



«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» Том 20, № 1. 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ИЗДАЕТСЯ С 2003 г. СКВОЗНОЙ НОМЕР ВЫПУСКА — 142

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: 10.32000/2072-1757-2022-1

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.prchive.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: 01.03.2022
Дата выхода: 04.03.2022
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. Галевич, 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. Мадянов, 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. Тимербулатов, 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 Лифшиц, 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, № 1. 2022

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

PUBLISHED SINCE 2003

CONTINUOUS ISSUE — 142

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: 10.32000/2072-1757-2022-1

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 №ФЦ77- 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: 1 March 2022
Date of issue: 4 March 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. Vizel', 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 (Киров, Russia)
V.M. Delyagin, MD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Zhesikov, 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 (Nizhniy Novgorod, Russia)
R.I. Aminov, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)
Anders Bredberg, doctor of medicine (Malmö, Sweden)
Kyamal Mudafa ogly Gadzhiyev, 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 Solomatin, 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:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки),
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки),
- 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки),
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (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:

- 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 14.01.02 – Endocrinology (medical sciences),
- 14.01.04 – Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 – Cardiology (medical sciences),
- 14.01.06 – Psychiatry (medical sciences),
- 14.01.08 – Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 – Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.11 – Nervous diseases (medical sciences),
- 14.01.25 – Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 – Gastroenterology (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

Л.С. МКРТЧЯН, К.Е. МАЗОВКА, А.В. ТКАЧЕВ

В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории 8

Д.В. ПЕЧКУРОВ, В.А. ПОЛКАНОВА, Е.Н. ВОРОНИНА, Г.Ю. ПОРЕЦКОВА

Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей: проблемы и решения 14

А.С. САМОЙЛОВ, А.В. ЖОЛИНСКИЙ, Н.В. РЫЛОВА, М.Н. ВЕЛИЧКО, И.В. БОЛЬШАКОВ, А.В. БОДРОВ, Р.А. СИМОНОВ, П.Д. ЧИЖИКОВ

Современные методы анализа композиционного состава тела 21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Г.Д. АЛЕМАНОВА, Л.Ю. ПОПОВА, Е.А. ЗЛОДЕЕВА, О.В. ВОЛЯНИК, Р.Р. КАШАЕВА

Генно-инженерная терапия тяжелой астмы у детей: опыт применения 27

А.С. АНКУДИНОВ, А.Н. КАЛЯГИН

Патогенетические аспекты коморбидной ассоциации хронической сердечной недостаточности и ревматоидного артрита 30

Н.В. ГАЛЕЕВА, И.Х. ВАЛЕЕВА, Ю.В. ФАЗЫЛОВА

Взаимосвязь числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С 37

Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА, Л.И. МАЛЬЦЕВА, Э.Н. БИЛАЛИЕВА

Роль полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D в формировании предрасположенности к развитию доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин 44

Е.С. МИХАЙЛИЧЕНКО, В.А. БАГРИЙ, А.Ю. АНДРУСЯК, И.А. ГОЛОДНИКОВ

Подходы к выбору антиангинальной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа 50

Ю.П. ВАСИЛЬЕВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. КЛИМКИН, М.А. БЕДОВА, О.А. ЛЕВИНА, Б.В. ОСТАПЕНКО

Комплексный структурно-функциональный подход к неинвазивной диагностике внутричерепной гипертензии и ее степени при менингите и энцефалите у детей 56

А.А. КАМАЛОВА, Э.Р. САФИНА, А.Р. ГАЙФУТДИНОВА

Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника 67

Л.И. МАЛЬЦЕВА, Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА

Возможности ультразвукового исследования молочных желез в оценке эффективности лечения диффузной формы мастопатии витамином D 74

Н.В. СКРИПЧЕНКО, Г.П. ИВАНОВА, Н.Ф. ПУЛЬМАН, А.А. ВИЛЬНИЦ, Е.Ю. СКРИПЧЕНКО

Экстренная профилактика клещевого энцефалита у детей: ретроспективный анализ и случаи из практики 80

