эрозий, покрытые желто-серым налетом, которое сопровождается болью, дискомфортом при глотании, затруднением артикуляции, однократная рвота. Учитывая ухудшение состояния, ребенок госпитализирован в районную больницу по месту жительства, где позже был выставлен диагноз: острое респираторное заболевание верхних дыхательных путей. Ребенок получал терапию: азитромицин, преднизолон, ингаляционную терапию с раствором 0,9% натрия хлорида и будесонида, панкреатин, неосмектин, хлоропирамин, анальгин, дротаверин, проводилась обработка слизистой оболочек глаз и ротовой полости раствором хлоргексидина. На 6 день заболевания, учитывая отсутствие положительной динамики и специализированного аллергологического отделения в районной больнице, ребенок доставлен в приемное отделение РДКБ г. Уфа, откуда был госпитализирован в отделение анестезиологии-реанимации № 1 (ОАР № 1). Из анамнеза жизни известно, что ребенок

рожден от нормально протекавшей беременности, ранее развивался по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Состояние на момент госпитализации тяжелое, обусловлено интоксикацией и выраженными кожными проявлениями с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек ротовой полости и глаз. Температура тела 37,4° С. Ребенок в сознании, беспокоен, учитывая наличие воспалительного процесса ротовой полости, питание ребенка затруднено. Полный осмотр ротовой полости затруднен, губы сухие, потрескавшиеся, слизистая губ, мягкого и твердого нёба, внутренней поверхности щек отечна и гиперемирована, на красной кайме губ отмечается наличие толстых буро-коричневых геморрагических корок, которые при снятии легко кровоточат и травмируются. Веки отечные, выраженная инъекция сосудов, конъюнктивита гиперемирована с гнойным отделяемым, отмечается слезотечение и светобоязнь. Носовое дыхание значительно затруднено, слизистая гиперемирована. Кожные покровы бледные, сухие, на всей поверхности отмечается наличие ограниченных плоских мишеневидной формы элементов — папул розового-красного цвета с цианотичным наружным контуром, в центре которых отмечается наличие пузырьков диаметром от 0,1 до 1,3 см с серозным содержимым, местами склонных к слиянию, на промежности с участками шелушения (рис. 1). Симптом Никольского отрицательный. Клинический анализ крови: гемоглобин 107 г/л, эритроциты 4,09 x 10¹²/л, лейкоциты 23,64 x 10⁹/л. Биохимический анализ крови общий белок 47 г/л, глюкоза 9,64 г/ммоль. Учитывая поражение слизистой оболочки полости рта, которое сопровождалось болью и дискомфортом при глотании, рекомендовано использование смеси «Фрисопеп» 240 мл каждые 2 ч с перерывами на ночное время с 6:00). Назначена комплексная терапия: замена антибактериального препарата на цефатоксим, противовирусная терапия: раствор интерферона альфа-2b; проведена коррекция дозы пульс-терапии системных глюкокортикостероидов (дексаметазон 4 мг 2 раза/день (в перерасчете на преднизолон) и антигистаминных препаратов (хлоропирамин 2% 0,2 мл 2 раза/день), с целью снижения интоксикационного синдрома назначена инфузионная терапия с применением глюкозо-солевых растворов, коррекция гипопроteinемии раствором альбумина 10% в/в. С целью улучшения эпителизации рекомендована местная обработка слизистой полости рта и губ водным рас-



Рисунок 1 Пациентка И., 2 года. Поражение слизистой глаз, красной каймы губ и кожных покровов
Figure 1. Patient I., 2 y. o. Lesions of eye mucosa, vermillion zone and skin



твором хлоргексидина биглюконата 0,02% и облепиховым маслом, в связи с отечностью, гиперемией век, с гнойным отделяемым назначены капли хлорофеникола; мазь бетаметазон 0,1% на кожу в область промежностей 1 раз в день методом штриха. На основании основных диагностических симптомов: жалоб, анамнеза заболевания, характерной клинической картины (наличие плоских атипичных мишеневидных элементов), на 6 день с момента начала патологии был выставлен предварительный диагноз: основной: синдром Стивенса — Джонсона («малая форма» ТЭН — L51.1). Сопутствующий: острое респираторное заболевание средней степени тяжести. Верификация основного диагноза, план обследования и терапия ребенка с ССД проведены на основании профессиональных руководств. На 7 день заболевания ребенок продолжает получать лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. При осмотре состояние стабильное, тяжелое. Ребенок в сознании, реакция на осмотр адекватная. Полный осмотр состояния ротовой полости затруднена, слизистая гиперемирована, на красной кайме губ отмечается наличие геморрагических корок и микротрещин. Веки отечны, конъюнктив гиперемирована. Кожные покровы бледные, сухие, с участками шелушения, на всей поверхности отмечается наличие ограниченных плоских атипичных мишеневидной формы элементов, новые высыпания единичны, симптом Никольского отрицательный. Отмечается увеличение размеров и сливание старых элементов. Ребенку проведен клинический анализ крови: отмечается нарастание лейкоцитоза. Данные иммунограммы: явление остро воспалительного процесса (IgA — 0,7 г/л, IgM — 2,7 г/л, IgG — 4,4 г/л, ЦИК более 88 у. е.). СРБ более 164 мг/л, АСЛО 35 МЕ/л, активность комплемента по 100% гемолизу 1:32, НСТ 0,5. ПКТ 0,41 нг/мл, общий IgA — 45 МЕ/Мдл. Ребенок проконсультирован офтальмологом, выявлена фоновая ангиопатия сетчатки обоих глаз, рекомендована обработка и промывание 0,9% раствором NaCl, продолжить использование капель 0,25 хлорамфеникола. На 8 день заболевания на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: прекратилось высыпание новых элементов, кожные покровы бледной окраски, на всей поверхности отмечается наличие ограниченных полиморфных мишеневидных элементов — папул розового-красного цвета местами склонных к слиянию, на лице и в области промежности отмечается регрессия кожных высыпаний (стали бледнее, местами в виде остаточной бурой пигментации). Отмечается очищение кожи красной каймы губ, слизистая оболочка полости рта гиперемирована с наличием эрозий. Веки не отечные, конъюнктив глаз умеренно гиперемирована, чистая. Температура тела 36,9° С. Был проведен активный поиск инфекционных индукторов ССД (антитела класса IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ)) при серологическом исследовании сыворотки крови пациентки методом ИФА на определение антител к ЦМВ), были получены результаты: антитела класса IgG не обнаружены, IgM превышали диагностический титр в 3,12 раз, что позволило нам считать, что у ребенка с клиническими проявлениями ССД имеется активная первичная ЦМВ-инфекция, что не исключает, в свою очередь, триггера формирования острой тяжелой аллергической реакции. При бактериологическом исследовании слизистой носа и зева выделены грибковый вид дрожжей — *Candida parapsilosis*. Динамический