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

М.Х. ВАЛЕЕВ, Н.Р. ХАСАНОВ

Удержание синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и различной выраженностью COVID-пневмонии 89

В.А. ПРИЛУЦКАЯ, А.В. СУКАЛО

Прогностические модели для определения вероятности ранней неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа 93

А.И. ФЕДОРЕНКО, Р.Г. ЕСИН

Роль алекситимии в клинической картине хронической неспецифической тазовой боли у женщин ... 100



Р.Х. ЗУЛКАРНЕЕВ, Т.Р. БИКТАШЕВ, А.С. РАХИМКУЛОВ, Ю.Ф. САФИНА, Ш.Р. ЗУЛКАРНЕЕВ Функциональная оценка эндотелиальной дисфункции с помощью модифицированной пробы на основе постокклюзионной реактивной гиперемии.....	104
---	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.Д. МАЯНСКАЯ, А.А. ГИЛЬМАНОВ, М.М. МАНГУШЕВА, Г.И. АЛИАКБЕРОВА, Э.И. САФИНА, А.Ф.УСМАНОВА, Г.А. АЛЕКСЕЕВ, Э.Р. НУРМИЕВА К проблеме инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий на примере двух клинических случаев.....	110
А.Р. БОГДАНОВА Поликистозная болезнь почек с внепочечными проявлениями.....	115
Л.Р. ГАЙСИНА, Р.Ш. ВАХИТОВА, А.И. САМИГУЛЛИНА, А.А. АБАКУМОВА Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП.....	120
Ю.С. КИТАЕВА, Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ, Т.С. КОНСТАНТИНОВА, А.М. НОВИКОВА Сочетанная терапия лимфомы Ходжкина и туберкулеза: клинический случай.....	123
Г.И. НУРУЛЛИНА, Т.Н. ХАЛФИНА, Г.М. ИСЛАМОВА, А.С. САГИТОВА, Л.А. КРАСНОВА Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19.....	129
С.Д. МАЯНСКАЯ, А.А. ГИЛЬМАНОВ, А.А. КОДИРОВ, А.Ю. ТЕРЕГУЛОВ, М.М. МАНГУШЕВА, Э.И. МУХИТОВА Два клинических случая генетически детерминированного рестеноза коронарных артерий.....	133
Д.Р. САБИРОВА, Н.Н. ФИРСОВА, Ж.А. АБДУЛЛИНА, А.А. МАЛО, Л.Р. НАЗМУТДИНОВА Миокардит у подростка после перенесенного COVID-19.....	139
А.Х. БУЛАТОВА, В.Г. ШАКИРОВА, А.Р. САУБАНОВА, З.Л. ХАМИДУЛЛИНА Полисерозит у ребенка с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.....	143
Правила оформления статей.....	146

CONTENT

LITERATURE REVIEWS

- L.S. MKRTCHAN, K.E. MAZOVKA, A.V. TKACHEV**
In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory 8
- D.V. PECHKUROV, V.A. POLKANOVA, E.N. VORONINA, G.Yu. PORETSKOVA**
Early diagnosis of chronic kidney disease in children: problems and solutions 14
- A.S. SAMOYLOV, A.V. ZHOLINSKIY, N.V. RYLOVA, M.N. VELICHKO, I.V. BOLSHAKOV, A.V. BODROV, R.A. SIMONOV, P.D. CHIZHIKOV**
Modern methods of body composition analysis..... 21

ORIGINAL ARTICLES

- G.D. ALEMANOVA, L.Yu. POPOVA, E.A. ZLODEEVA, O.V. VOLYANIK, R.R. KASHAEVA**
Genetic engineering therapy of severe asthma in children: experience of application 27
- A.S. ANKUDINOV, A.N. KALYAGIN**
Pathogenetic aspects of comorbid association in patients with chronic heart failure and rheumatoid arthritis..... 30
- N.V. GALEEVA, I.KH. VALEEVA, Yu.V. FAZYLOVA**
Correlation between the number and aggregation capacity of platelets and the process of lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C 37
- Yu.V. GARIFULLOVA, L.I. MALSEVA, E.N. BILALIYEVA**
Role of polymorphism of Vitamin D nuclear receptor gene in the formation of predisposition to benign dishormonal breast disease in women 44
- I.S. MYKHAILICHENKO, V.A. BAGRIY, A.Yu. ANDRUSYAK, I.A. GOLODNIKOV**
Approaches to antianginal therapy selection in patients with diabetes mellitus type 2 50
- Yu.P. VASILIEVA, N.V.SKRIPICHENKO, A.V. KLIMKIN, M.A. BEDOVA, O.A. LEVINA, B.V. OSTAPENKO**
Comprehensive structural and functional approach to the noninvasive diagnosis of intracranial hypertension and its degree in meningitis and encephalitis in children 56
- A.A. KAMALOVA, E.R. SAFINA, A.R. GAIFUTDINOVA**
Body composition in children with inflammatory bowel disease 67
- L.I. MALTSEVA, Yu.V. GARIFULLOVA**
Scope of breast ultrasound examination in estimating the efficiency of treating a diffuse mastopathy with vitamin D..... 74
- N.V. SKRIPICHENKO, G.P. IVANOVA, N.F. PULMAN, A.A. VILNITS, E.Y. SKRIPICHENKO**
Emergency prevention of tick-borne encephalitis in children: retrospective analysis and clinical cases 80

ARTICLES BASED ON DISSERTATIONS

- M.Kh. VALEEV, N.R. KHASANOV**
Maintaining the sinus rhythm after pharmacological cardioversion in patients with atrium fibrillation and varied intensity of COVID pneumonia 89
- V.A. PRYLUTSKAYA, A.V. SUKALO**
Predictive models for determining the likelihood of early neonatal hypoglycemia in children born to mothers with type 1 diabetes..... 93
- A.I. FEDORENKO, R.G. ESIN**
The role of alexithymia in the clinical picture of chronic nonspecific pelvic pain in women 100
- R.Kh. ZULKARNEEV, T.R. BIKTASHEV, A.S. RAKHIMKULOV, Yu.F. SAFINA, Sh.R. ZULKARNEEV**
Functional assessment of endothelial dysfunction using a modified test based on post-occlusion reactive hyperemia..... 104



CLINICAL OBSERVATIONS

S.D. MAYANSKAYA, A.A. GILMANOV, M.M. MANGUSHEVA, G.I. ALIAKBEROVA, E.I. SAFINA, A.F. USMANOVA, G.A. ALEKSEYEV, E.R. NURMIYEVA On the problem of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries by the example of two clinical cases	110
A.R. BOGDANOVA Polycystic kidney disease with extrarenal manifestations (clinical case)	115
L.R. GAYSINA, R.SH. VAKHITOVA, A.I. SAMIGULLINA, A.A. ABAKUMOVA Secondary hyperparathyroidism in CKD	120
Yu.S. KITAEVA, E.A. PRASKURNICHIY, T.S. KONSTANTINOVA, A.M. OVIKOVA Combination therapy of Hodgkin's lymphoma and tuberculosis: a clinical case	123
G.I. NURULLINA, T.N. KHALFINA, G.M. ISLAMOVA, A.S. SAGITOVA, L.A. KRASNOVA Clinical case of acute kidney injury in a patient with COVID-19.....	129
S.D. MAYANSKAYA, A.A. GILMANOV, A.A. KODIROV, A.Yu. TEREKULOV, M.M. MANGUSHEVA, E.I. MUKHITOVA Two clinical cases of genetically determined restenosis of coronary arteries	133
D.R. SABIROVA, N.N. FIRSOVA, J.A. ABDULLINA, A.A. MALOV, L.R. AZMUTDINOVA Myocarditis following COVID-19 in an adolescent.....	139
A.Kh. BULATOVA, V.G. SHAKIROVA, A.R. SAUBANOVA, Z.L. KHAMIDULLINA Polyserositis in a child with hemorrhagic fever with renal syndrome (a clinical case).....	143
Rules of formatting the articles	146