контроль СРБ выявил снижение показателя с 100 до 14 мг/л. Консультация инфекциониста: ЦМВ инфекция первичная, подострый период. На 12 день с начала заболевания пациентка переведена в аллергологическое отделение РДКБ г. Уфы, где продолжила получать терапию, которая включала в себя организацию режима пребывания в стационаре, питание с соблюдением гипоаллергенной диеты с использованием смеси на основе гидролизата белка, а также жидкой пищи, инфузионную, гормональную, антибактериальную, симптоматическую и местную терапию. Объективно на фоне лечения отмечается положительная динамика. Кожные покровы бледно-розовой окраски, новых элементов высыпаний нет, отмечается регресс элементов сыпи, местами в виде остаточной бурой пигментации. Слизистая оболочка полости рта с признаками эпителизации, наличие сероватого налета. Веки не отечные, конъюнктив глаз умеренно гиперемирована. Температура тела 36,6° С. Отмечается положительная динамика гематологической картины: снижение лейкоцитоза (лейкоциты 21,94 x 10⁹/л), признаков анемии (гемоглобин 120 г/л, эритроциты 4,71 x 10¹²/л). В общем анализе мочи и биохимическом анализе крови патологии не выявлено. Отмечается положительная динамика иммунологических показателей: IgA — 1,13 г/л, IgM — 2,5 г/л, IgG — 7,2 г/л, ЦИК более 40 у. е. СРБ более 14,4 мг/л. На 19 день заболевания ребенок повторно осмотрен специалистами, проведена коррекция терапии (отменена антибактериальная терапия, назначены противогрибковые препараты — флуконазол 50 мг 1 раз/сут., местная обработка пораженных участков полости рта раствором клотримазола, снижены дозы глюкокортикостероидов с последующей их отменой). На фоне проводимой терапии отмечается выраженная положительная динамика в виде полного угасания элементов сыпи, очищения слизистая оболочка полости рта и конъюнктивы. На 22 день заболевания ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой с рекомендациями исключения всех возможных провоцирующих факторов рецидива ССД, а также продолжением местной терапии. При проведении контроля показателей крови и мочи патологии не выявлено.

Выводы

Приведенный нами клинический случай демонстрирует типичный вариант манифестации ССД у ребенка с клинической симптоматикой острого респираторного заболевания верхних дыхательных путей. Индукторами развития патологии в данном случае, вероятнее всего, выступили инфекционный агент (цитомегаловирус) и прием лекарственных препаратов, запустившие тем самым каскад иммунопатологических реакций. Хотелось бы отметить наличие полипрагмазии в лекарственной терапии пациента (одновременный прием антибактериального, жаропонижающих, ферментных препаратов и др.) на момент развития ССД, что, в свою очередь, затрудняет идентификацию индуктора заболевания, так как любое используемое лекарственное средство может инициировать аллергическую реакцию. Патология началась остро с повышения температуры тела, на ее фоне ребенок неоднократно и систематически получал нестероидный противовоспалительный препарат, который за счет своей кумуляции, а также превышения суточной терапевтической дозы мог привести к развитию токсико-аллергической реакции. Необходимо отметить, что

верификация клинического диагноза была проведена ребенку поздно, на 6-й день от начала заболевания, что повлияло на тяжесть его течения и потребовало увеличения дозы стартовой терапии ГКС. ССД является актуальной проблемой в практике педиатра, учитывая тяжелое течение и риск развития неблагоприятных исходов заболевания. Клиническая симптоматика манифестации ССД часто протекает под маской острого респираторного заболевания верхних дыхательных путей. Правильно собранный анамнез патологии, знания особенностей ее течения и клинической картины с характерным поражением кожи и слизистых оболочек, а также наличие связи с использованием лекарственных препаратов дают возможность вовремя заподозрить ССД, назначить терапию и тем самым минимизировать риски развития неблагоприятного течения заболевания. Учитывая тот факт, что индуктором развития токсико-аллергического поражения органов и тканей организма у детей является не только лекарственные препараты, но и инфекционные агенты, важно проводить их поиск с применением серологических и молекулярно-генетических методов диагностики в острый период болезни и в динамике с целью предупреждения рецидивов заболевания. Превышающий диагностический титр антител IgM у

нашей пациентки в разгар заболевания и динамическое их снижение не исключают доказательную значимость данного инфекционного агента в развитии ССД.

Литература

1. Лепехова А.А., Алленова А.С., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Канарейкина Е.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза на основании данных литературы // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2019. — Т. 74, № 37. — С. 157–166.
2. Singh S., Jakati S., Shanbhag S.S., Elhusseiny A.M., Djalilian A.R., Basu S. Lid margin keratinization in Stevens — Johnson syndrome: Review of pathophysiology and histopathology // Ocul Surf. — 2021. — Vol. 21. — P. 299–305.
3. Крюгер Е.А., Рымаренко Н.В., Бобрышева А.В. Синдром Стивенса — Джонсона у детей — взгляд на проблему // Таврический медико-биологический вестник. — 2020. — Т. 23, № 3. — С. 78–85.
4. Барденикова С.И., Пеньковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса — Джонсона — иммунная катастрофа // РМЖ. Мать и дитя. — 2019. — Т. 2, № 1. — С. 66–72.
5. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией. — 2015. — 25 с. — URL: <https://dgb.cherepovets.ru/wp-content/uploads/2017/04/МЭЭ-токсикодермия.pdf>
6. Grünwald P., Mockenhaupt M., Panzer R., Emmert S. Erythema multiforme, Stevens — Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis — diagnosis and treatment // J Dtsch Dermatol Ges. — Vol. 18 (6). — P. 547–553.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ПОЧЕМУ НЕ НАДО БОЯТЬСЯ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ВИТАМИНА D?



Эндокринолог Наталья Либеранская объяснила, почему не стоит бояться передозировки витамина D. Вместе с ростом популярности витамина D выросло и число страхов, касающихся его возможной передозировки. В особенности это касается возможного риска гиперкальциемии.

«Симптомы передозировки встречаются крайне редко. По данным исследований, передозировку можно ожидать при уровнях 25 ОН витамина D3 более 500–750 нмоль/л! Таких цифр нашими обычными дозами витамина в 5000 МЕ не достичь», — говорит эксперт. Передозировка возможна только в случае приема дозы в 400 тыс. МЕ и более. Поэтому страхи и опасения в

большинстве случаев значительно преувеличены.

На самом деле гораздо актуальнее противоположная проблема — как компенсировать дефицит витамина D, от которого страдает большая часть населения. Тем более, что основная часть биодобавок витамина D содержит его неактивную форму — холекальциферол. И прежде, чем стать активным, витамину предстоит пройти огромный путь. И большая его часть просто не усваивается. Однако все это не означает, что можно принимать витамин D бесконтрольно и назначать его себе самостоятельно. Особенно высокие дозы. Перед началом приема нужно сдать анализ на 25 ОН D.

Также не будет лишним анализ на паратгормон и уровень ионизированного кальция в крови. При высоком уровне первого и пониженном уровне второго — 100% дефицит витамина D.

Источник: <https://www.medikforum.ru>



УДК 578.834.11:616.711-002

Э.Р. САГИТОВА, О.Н. КРАВЦОВА

Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Оренбург

Коронавирус — триггер анкилозирующего спондилита?

Контактная информация:

Сагитова Эльвира Рафкатовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, **тел.:** +7-912-354-53-81, **e-mail:** sagel.8181@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция — достаточно коварное заболевание, поражающее различные органы и системы, в том числе и опорно-двигательный аппарат. Интерес ученых и врачей притягивает состояние пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и соприкоснувшихся с новыми симптомами. В процессе развития пандемии было выявлено большое количество медицинских проблем, затрагивающих взаимоотношения вирусной инфекции и иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты, псориатический и подагрический артриты, системные заболевания соединительной ткани. В статье описан клинический случай анкилозирующего спондилита, развившегося после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентки 59 лет. Инфекция оказывается провоцирующим механизмом для эволюции иммуновоспалительных заболеваний суставов, к числу которых можно отнести болезнь Бехтерева.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2, полимеразная цепная реакция, остеоартит, сакроилиит

(Для цитирования: Сагитова Э.Р., Кравцова О.Н. Коронавирус — триггер анкилозирующего спондилита? Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 133–135)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-133-135

E.R. SAGITOVA, O.N. KRAVCOVA

Orenburg State Medical University, Orenburg

Coronavirus is a trigger for ankylosing spondylitis?