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.344-002-031.84

Л.С. МКРТЧЯН, К.Е. МАЗОВКА, А.В. ТКАЧЕВ

Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов

В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории

Контактная информация:**Ткачев Александр Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней**Адрес:** 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, **тел.:** +7-918-557-11-73, **e-mail:** tkachev@aaanet.ru

Традиционно поиск причин и изучение механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) вызывают большой интерес на протяжении последних десятилетий. Ранее особое внимание было приковано к генетическим и иммунологическим аспектам этой группы заболеваний. Вместе с тем в настоящее время многочисленные исследования направлены на изучение кишечной микробиоты (КМ), что связано с предположением о том, что ВЗК развивается в результате взаимодействия факторов окружающей среды, микробиоты и иммунной системы у генетически предрасположенных лиц. Данное предположение находит подтверждение в ряде исследований, в которых были найдены мутации в генах, регулирующие взаимодействие микробиоты и иммунной системы больных ВЗК. В статье обсуждается роль кишечной микробиоты при ВЗК и различные факторы, способные оказывать на нее влияние, такие как курение, уровень гигиены, характер питания, использование антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: кишечная микробиота, язвенный колит, болезнь Крона.

(Для цитирования: Мкртчян Л.С., Мазовка К.Е., Ткачев А.В. В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 8–13)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-8-13

L.S. MKRTCHAN, K.E. MAZOVKA, A.V. TKACHEV

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory

Contact details:**Tkachev A.V.** — MD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases**Address:** 29 Nakhichevanskiy per., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022, **tel.:** +7-918-557-11-73, **e-mail:** tkachev@aaanet.ru

Traditionally, the search of the causes and study of the development mechanisms of inflammatory bowel diseases have been of great interest over the past decades. Previously, attention was focused on the genetic and immunological aspects of this group of diseases. At the same time, numerous studies are currently focused on the study of the intestinal microbiome, which is associated with the supposition that IBD develops as a result of the interaction of environmental factors, microbiome and the immune system in genetically susceptible individuals. This supposition was confirmed in a number of studies in which mutations were found in the genes that regulate the interaction between the microbiome and the immune system of IBD patients. The article discusses the role of the intestinal microbiome in IBD and various factors that can influence it, such as smoking, hygiene, diet, and use of antibacterial drugs.

Key words: intestinal microbiome, ulcerative colitis, Crohn's disease.

(For citation: Mkrтчян L.S., Mazovka K.E., Tkachev A.V. In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 8–13)

Кишечная микробиота (КМ) представляет собой систему, которая находится под воздействием множества факторов как внутренних, так и внешних, а ее нарушения могут приводить к различным патологическим состояниям. Исключением не являются и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Названные нозологии являются полиэтиологическими, в развитии которых большую роль играет наследственная предрасположенность, реализующаяся путем включения иммунологических механизмов под влиянием различных факторов, одним из которых является микробиота толстой кишки, определяющая барьерную функцию органа.

Считается, что повышение проницаемости слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) из-за нарушения функциональной активности КМ ведет к аномальной защитной реакции и является отправной точкой развития и поддержания иммунного воспаления [1].

Самым плотно заселенным микроорганизмами органом является кишечник, соответственно, организму необходим комплекс мер для приспособления к их существованию и сосуществованию, что делает плацдарм нарушений в этой системе достаточно уязвимым, особенно в условиях влияния на КМ комплекса разнообразных факторов современного образа жизни.

Потребность в модернизации подходов к диагностике и лечению ВЗК обусловлена хроническим рецидивирующим характером течения, высоким риском оперативных вмешательств, наличием серьезных осложнений и возможна посредством изучения подробных механизмов патогенеза данной патологии [2]. Определение ЯК как нозологии, характеризующейся непрерывным воспалением слизистой оболочки толстой кишки с вовлечением прямой кишки, со времен первого Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению ЯК практически осталось неизменным [3], так же как и определение БК как хронического заболевания, характеризующегося сегментарным трансмуральным гранулематозным воспалительным поражением разных зон желудочно-кишечного тракта [4].

Уже известно, что микробиом — это метаболический «орган», основные функции которого: участие в переваривании пищи, выработка различных биологически активных веществ, стимуляция иммунных реакций организма, препятствие адгезии и проникновения патогенных агентов в макроорганизм.

Генетическая предрасположенность и микробиота

В последние годы были выявлены многочисленные генетические мутации при ВЗК, которые связаны с нарушением иммунного ответа, в частности в рамках взаимодействия иммунной системы и КМ. Наиболее изученным является ген NOD2, который в норме экспрессируется эпителиальными клетками кишечника и выполняет защитную функцию в отношении внутриклеточных бактерий, способствует формированию иммунного ответа в относительно комменсальной микрофлоры [5–7]. При наличии мутации в гене NOD2 отмечается снижение синтеза противовоспалительного цитокина IL-10 и увеличение количества пристеночных бактерий [8]. У пациентов с данной мутацией состав КМ характеризуется увеличением численности вида *Escherichia* [9]. Не менее изучен ген CARD9, который является бел-

ком, который участвует в активации NF-κB посредством дектина-1. Дектин-1 обеспечивает противогрибковую защиту. В работе Chu H. с соавт. было описано, что нарушение функций дектина-1 ассоциировано с рефрактерным течением язвенного колита [10]. Также нормальное функционирование CARD9 требуется для синтеза провоспалительных цитокинов в ответ на бактериальную, вирусную или грибковую инфекции [11].

Микробный состав у пациентов с ВЗК

Исторически первые попытки идентифицировать причину ВЗК направили научные исследования на поиски микробных агентов. Среди причин рассматривались и продолжают рассматриваться различные бактерии, вирусы, грибы.

Изучение количественных и качественных особенностей состава микробиоты кишечника предпринималось неоднократно. К наиболее явным доказательствам, что микробиота влияет на активность ВЗК, относится тот факт, что наиболее часто поражается терминальный отдел подвздошной и прямой кишки, где наблюдается наибольшее количество и разнообразие микроорганизмов [12].

Сравнение микробиоты больных ВЗК и здоровых лиц указывает на снижение у первых разнообразия и численности бактерии, обладающих противовоспалительными свойствами [13, 14]. Вместе с тем открытым остается вопрос, являются ли эти изменения причиной или следствием воспаления.

Самым противоречивым открытием, которое пытались связать с причиной ВЗК, была *Mycobacterium avium* подвида *paratuberculosis*, выявленная в 1984 г., так как результаты, одновременно подтверждали и опровергали ее роль в этиологии БК [15].

В настоящее время метагеномное секвенирование показало, что КМ представлена преимущественно 4 известными видами бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, последние 2 типа преобладают у взрослых. Кроме бактерий, КМ содержит вирусы, грибы [16]. В исследованиях, проведенных Sokol H. с соавт., было показано, что снижение разнообразия кишечного пейзажа больных ВЗК более характерно для БК и менее выражено у пациентов с ЯК [17].

В другой недавней работе изучался количественный состав кишечной микробиоты. Было показано сокращение числа бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с ЯК, кроме того, наблюдалось значительное снижение одного из метаболически активных видов бактериоидов — *Bacteroides thetaiotaomicron* [18].