Contact details:

Sagitova E.R. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy

Address: 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000, **tel.:** +7-912-354-53-81, **e-mail:** sagel.8181@mail.ru

SARS-CoV-2 is a rather insidious disease that affects various organs and systems, including the musculoskeletal system. The interest of scientists and doctors is attracted by the condition of patients who have had a coronavirus infection and faced new symptoms. During the pandemic, many medical problems were revealed, which are associated with the relations between the viral infection and immune-inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, sero-negative spondylarthritis, psoriatic and gouty arthritis, systemic diseases of connective tissues. The article describes a clinical case of ankylosing spondylitis that developed after a coronavirus infection in a 59-year-old patient. The infection turns out to be a provoking mechanism for the evolution of immune-inflammatory diseases of the joints, which include Bechterew's disease.

Key words: ankylosing spondylitis, coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2, polymerase chain reaction, osteoarthritis, sacroiliitis.

(For citation: Sagitova E.R., Kravcova O.N. Coronavirus is a trigger for ankylosing spondylitis? Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 133–135)



Спондилоартропатии — это ассоциация заболеваний суставов воспалительной природы со сходными проявлениями: асимметричный периферический артрит, дактилит, теносиновит, энтезит и аутоиммунные артриты, связанные с антигеном HLA-B27 [1]. Анкилозирующий спондилит (АС) является одним из возможных вариантов развития аутоиммунных заболеваний суставов, ассоциированных с лейкоцитарным антигеном человека B27 (HLA-B27). Он являет собой системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета, сочетающееся с поражением илеосакральных сочленений и/или позвоночника, а также вовлечением энтезисов и периферических суставов [2, 3]. Однако данных о том, что коронавирусная инфекция COVID-19 вызывает развитие или ухудшает течение анкилозирующего спондилита, крайне мало [4].

Различные бактериальные и вирусные инфекции могут давать осложнения на суставы и COVID-19 не стал исключением. Кроме социального значения пандемия стала актуальна также для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Коронавирусная инфекция чаще начинается со слабости, недомогания, подъема температуры, кашля. Некоторые больные отмечают боли и ломоту в мышцах и суставах [5, 6]. Даже в случае выздоровления после COVID-19 сохраняется опасность поражения различных органов и систем. Ученые нашли объяснение болям в суставах и мышцах, на которые жалуются некоторые пациенты с коронавирусом — инфекция вызывает аутоиммунную реакцию, которая запускает развитие ревматоидного артрита, а также других постковидных скелетно-мышечных симптомов [7]. Кроме того, в литературе встречаются данные о повреждении суставов при COVID-19 по типу реактивного артрита [8–10]. Остается актуальным вопрос отдаленных последствий COVID-19 в формате развития различных болезней, в том числе ревматических заболеваний.

Клинический случай

Пациентка К., 59 лет, обратилась за консультативной помощью на кафедру поликлинической терапии Оренбургского государственного медицинского университета с жалобами на боли и ограничение движений в грудном и поясничном отделах позвоночника, скованность по утрам более 30 мин в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, боли в тазобедренных суставах с иррадиацией в паховую область, болезненность в межфаланговых суставах, похудание.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 50-летнего возраста, когда впервые появились боли в тазобедренных (больше справа) и межфаланговых суставах 3 и 4 пальцев слева, утренняя скованность не более 30 мин. Была обследована ревматологом.

В общем анализе крови: повышение СОЭ до 20 мм/ч, СРБ (-), РФ (-), на рентгенограмме тазобедренных суставов артроз I степени. Объективно: ограничения движения в суставах нет, определяются узелки Гебердена. Был выставлен диагноз: остеоартроз, полиостеоартроз, узелковый тип, с преимущественным поражением тазобедренных суставов I степени, ФНС 1. Пациентка получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): Мелоксикам 7,5 мг 2 раза/день, Терафлекс по 1 капсуле 3 раза/день в течение 3 недель, за-

тем 2 раза/день в течение 6 месяцев, омега-3 20 мг/сут., мази с НПВП (диклофенак). Находилась под наблюдением терапевта поликлиники, курсами получала терапию НПВП и физиотерапевтическое лечение.

В августе (13.08.2021) пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры до 38,5 °С, першение в горле, заложенность носа, боль в области почек и в животе, резкую слабость, полную потерю аппетита в течение 5 дней. Для исключения коронавирусной инфекции был взят назофарингеальный мазок методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результат которого на SARS-CoV-2 оказался положительным. Контакт с подтвержденным случаем COVID-19 пациентка не имела.

Обследуемой провели компьютерную томографию органов грудной клетки (27.08.2021), заключение: двухсторонняя вирусная пневмония. КТ-2 (объем поражения легких до 27% — справа, слева — до 42%). Был выставлен диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Больная была госпитализирована в стационар, где получала терапию согласно клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции и в дальнейшем выписана в удовлетворительном состоянии.

Спустя 2 недели после выписки пациентка отметила появление болей в суставах с новой силой. Уже в начале октября присоединились следующие жалобы: боли в покое и при пальпации грудного отдела позвоночника, которые пациентка связывала с перенесенной коронавирусной инфекцией, выраженные боли в правом тазобедренном суставе, чувство тяжести и ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В таком состоянии пациентка обратилась за консультацией на кафедру поликлинической терапии.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Женщина нормостенического телосложения (рост 157 см, вес 62 кг). Температура тела 37 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, при перкуссии — легочный звук. Частота дыхательных движений: 18 в минуту. Границы сердца в пределах нормы. При аускультации: тоны ясные, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений: 70 уд/мин. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. на обеих руках. Язык влажный, слегка обложен белым налетом у корня. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный. Поясничная область визуально не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме. При пальпации остистых отростков в грудном и поясничном отделах позвоночника отмечается болезненность. Выявляется ограничение отведения тазобедренных суставов, болезненность при надавливании в области гребня подвздошной кости справа. На II–III пальцах обеих кистей определяются узелки Гебердена, при пальпации безболезненные.

Ротация в шейном отделе позвоночника: 75° в обе стороны (N > 70°), расстояние козелок-стена — 12 см (N < 15 см), экскурсия грудной клетки — 5 см (N > 4 см), модифицированный тест Шобера — 5 см (N > 4 см), боковые наклоны в поясничном отделе справа — 6 см, слева — 8 см (N > 10 см), расстояние между лодыжками — 70 см (N > 100 см).

По данным метрологического индекса BASMI у пациентки выявлены: умеренное нарушение функции тазобедренных суставов (межлодыжечное расстояние 70 см) и подвижности позвоночника (боковое сгибание в поясничном отделе 6 и 8 см).

Оценка общей активности заболевания проводилась с помощью Индексов BASDAI = 4,8, ASDAS-CPB = 3,5, выявлена высокая активность. Оценка степени функциональных нарушений с помощью индекса BASFI = 2,9 (выраженные нарушения при индексе ≥ 4).

Лабораторные показатели: СОЭ (скорость оседания эритроцитов) — 53 мм/ч, СРБ (С-реактивный белок) — 12 мг/л, РФ (ревматоидный фактор) — отрицательный, HLA-B27 определяется. Результаты анализа на антитела класса IgGk *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* — отрицательные.

Инструментальная диагностика

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 72 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография грудного отдела позвоночника: на спондилограммах грудного отдела позвоночника в двух проекциях: ось не отклонена, кифоз не изменен. Обызвествление продольной связки по спондилезному типу. Костные разрастания тел позвонков по смешанному типу. Заключение: спондилез.