Схожий результат был получен в другом исследовании. У пациентов с БК также отмечалось снижение количества бутират-продуцирующих микроорганизмов (сем. *Faecalibacterium*, *Methanobrevibacter*, *Oscillospira*) [19]. В одном из исследований проводилась оценка микробиома у пациентов с БК, где было установлено, что нарушения состава микробиоты регрессировали на фоне ответа на терапию, равно как и риск рецидива у пациентов, которые были прооперированы по поводу БК. В этом же исследовании было показано, что наличие в составе КМ таких видов, как *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Lachnospira*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia* и *Eggerthella* связано с отсутствием ответа на лечение антагонистами ФНО-α. Даже среди пациентов с БК в стадии ремиссии после частичной резекции тонкой кишки имело место снижение уровня видов

Parabacteroides и *Clostridiales* и увеличение количества бактерии вида *Enterobacteriaceae*, по сравнению с теми пациентами, которым оперативное вмешательство не выполнялось [20]. КМ пациентов с ВЗК меняется в зависимости от стадии заболевания, по сравнению со здоровыми лицами (контрольная группа). Так, пациенты БК с поражением терминального отдела тонкой кишки имеют наибольшую разницу по сравнению с контролем. А, например, пациенты, которые получили оральные глюкокортикостероиды для купирования рецидива имели наибольшее микробное разнообразие, чем пациенты, которые данный вид терапии не получали. Исходя из этого можно предположить, что активность заболевания и воспаления или какая-либо терапия влияют на изменение КМ [19, 21].

В 2018 г. опубликованы результаты научной работы, в которой показано, что у 100% пациентов ЯК в собственной пластинке СОТК выявлены микроорганизмы. Путем микробиологического исследования удалось установить, что среди пристеночной флоры преобладали следующие виды — *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [22], что, вероятно, в очередной раз подтверждает значимую роль в патогенезе ВЗК антигенов нормальной КМ, к которой утрачивается толерантность иммунитета и приводит к запуску хронического воспаления.

В другой похожей работе, вышедшей в 2020 г., показано, что микробный состав у пациентов ЯК в ремиссии становится более разнообразным по сравнению с рецидивом. Количество *Clostridium leptum*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium coccoides* достоверно снижается в ремиссии, при этом количество *Bacteroides spp.* Растет с увеличением активности заболевания, а количество бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* достоверно уменьшается. Есть сведения об участии *Bacteroides spp.* с деградацией муцина, отсюда и увеличение воспалительного ответа СОТК. Авторы работы даже предлагают считать представителей этого рода бактерий микробиологическим маркером ЯК. Анализ состава пристеночного и просветного кишечного пейзажа в данном исследовании существенных различий не выявил [23].

Эта же группа авторов доказала, что у пациентов ЯК состав пристеночной КМ более разнообразен, чем состав транзитной флоры, несмотря на то, что максимальная обмененность бактериями выявлена в транзитной КМ [24].

В работе Altomare с соавт. доказано, что у пациентов с ВЗК значимо преобладают в пристеночной микробиоте *Veillonella dispar* [25]. Что впоследствии показали и исследования, проведенные в нашей стране [23].

Еще один микроагент, который с конца 1990-х гг. и до сегодняшних дней активно исследуется — это *Escherichia coli*. Существует множество штаммов *E. coli*, более 100 из которых являются «энтеровирулентными». Исследования адгезивных свойств названных штаммов на слизистой оболочке толстой кишки в генезе ЯК являются спорными. Есть работы, в которых показано, что патогенные штаммы *E. coli* обнаружены в небольшом количестве колониоптатов больных [26]. Есть еще мнение, что попросту не все штаммы *E. coli* связаны с ЯК, а есть только определенные, не установленные в настоящее время [27].

Существует ряд исследований, в которых проводилась оценка функциональной активности КМ при ВЗК. Наибольший интерес вызвала бактерия

F. Prausnitzii. Так, у пациентов с БК была описана низкая распространенность данной бактерии, что было связано с повышением риска рецидива БК с поражением терминального отдела тонкой кишки у пациентов после проведенного хирургического лечения [28, 29]. Более того, при исследовании *F. Prausnitzii* в образцах стула было установлено, что малое количество *F. Prausnitzii* в стуле является предиктором рецидива БК у пациентов в ремиссии [30]. Метаболиты данной бактерии блокируют активацию NF-κB и продукцию IL-8 кишечными эпителиоцитами [29, 31, 32].