Рентгенография крестцово-подвздошных сочленений: в косых проекциях межпозвоночные суставы прослеживаются. Илеосакральное сочленение справа сужено в дистальном отделе, суставные площадки уплотнены. Заключение: признаки сакроилиита справа.

Рентгенография правого тазобедренного сустава: умеренно смещена высота суставной щели, субхондральный склероз крыши вертлужной впадины. Артроз I степени.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов: картина двустороннего остеоартроза II степени. Двусторонний синовит. Двусторонний сакроилиит 2 стадии.

Принимая во внимание жалобы пациентки на выраженные боли в правом тазобедренном суставе, чувство тяжести и ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность по утрам более 30 мин в этом же отделе позвоночника; двусторонний сакроилиит 2 стадии согласно МРТ и рентгенографическому исследованию; умеренное нарушение функции тазобедренных суставов (межлодыжечное расстояние 70 см) и подвижность позвоночника (боковое сгибание в поясничном отделе 6 и 8 см); высокую активность заболевания согласно индексам BASDAI и ASDAS-CPB, а также наличие HLA-B27, был выставлен диагноз: анкилозирующий спондилит (АС), ранняя стадия, высокая активность (BASDAI — 4,8; ASDAS С-РБ — 3,5), с внеаксиальными проявлениями (двусторонний коксит), HLA В-27 позитивный. Нарушение функции тазобедренных суставов (межлодыжечное расстояние 70 см). ФК II. Генерализованный остеоартроз с вовлечением тазобедренных и межфаланговых суставов кистей. R II. ФНС I.

С учетом того, что у больной есть периферический артрит, было назначено лечение: сульфасалазин

2 г/сут., метилпреднизолон 4 мг/сут., омега-3 20 мг/сут., напроксен 500 мг 2 раза/сут. Все препараты переносились хорошо, побочных реакций выявлено не было. Больная отмечает уменьшение болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в тазобедренных суставах. Температура тела не повышалась. Определяется снижение индекса активности BASDAI с 4,8 до 3,0, ASDAS СРБ — с 3,5 до 2,8.

В связи со снижением активности заболевания и улучшением самочувствия больной через 3 месяца от начала приема был отменен метилпреднизолон. Остальные препараты рекомендованы в прежних дозировках. Каждые три месяца пациентке необходимо контролировать ОАК (общий анализ крови), ОАМ (общий анализ мочи) и БАК (биохимический анализ крови) (АЛТ, АСТ, креатинин, СРБ). Регулярно заниматься лечебной физкультурой, наблюдаться у ревматолога.

Выводы

Вирус COVID-19 может демаскировать ранее не диагностированную ревматическую патологию или провоцировать развитие заболевания. Необходимо детально обследовать пациентов с суставным синдромом, перенесших коронавирусную инфекцию, и своевременно направлять на консультацию к узкому специалисту. Лишь дальнейшие наблюдения установят, трактовать ли заболевание COVID-19 как пусковой фактор в развитии аутоиммунных заболеваний.

Сагитова Э.Р.

<https://orcid.org/0000-0001-6492-0824>

Кравцова О.Н.

<https://orcid.org/0000-0001-8114-7159>

Литература

1. Ахунова Р.Р., Ахунова Г.Р. Анкилозирующий спондилит: описание клинического случая с позиции международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Клиницист. — 2019. — № 13 (3-4). — С. 67-73. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-67-73
2. Румянцев Д.Г., Подряднова М.В., Румянцев О.А. и др. Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии // Научно-практическая ревматология. — 2020. — № 58 (2). — С. 233-237. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-233-237
3. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // Научно-практическая ревматология. — 2020. — № 58 (3). — С. 245-261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
4. Румянцев Д.Г., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. — 2021. — № 93 (5). — С. 609-612. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200793
5. Кравцова О.Н., Багирова Г.Г. Многоликий коронавирус // Врач. — 2021. — № 32 (5). — С. 5-11. DOI: 10.29296/25877305-2021-05-01
6. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко // Медицинский совет. — 2020. — № 8. — С. 135-143. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-135-143
7. Белов Б.С., Лила А.М. COVID-19 и ревматология: год спустя // Научно-практическая ревматология. — 2021. — № 59 (1). — С. 31-36. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-31-36
8. Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T. et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection // RMD Open. — 2020. — Vol. 6. — P. e001350. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001350
9. Elif M. Saricaoglu, Imran Hasanoglu, Rahmet Guner The first reactive arthritis case associated with COVID-19 // Journal of Medical Virology. — 2021. — Vol. 93. — P. 192-193. DOI: 10.1002/jmv.26296
10. Danssaert Z., Raum G., Hentasilpa S. Reactive Arthritis in a 37-Year-Old Female with SARS-CoV2 Infection // Cureus Journal of Medical Science. — 2020. — Vol. 12 (8). — P. e9698. DOI: 10.7759/cureus.9698

УДК 578.834.11:618.2

И.В. САХАУТДИНОВА, Р.И. ГРОМЕНКО

Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной в третьем триместре с тотальным поражением легких

Контактная информация:**Громенко Регина Ильдаровна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1**Адрес:** 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.:** +7-917-435-38-21, **e-mail:** reginagromenko@mail.ru

Как известно, беременность осложняет течение вирусной инфекции ввиду своих физиологических изменений. В данной публикации представлен клинический случай течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) у беременной в третьем триместре с тотальным поражением легких (96% поражения по данным КТ). Инфицирование НКИ произошло на сроке 33 недели беременности, в связи с тяжелым состоянием пациентки проведено оперативное родоразрешение. В данном случае наблюдались осложнения со стороны сердечно-легочной системы, нетипичные изменения лабораторных показателей. Послеродовый период протекал на фоне легочных осложнений обратимого характера (от двусторонней интерстициальной пневмонии с большой площадью поражения до развития пневмоторакса, пневмомедиастинума, эмфиземы, легочных булл). Благодаря своевременно оказанной медицинской помощи специалистами инфекционного госпиталя клинически случай завершился благополучно как для матери, так и для плода.

Ключевые слова: беременность, тотальное поражение легких, новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония, осложнения беременности.

(Для цитирования: Сахмутдинова И.В., Громенко Р.И. Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной в третьем триместре с тотальным поражением легких. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 3, С. 136–139)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-136-139

I.V. SAKHAUTDINOVA, R.I. GROMENKO

Bashkir State Medical University, Ufa

Features of clinical course of new coronavirus COVID-19 infection in the third trimester pregnant woman with total lung damage

Contact details:**Gromenko R.I.** — Assistant Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1**Address:** 3 Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008, **tel.:** +7-917-435-38-21, **e-mail:** reginagromenko@mail.ru

Pregnancy is known to complicate the course of viral infection due to its physiological changes. This publication presents a clinical case of a new coronavirus infection (NCI) in a third-trimester pregnant woman with total lung damage (96% of lesion in accordance of KT data). NCI infection occurred at 33 weeks of gestation, and surgical delivery was performed due to the severe condition of the patient. In this case there were complications of the cardiopulmonary system and atypical changes in the laboratory parameters. Postpartum period was accompanied by pulmonary complications of reversible nature (from bilateral interstitial pneumonia with a large lesion area to the development of pneumothorax, pneumomediastinum, emphysema, pulmonary bullae). Thanks to the timely medical care provided by the specialists of the Infectious Diseases Hospital, the case clinically ended safely for both mother and fetus.

Key words: pregnancy, total lung injury, new coronavirus COVID-19 infection, pneumonia, pregnancy complications.

(For citation: Sakhautdinova I.V., Gromenko R.I. Features of clinical course of new coronavirus COVID-19 infection in the third trimester pregnant woman with total lung damage. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 136-139)

Беременность — это физиологическое состояние, характеризующееся предрасположенностью к респираторным вирусным инфекциям [1]. Анализ когортных исследований, посвященных особенностям клинического течения COVID-19, показал, что беременные пациентки имеют легкое течение заболевания в 80% случаев, тяжелое — в 15% случаев и критическое — в 5% случаев, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, приближается к популяционным показателям [2, 3]. Первично инфекция проявляется легочным поражением, может сопровождаться острым респираторным синдромом [6]. В ряде публикаций описаны случаи материнской смертности, связанные с полиорганной недостаточностью, развившейся на фоне НКИ [5]. Не существует конкретных лабораторных маркеров развития вероятной сосудистой катастрофы, однако в настоящее время известна прямая связь между явлением лимфоцитопении, повышением Д-димера и тяжестью состояния пациента с COVID-19 [7, 8]. С начала пандемии COVID-19 были достигнуты стремительные успехи в клиническом прогнозировании и понимании течения инфекции SARS-CoV-2 у беременных женщин и их младенцев, но еще многое предстоит узнать.

Цель исследования — анализ наблюдения стремительного течения пневмонии, вызванной COVID-19, у беременной с тотальным поражением легких.

Клиническое наблюдение

В специализированное наблюдательное отделение инфекционного госпиталя поступила больная на сроке 33,3 недели беременности К., 33 лет, с жалобами на сухой кашель, повышение температуры до 38,7 °С, слабость.

Анамнез. Семейный анамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные инфекции, детские инфекции, субклинический гипотиреоз с переходом в аутоиммунный тиреоидит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, ожирение 1 степени. Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, беременность первая, наступила самостоятельно, роды предстоят первые. Беременная наблюдалась в женской консультации по месту жительства. Беременность протекала на фоне: гестационной анемии, амбулаторно принимала перорально препараты железа; гестационного сахарного диабета, скорректирован питанием; резус-отрицательной группы крови, без титра антител. Больная почувствовала повышение температуры до 38,5 °С, появление сухого кашля, амбулаторно назначена терапия (противовирусное, НПВС, препараты местного действия). На следующий день в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружен РНК коронавируса SARS-CoV-2. После чего направлена на госпитализацию в специализированное наблюдательное отделение инфекционного госпиталя.

При поступлении в стационар выполнено стандартное клинико-диагностическое исследование:

общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), коагулограмма (КГ), биохимический анализ крови (БАК), уровень С-реактивного белка (СРБ), мазок на флору из отделяемого влагалища, ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и плода с оценкой кровотоков, кардиотокограмма плода (КТГ), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), анализ крови на инфекции (RW, ВИЧ, гепатиты В, С), группа крови, резус-фактор, титр антител к резус-фактору.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования на момент поступления в наблюдательное родильное отделение инфекционного госпиталя: лимфопения — 19,41% (референсный интервал 25–40%), пониженный уровень гемоглобина — 100 г/л (норма для беременных в третьем триместре > 105 г/л), уровень глюкозы крови — 5,96 ммоль/л (референсный интервал 3,3–5,1 ммоль/л), УЗИ матки и плода: беременность 33–34 недели. Головное предлежание. Умеренное маловодие. Нарушений маточно-плодового-плацентарного кровотока не выявлено. КТГ — компенсированная гипоксия плода. КТ ОГК: КТ-признаки интерстициальных изменений в обоих легких по типу «матового стекла» с участками консолидации (высокая степень вероятности. КТ2). Сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника влево.

Пациентке был выставлен клинический диагноз.

Основной: беременность 33–34 недели, головное предлежание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. Внебольничная вирусная субтотальная пневмония, дыхательная недостаточность 2 степени. Осложнения: угроза преждевременных родов. Анемия легкой степени тяжести. Гестационный сахарный диабет. Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность. Компенсированная гипоксия плода. Сопутствующий: резус-отрицательная кровь без титра антител. Субклинический гипотиреоз с переходом в аутоиммунный тиреоидит. Хронический холецистит. Дискинезия желчевыводящих путей. Ожирение 1 степени.

Было назначено лечение: цефтриаксон 1,0 г внутримышечно (в/м) 2 раза/сут. 10 дней, капсулы прогестерона 200 мг 2 раза/сут. вагинально до 34 недель, препараты железа, раствор «Ивепред» 1000 мг в 0,9 % растворе натрия хлорида 100 мл внутривенно 1 раз/сут. в течение двух дней, капсулы Умифеновир 200 мг 4 раза/сут.; динамическое наблюдение за состоянием матери и плода (ОАК, БАК, КГ, ОАМ, СРБ, Д-димер, КТГ, КТ ОГК).

На фоне лечения наблюдалась отрицательная динамика и клиническое ухудшение состояния как со стороны матери, так и со стороны плода. На 7 сутки госпитализации на фоне усиления проявлений дыхательной недостаточности проведено КТ ОГК, где обнаружено: двусторонняя полисегментарная пневмония, подкожная эмфизема грудной клетки, правосторонний пневмоторакс. По линии санитарной авиации вызван торакальный хирург для дренирования грудной клетки справа, установки дренажа по Бюлау. По дренажу определяется сброс газа при кашле. На 8 сутки на КТ ОГК: дву-

сторонняя интерстициальная пневмония с большой площадью поражения с отрицательной динамикой. На 9 сутки в связи с ухудшением общего состояния пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (рис. 1).

На 9 сутки в связи с ухудшением общего состояния беременная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Консультирована эндокринологом. Рекомендовано: контроль гликемии, инсулинотерапия, назначена инсулинотерапия за 30 мин до еды 4 раза в день, диета с полным исключением легкоусвояемых углеводов.

На 10 сутки госпитализации консилиум врачей принял решение о досрочном оперативном родоразрешении на сроке 34–35 недель путем операции кесарева сечения в нижнем сегменте по Дерфлеру, обезболивание — спинномозговая анестезия. Показания к досрочному родоразрешению — высокий риск материнской и перинатальной патологии, декомпенсированная гипоксия плода (сомнительный тип КТГ). Родился живой недоношенный ребенок женского пола с массой тела 2300 г, рост 44 см, оценка по шкале Апгар на 1, 5 и 10-й минутах соответственно 5/7/7 баллов. Гистология прижизненного патолого-анатомического исследования операционного материала (последа) — архитектоника и гистологическое строение элементов последа не нарушены.

После оперативного родоразрешения пациентка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии в тяжелом состоянии в течение 42 суток с применением неинвазивной искусственной вентиляции легких с FiO_2 85%, сатурация кислорода 95–98% при ингаляции увлажненным кислородом со скоростью 5 л/ч, ЧДД 30 в минуту. На 5 сутки послеродового периода жалобы на кашель с мокротой, одышку при перемене положения тела, выраженную слабость. На 12 сутки послеродового периода (22 сутки госпитализации) наблюдается отрицательная динамика (прогрессирующее чувство нехватки воздуха, одышка в покое, сухой кашель, крепитация в области грудной клетки и шеи, осиплость голоса). На рентгенографии ОГК: двусторонняя интерстициальная пневмония с большой площадью поражения. Пневмомедиастенум. Подкожная эмфизема. Консультация торакального хирурга, рекомендовано: продолжать консервативную терапию, рентгеноконтроль в динамике. Показаний для хирургического лечения нет ввиду

небольшого количества воздуха и отсутствия смещения средостения. При динамическом контроле лучевой диагностики органов грудной клетки выявлено: двусторонняя вирусная пневмония, левосторонний пневмоторакс, деструктивная полость, левосторонняя подкожная эмфизема, буллы, 96% поражения.