Вирусы и грибы у пациентов с ВЗК

У больных ВЗК также имеются нарушения в составе грибковой микрофлоры и вирусов, исследование которых выполняются значительно реже, нежели бактериального состава у данной категории пациентов. Было установлено, что у пациентов с БК имеется значительное большее разнообразие грибов в колониоптатах по сравнению со здоровыми лицами [33]. Так, в работе Sokol H. с соавт. описано, что у пациентов БК с поражением терминального отдела тонкой кишки имеет место преобладание грибковой микрофлоры над бактериальной, тогда как при БК без поражения терминального отдела тонкой кишки и при ЯК разнообразие грибковой микрофлоры снижается [17]. Схожие данные были получены в другом исследовании, где было установлено увеличение разнообразия грибковой флоры и преобладание *Candida Albicans*, *Aspergillus Clavatus* и *Cryptococcus neoformans* в СО терминального отдела тонкой кишки и образцах стула пациентов БК [34].

Примечательно, что в некоторых исследованиях отмечают связь между увеличением разнообразия грибковой флоры и тяжестью течения заболевания, высказывая предположения, что на фоне БК создаются благоприятные условия для грибковой микрофлоры и ее роста, за счет подавления бактериального роста или на фоне антибактериальной терапии создаются соответствующие условия для грибковой микрофлоры [17, 34, 35]. При исследовании на мышиных моделях колита было установлено, что грибы рода *Malassezia* вызывают синтез провоспалительных цитокинов клетками врожденной иммунной системы при наличии мутации гена CARD9, ассоциированного с ВЗК, что ведет к развитию обострения [36].

Есть мнение о вероятной связи аутоиммунной патологии с интегративной вирусной инфекцией, так как вирусы не только используют клетку для осуществления жизнедеятельности, разрушая ее при этом, но и способны функционировать совместно с клеточным геномом [37]. На основании этого нельзя исключить вероятность запуска иммунного воспаления путем активации латентных фагов и вирусов, которая в дальнейшем ведет к нарушению динамического равновесия всей КМ.

Опубликованы работы, указывающие на изменения фекального виroma у пациентов с ВЗК в сторону увеличения в СОТК фагов порядка *Caudovirales*, при этом выраженность этих изменений коррелировала с активностью воспаления [38].

Еще одним доказательством вовлечения микробиоты в патогенез ВЗК является экспериментальные исследования на моделях эмпирического заболевания, в которых показано, что у трансгенных животных, рожденных и живущих в стерильных условиях, не развивается экспериментальное воспаление в кишечнике [39].



Факторы окружающей среды и кишечная микробиота

Были проведены исследования, в которых было показано, что окружающая среда играет определенную роль при ВЗК. Многочисленные факторы риска развития ВЗК связаны с КМ. Они включают «гигиеническую теорию», предрасположенность к гастроэнтеритам, грудное вскармливание, раннее использование антибактериальных препаратов, курение и характер питания. В основе «гигиенической теории» лежит предположение о том, что уменьшение контактов с микробами в детском возрасте ведет к отрицательному влиянию на формирование врожденного иммунитета. Уменьшение взаимодействия с микроорганизмами связано с урбанизацией, личной гигиеной и широким использованием антибиотиков. Последние эпидемиологические исследования указывают на то, что заболеваемость ВЗК стабилизировалась в США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии и Западной Европе, но продолжает расти в Южной Америке, Восточной Европе, Азии, Африке, где отмечается быстрый социоэкономический рост [40].