На 41 сутки послеродового периода (51 сутки госпитализации) принято решение о переводе пациентки в торакальное отделение клинической больницы общего профиля в отделение реанимации и интенсивной терапии. На КТ ОГК: КТ-признаки двусторонней вирусной пневмонии. КТ4. Респираторный дистресс синдром. Левосторонняя деструктивная пневмония. Пневмоцеле слева? (воздушные кисты? Буллы? Полости деструкции?). Левосторонний частичный пневмоторакс. Левосторонний гидроторакс. Подкожная эмфизема слева. С-образный сколиоз грудного отдела позвоночника. Степень вероятности вирусной пневмонии по КТ признакам: высокая. Процент поражения 96%.

В ходе дальнейшего лечения был дополнительно наложен активный плевральный дренаж слева. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная, кардиотропная, гипотензивная, гормональная, антикоагулянтная терапия, перевязки.

После проведенного лечения общее состояние и самочувствие пациентки улучшились, активный плевральный дренаж удален. При кашле сохраняется незначительный сброс газа по плевральному дренажу, отрицательное давление в левой плевральной полости создается. Рентгенологически левое легкое расправлено практически полностью, в левой плевральной полости апикально пристеночно незначительная остаточная сухая полость. На ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 85 уд/мин. Диффузные нарушения реполяризации в миокарде. Оперативное вмешательство не показано. Дыхательная недостаточность купирована, левосторонний пневмоторакс в стадии разрешения. Пациентка выписывается с переводом на стационарное лечение по месту жительства, рекомендуется продолжить проведение антикоагулянтной, гормональной терапии, КТ ОГК через 1,5–2 месяца.

Через 1 месяц при плановой госпитализации в отделение торакальной хирургии жалобы на дискомфорт и тяжесть в грудной клетке, перебои в работе сердца и одышка при физической нагрузке, учащенное сердцебиение, влажный кашель, тем-



Рисунок 1. Динамика уровня тромбоцитов в течение первых 9 дней госпитализации
Figure 1. Dynamics of the platelet level during the first 9 days of hospitalization

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей за время госпитализации
Table 1. Dynamics of laboratory indicators during hospitalization

Показатель	Диапазон за 51 сут.	Средняя величина	Стандартное отклонение
Hb, г/л	78–134	106,84	11,81
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	91–731	343,04	170,4
LY, %	5,9–46,7	14,74	3,84
RBC, 10 ¹² /л	2,9–4,1	3,28	0,3
Фибриноген, г/л	1,5–6,6	4,18	1,209
TB, сек	12–28,6	18,12	4,09
АПТВ, сек	16–37,5	23,64	9,04
МНО, у. е.	0,78–2,43	1,03	0,26
Д-димер, нг/мл	2000–4000	2800	1032,79

пература тела 37,5 °С. Общее состояние средней тяжести. Из объективного осмотра: аускультативно над легкими дыхание везикулярное, местами жесткое, сухие хрипы, перкуторный звук над легкими коробочный. Частоты дыхательных движений в минуту 18. Сердечные тоны аритмичные, приглушены. Частота сердечных сокращений 103 уд/мин. При динамическом наблюдении в торакальном отделении наблюдаются жалобы на боли в грудной клетке слева. Объективно: КТ ОГК — воздушная киста левого легкого, положительная динамика. Рекомендован КТ-контроль в динамике через 6 месяцев.

На данный момент пациентка наблюдается амбулаторно по месту жительства. По данным КТ ОГК признаки малого пневмоторакса слева, пневмосклероз, хронический бронхит. Пациентка проходит реабилитацию. По состоянию на февраль 2022 г. на рентгенограмме органов грудной клетки не выявлено фиброзных изменений легочной ткани.

Данное клиническое наблюдение показало, что COVID-19 у беременных и женщин в послеродовом периоде имеет различные клинические проявления, однако своевременно проведенные клинические мероприятия имеют критически важное значение в проявлениях патогенеза осложнений, таких как поражение легких, полиорганная недостаточность и тромботические события.

Сахаутдинова И.В.

<http://orcid.org/0000-0002-8703-2093>

Громенко Р.И.

<http://orcid.org/0000-0002-5355-4184>

Литература

1. Методически рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 5 от 28.12.2021.

2. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Кучерявенко А.Н., Мещанинова С.Г., Мазурок В.А., Ржеутская Р.Е., Годзоева А.О. Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 1. — С. 186–193. DOI: 10.18565/aig.2021.1.186-193

3. World Health Organisation Interim guidance: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. V1.2. 21 April 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

4. Хамитов Р.Ф., Жестков А.В., Визель А.А., Федотов В.Д. Исходы COVID-19: возможности медикаментозного лечения // Вестник современной клинической медицины. — 2021. — Т. 14, № 5. — С. 104–111. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).104-111

5. Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю., Замалева Р.С. и др. Клиническое наблюдение тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившей послеродовый период у родильницы, перенесшей кесарево сечение // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2021. — Т. 15, № 3. — С. 321–329. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.193

6. Цибулькин Н.А., Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., Абдулханов И.В. Кардиологические аспекты инфекции SARS-CoV-2 // Вестник современной клинической медицины. — 2021. — Т. 14, № 1. — С. 69–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75

7. Ahmad Tanveer et al. COVID-19: The Emerging Immunopathological Determinants for Recovery or Death. *Frontiers in microbiology*. — 2020. — Vol. 11. DOI: 10.3389/fmicb.2020.588409

8. Kadir R.A., Kobayashi T., Iba T., Erez O., Thachil J., Kazi S., Malinowski A.K., Othman M. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH Registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health // *J Thromb Haemost.* — 2020. — Vol. 18 (11). — P. 3086–3098. DOI: 10.1111/jth.15072. Epub 2020 Oct 14.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Сфера научных интересов: беременность и COVID-19.

УДК 612.352.121

Л.Р. ГАЙСИНА¹, М.Ю. НАЗАРОВА¹, Л.Ф. ВОЛКОВА², А.А. АБАКУМОВА²¹Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань²Медико–санитарная часть Казанского (Приволжского) Федерального университета, г. Казань

Клинический случай инсулиномы

Контактная информация:**Гайсина Лейля Рафаэлевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней**Адрес:** 420008, г. Казань, ул. Кремлевская д. 18, **тел.:** +7-903-307-92-47, **e-mail:** leilag@inbox.ru

Инсулинома — достаточно редкая нейроэндокринная опухоль, ее распространенность в общей популяции составляет примерно 1 случай на 250 000–1 000 000 населения. Инсулинома продуцирует избыточное количество инсулина, вызывая эпизоды гипогликемии. Неспецифичные жалобы и трудности топической диагностики могут приводить к задержке установления диагноза, что снижает качество жизни пациентов. Путь от появления симптомов до постановки диагноза в некоторых случаях занимает многие годы. В данной статье представлен клинический случай молодой пациентки с инсулиномой, описаны диагностический поиск от сбора анамнеза до лабораторной и топической диагностики, а также тактика лечения. Учитывая особенности течения и диагностики инсулиномы, эндокринологи и врачи других клинических специальностей должны иметь настороженность в отношении этого заболевания.

Ключевые слова: инсулинома, гипогликемия, гиперинсулинизм, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.

(Для цитирования: Гайсина Л.Р., Назарова М.Ю., Волкова Л.Ф., Абакумова А.А. Клинический случай инсулиномы. 2022. Т. 20, № 3, С. 140–142)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-140-142

L.R. GAYSINA¹, M.YU. NAZAROVA¹, L.F. VOLKOVA², A.A. ABAKUMOVA²¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan²Healthcare unit of the Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

Clinical case of insulinoma

Contact details:**Gaysina L.R.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases**Address:** 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation, 420008, **tel.:** +7-903-307-92-47, **e-mail:** leilag@inbox.ru

Insulinoma is a rather rare neuroendocrine tumor, its prevalence in the general population is approximately 1 case per 250,000–1,000 000 population. Insulinoma produces an excessive amount of insulin, causing episodes of hypoglycemia. Nonspecific complaints and difficulties of topical diagnosis can lead to a delay in diagnosis, which reduces the quality of life of patients. The path from the appearance of symptoms to the diagnosis in some cases takes many years. This article presents a clinical case of a young patient with insulinoma, describes the diagnostic search from the collection of anamnesis to laboratory and topical diagnostics, as well as treatment tactics. Taking into account the peculiarities of insulinoma course and diagnosis, endocrinologists and doctors of other clinical specialties should be alert about this disease.

Key words: insulinoma, hypoglycemia, hyperinsulinism, neuroendocrine pancreatic tumor.

(For citation: Gaysina L.R., Nazarova M.Yu., Volkova L.F., Abakumova A.A. Clinical case of insulinoma. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 3, P. 140–142)



Инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса и приводящая к развитию гипогликемических приступов [1]. Распространенность инсулиномы в общей популяции составляет примерно 1 случай на 250 000–1 000 000 населения [2]. В большинстве случаев (87%) инсулинома — доброкачественная опухоль, возникающая преимущественно спорадически, однако она может быть и проявлением наследственных синдромов, наиболее часто — синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа [1].

Характерным проявлением инсулиномы является гипогликемия натощак, но также возможна и постпрандиальная (после приема пищи). Выделяют нейрогликопенические (от выраженной слабости до комы) и вегетативные симптомы гипогликемии, которые, в свою очередь, могут быть адренергическими (сердцебиение, тремор, беспокойство) и холинергическими (потливость, чувство голода и парестезии) [1, 3]. Неспецифичные жалобы часто приводят к задержке диагностики. По некоторым данным, в среднем от момента появления симптомов до установления диагноза проходит 18 (1–240) месяцев [2].

Основой для постановки диагноза является наличие триады Уиппла, включающей симптомы и лабораторные показатели гипогликемии: снижение во время приступа концентрации глюкозы в крови ниже 2,8 ммоль/л, купирование симптомов после нормализации уровня глюкозы [2]. Для лабораторного подтверждения проводится проба с 72-часовым голоданием, в течение которого пациенту разрешается только употребление простой воды. Проба завершается при гликемии $\leq 2,8$ ммоль/л и наличии симптомов нейрогликопении либо при гликемии $\leq 2,2$ ммоль/л, вне зависимости от наличия симптомов. При завершении пробы производится забор крови из периферической вены для исследования уровня глюкозы, С-пептида, инсулина, после чего внутривенно вводится 40% раствор декстрозы либо, при возможности, пациент перорально принимает глюкозу. Гиперинсулинемический вариант гипогликемии подтверждает концентрация инсулина ≥ 3 Ед/мл и С-пептида $\geq 0,6$ нг/мл [1].

Для дифференциальной диагностики важны полный сбор анамнеза (в том числе прием лекарственных средств), внимательный осмотр на наличие следов от инъекций, проведение исследования уровня общего белка, креатинина, общего кортизола, АКТГ, ИФР-I в крови, определение активности АСТ и АЛТ, содержания антител к инсулину в крови. Данные мероприятия позволяют исключить гипогликемию, вызванную приемом лекарственных препаратов, органной недостаточностью, операционными вмешательствами [1, 3].

Для топической диагностики инсулиномы в качестве визуализирующих методов первой линии используются МРТ органов брюшной полости (ОБП) (с в/в контрастированием по показаниям) и УЗИ ОБП, при невозможности обнаружения опухоли, КТ ОБП и забрюшинного пространства с в/в болюсным контрастированием. Наличие опухоли необходимо подтвердить минимум двумя методами. К визуализирующим методам второго ряда относятся эндосонография панкреатобилиарной зоны и/или скintiграфия с туморотропными РФП (аналоги соматостатина, меченные радиоактивной меткой) в режиме «все тело», а также УЗИ поджелудочной железы с контрастированием. При отсутствии ре-

зультата прибегают к визуализирующим методам третьего ряда: артериально-стимулированный венозный забор крови из вен поджелудочной железы и/или ПЭТ/КТ всего тела [1, 3, 4].

Методом выбора при лечении инсулиномы является хирургическое вмешательство, исход которого, как правило, благоприятный. Частота рецидива после удаления опухоли у пациентов без синдрома МЭН1 — 7%, при синдроме МЭН1 — 20% [1, 5]. В дооперационный период для контроля гипогликемии рекомендуется сбалансированное питание 6 раз в день с ограничением легкоусвояемых углеводов (их прием допускается при urgentных ситуациях). При невозможности проведения оперативного лечения или при подготовке к нему можно использовать аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), при их неэффективности возможно применение пероральных глюкокортикоидов в краткосрочный период [1, 4].

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 1988 г.р., поступила в МСЧК(П)ФУ 22.11.2021 с жалобами на общую слабость, частые гипогликемические состояния, сопровождающиеся чувством страха, снижением концентрации внимания, нарушением сознания.

Из анамнеза известно, что впервые потеря сознания зафиксирована в апреле 2018 г. Была вызвана бригада СМП, приступ купирован внутривенным введением глюкозы. В дальнейшем синкопальные состояния отмечались редко, так как при возникновении первых признаков гипогликемии незамедлительно принимает таблетку глюкозы (1ХЕ = 3 таблетки), делает перекусы. Гипогликемические состояния (до 2,8 ммоль/л) отмечают часто: днем и ночью, в среднем 1 раз в неделю, связывает с длительными перерывами в приемах пищи (более 4 ч). Гликированный гемоглобин от 6.06.2019: 4,5% (N = 5,4–6,5%). КТ ОБП и забрюшинного пространства с в/в болюсным контрастированием от 20.12.2020: патологии ОБП не выявлены. УЗИ ОБП от 19.11.2021: без видимой патологии.

При объективном осмотре: состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое, рост — 168 см, вес — 63 кг, ИМТ = 21,98 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности. АД = 121/78 мм рт. ст. Ps = 80 уд/мин. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторных исследований. HbA1c от 23.11.2021: 4,3% (N = 5,4–6,5%). Функция щитовидной железы: ТТГ от 23.11.2021: 5,03 мкМЕ/мл (N = 0,4–4,0 мкМЕ/мл), Т4 св. от 25.11.2021: 1,03 нг/дл (N = 0,89–1,76 нг/дл). Кортизол крови от 24.11.2021: 15,8 г/дл (N = 5–25 г/дл). Биохимический анализ крови от 23.11.2021: общий белок — 74,0 г/л (N = 64–84 г/л); АЛТ — 15,7 Ед/л (N = 10–40 Ед/л); АСТ — 26,2 Ед/л (N = 8–30 Ед/л); Креатинин — 70,9 мкмоль/л (N = 45–110 мкмоль/л).

Гликемический профиль от 23.11.2021: 2,6–1,0–3,5–3,2 ммоль/л.

Гликемический профиль от 28.11.2021: 3,0–3,1–3,1–3,5 ммоль/л.

23.11.2021 была проведена проба с 72-часовым голоданием, ее результаты представлены в табл. 1. Первый забор крови из периферической крови был осуществлен в 7:00 (спустя 7 ч от последнего приема пищи). Проба была прекращена спустя 11 ч голодания в связи с появлением спутанности сознания (пациентка отвечала на вопросы неважно).

После осуществления второго забора крови гипогликемический приступ был купирован внутривенным введением 40% раствора глюкозы.

Полученные данные подтвердили наличие у пациентки эндогенного гиперинсулинизма. Далее с целью топической диагностики были проведены УЗИ и КТ органов брюшной полости. По данным КТОБП с внутривенным болюсным контрастированием от 24.11.2021: очаговые изменения поджелудочной железы достоверно не дифференцируются. По результатам УЗИ ОБП от 25.11.2021 на границе тела и хвоста нельзя исключить изоэхогенное образование размером 14 x 12 мм.

На основании клинико-анамнестических, лабораторных данных, развития классической триады Уиппла в процессе проведения 72-часовой пробы с голоданием, а также результатов топической диагностики (по данным УЗИ) выставлен диагноз: «Инсулинома. Образование поджелудочной железы р. 14 x 12 мм на границе тела и хвоста. Субклинический гипотиреоз, впервые выявленный».

В связи с недостаточной разрешающей способностью аппарата РКТ, пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с целью дообследования, подтверждения диагноза. При выписке из эндокринологического отделения пациентке рекомендовано частое, дробное питание (каждые 4 ч), употребление сложных углеводов, при гипогликемии прием быстроусвояемых углеводов, введение растворов глюкозы, а также контроль ТТГ, Т4 (свободного), антител к ТПО через 2 месяца.

В эндокринологическом научном центре пациентке был выставлен диагноз: «Инсулинома поджелудочной железы на границе тела и хвоста. Гипогликемический синдром средней степени тяжести, медикаментозная компенсация». В ходе госпитализации с 7.02.2022 по 11.02.2022 проведена проба с голоданием, через 6 ч зарегистрирована гипогликемия, произведен забор крови: инсулин — 16,41 мкЕ/мл, С-пептид — 2,94 нг/мл, глюкоза — 2,03 ммоль/л, что подтвердило наличие у пациентки эндогенного гиперинсулинизма.

Для топической диагностики выполнено МРТ и УЗИ ОБП, описание КТ ОБП с цифрового носителя. Заключение МРТ ОБП от 7.02.2022: МР-признаки зоны структурных изменений на границе тела и хвоста поджелудочной железы размерами 12 x 7 мм (НЭО?), сладж содержимого желчного пузыря. Заключение УЗИ ОБП от 9.02.2022: эхографические признаки деформации желчного пузыря, умеренной гепатомегалии, нельзя исключить образование поджелудочной железы. Описание КТ ОБП с цифро-

вого носителя от 11.02.2022: образование на границе тела и хвоста поджелудочной железы (НЭН); паренхиматозная киста правой почки (Bosniak I); особенность артерий целиако-мезентериального бассейна.

С учетом подтвержденной инсулиномы проведено дополнительное обследование в рамках скрининга компонентов МЭН I типа: ПТГ, ИФР-1, пролактин, РАЭ — соответствуют норме, хромогранин А — в пределах нормы, рекомендовано секвенирование гена MEN 1. Также был выполнен анализ крови на ТТГ, АТ-ТГ, АТ к ТПО — в пределах референсных значений.

С целью профилактики гипогликемий в ночное и раннее утреннее время назначены глюкокортикоиды вечером, проводилась титрация дозы с положительным эффектом.

При выписке рекомендовано сбалансированное питание с обязательным содержанием сложных углеводов не менее 6–8 раз в день; при ухудшении самочувствия дополнительный прием простых углеводов, контроль гликемии по глюкометру. С целью купирования тяжелой гипогликемии: в/м введение 1 мг раствора глюкагона или введение раствора глюкозы 40% 40–60 мл.

Назначена медикаментозная терапия: дексаметазон 0,5 мг вечером до проведения оперативного вмешательства, а также омепразол 20 мг утром и урсодезоксихолевая кислота 250 мг на ночь (в связи с наличием сладжа в желчном пузыре).

4.05.2022 выполнена субтотальная резекция поджелудочной железы. При морфологическом исследовании послеоперационного материала выявлена высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы. После проведенного оперативного лечения гипогликемических приступов не наблюдалось.

Выводы

На примере рассмотренного клинического случая можно проследить диагностический алгоритм при постановке диагноза инсулиномы: выявление триады Уиппла, проведение пробы с 72-часовым голоданием, визуализация опухоли, которая является необходимым условием для проведения хирургического лечения. Поэтому при отсутствии результата топической диагностики доступными методами визуализации возможно направление пациентов в специализированные медицинские организации, которые располагают высокоточным оборудованием, а также имеют более обширный опыт ведения пациентов с инсулиномой.

Таблица 1. Результаты проведения пробы с 72-часовым голоданием
Table 1. Results of the 72-hour fasting test

Показатель	Натощак	В конце пробы	Референсные значения
Глюкоза	2,4 ммоль/л	1,9 ммоль/л	3,8–6,1 ммоль/л
Инсулин	15,6 мкМЕ/мл	17,8 мкМЕ/мл	6–28,4 мкМЕ/мл
С-пептид	2,51 нг/мл	3 нг/мл	0,9–7,1 нг/мл

Литература

1. Проект клинических рекомендаций «Недиабетическое гипогликемии». — URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/nediabeticheskie_gipoglikemii_final_01.09.21

2. Nikfarjam M., Warshaw A.L., Axelrod L., Deshpande V., Thayer S.P., Ferrone C.R., Castillo C.F.-d. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital // *Ann Surg.* — 2008. — Vol. 247 (1). — P. 165–172.

3. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — Vol. 94 (3). — P. 709–728.

4. The portal for rare diseases and orphan drugs website. — URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Expphp?Lng=GB&Expert=97279

5. Tucker O.N., Crotty P.L., Conlon K.C. The management of insulinoma // *Br J Surg.* — 2006. — Vol. 93. — P. 264–275.



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015 и 01.02.2022)

- электронная версия на сайте научной библиотеки (www.elibrary.ru);
- архивная версия журнала – www.pmargin.ru;
- сайт редакции – www.mfv.ru

Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.

Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — maltc@mail.ru.

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

Объем статей:

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3–5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны.

Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.



Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма–изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании–производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30–35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.

Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

Наименование получателя платежа: ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

Номер счета получателя платежа: 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ

г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

Наименование платежа: издательские услуги

Плательщик: ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата
После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267–60–96 или по электронной почте dir@mfv.ru с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



Статистический анализ

I. Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

II. Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию–производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

III. Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые рекомендуется представлять в формате $M(SD)$, а не $M \pm SD$. Т.е., например, не $5,2 \pm 3,2$, а $5,2(3,2)$. При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25–го и 75–го перцентилей в формате ($Me(Q1;Q3)$). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

Стандартную ошибку среднего (m) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.

IV. В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения p с двумя знаками после запятой (например, $p = 0,03$ или $0,22$) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается $p < 0,001$. Это наименьшее значение p , которое требуется указывать.

V. В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

VI. Согласно "ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием t –критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U –критерия Манна–Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений $M(SD)$. Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили ($Me [Q1;Q3]$). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия χ^2 –критерия. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.

Пример оформления статьи

И.И. ИВАНОВА¹, А.А. ПЕТРОВ²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

²Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

Контактная информация:

Иванова Ирина Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

Резюме:

Цель работы ...

Материал и методы...

Результаты...

Заключение (выводы)...

Ключевые слова: *эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.*

DOI...

I.I. IVANOVA¹, A.A. PETROV²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

Acute and chronic disorders of cerebral circulation

Contact:

Ivanova I.I. — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

Address: 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

Summary:

The objective ...

Materials and methods ...

Results: ...

Conclusion ...

Key words: *epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.*

Основной текст статьи.....

Указать ORCID всех авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

Мы будем рады сотрудничать с Вами!
С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»