Одним из факторов, который связывают с развитием ВЗК, является предшествующее использование антибиотиков, что, вероятно, связано с влиянием на комменсальную микробиоту и иммунную регуляцию у генетически предрасположенных лиц. Так, в ретроспективном исследовании было показано, что прием антибиотиков 1 и более раз в течении первого года жизни повышал риск развития ВЗК в 2,9 раза [41]. В другой работе было показано, что в период от 2 до 5 лет до постановки диагноза ВЗК пациенты получали антибактериальную терапию по каким-либо другим причинам [42]. Еще одним свидетельством в пользу влияния КМ является наличие в анамнезе перенесенного гастроэнтерита у пациентов с ВЗК. Было показано, что наличие одного эпизода гастроэнтерита в прошлом повышает риск последующего развития ВЗК на 40% [43]. По данным различных авторов, риск развития ВЗК увеличивается в 2–5 раз у пациентов с синдромом раздраженной кишки при наличии в анамнезе острого гастроэнтерита [44].

Имеют место свидетельства того факта, что грудное вскармливание может обладать защитным свойством в отношении развития ВЗК. Это связывают с микробным разнообразием грудного молока, как следствие обладающего про- и пребиотическими эффектами [45]. Микробный состав грудного молока включает: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Bifidobacteria* [46]. Олигосахариды в составе грудного молока обладают пребиотическим действием, что способствует формированию КМ у детей [45], а также ингибируют адгезию энтеропатогенных штаммов *E. coli*, *Vibrio cholerae* и *Salmonella phyris* к эпителиоцитам [47].

В другом исследовании было показано, что грудное вскармливание ведет к преобладанию *Firmicutes* и *Actinobacteria* по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании [48].

Еще одним фактором, довольно сильно влияющим на состав КМ, являются пищевые предпочтения. Так, при преобладании животной пищи в рационе увеличивается численность *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides* в противовес *Firmicutes*. И наоборот, при преобладании растительной пищи, численность последних увеличивается. В 2011 г. был опубликован систематический обзор, в котором было показано, что диета, богатая жи-

рами, омега-6 жирными кислотами и мясом была ассоциирована с повышенным риском развития БК, в свою очередь употребление большого количества клетчатки и фруктов было связано со снижением риска развития БК, а снижение риска развития ЯК было связано с употреблением большого количества овощей. Объяснение подобным фактам может быть связано с тем, что при изменении пищевых привычек, например употреблении пищи животного происхождения, снижается численность *Firmicutes* [28]. Значимость диеты и средовых факторов на изменение кишечной микробиоты также подтверждается с помощью исследований, в которых показано абсолютно противоположное соотношение бактериоидов и *Firmicutes* в фекалиях африканских детей, употребляющих примитивную пищу, и европейских детей, в основе диет которых продукты западного рациона [49]. В норме у добровольцев на диете с повышенным содержанием белка и животного жира в КМ преобладают бактериоиды, а при диете с повышенным содержанием углеводов — представители *Prevotella* [50].

Стоит помнить и о влиянии курения на ВЗК. Известно о негативном влиянии курения на течение БК, в отличие от ЯК, где курение обладает протективным действием [51], наряду с этим до настоящего времени точно неизвестен механизм негативного влияния курения на течение БК, позитивного — на течение ЯК [52].

Выводы

Имеющаяся на сегодняшний день теория патогенеза ВЗК выглядит следующим образом: нарушение иммунной регуляции, активирующее ответ под влиянием факторов окружающей среды по отношению к антигенам индигенной КМ у генетически приверженных к этому лиц [53].

Значительное число генов КМ делает их ключевыми модуляторами здоровья и болезни. Исследования по молекулярному анализу состава микробиоты приблизили нас к пониманию патогенеза ВЗК: метагеномное секвенирование кишечной флоры выявило, что их геном в 150 раз длиннее человеческого и соответствует более чем 1000 разновидностей бактерий [16]. И тем не менее открытым остается вопрос: нарушение КМ является причиной или следствием ВЗК? Впрочем, результаты исследований на мышиных моделях убедительно доказывают, что КМ влияет как на развитие, так и на характер течения данной группы заболеваний. Дополнительными свидетельствами ключевой роли КМ является эффективность антибактериальной терапии при определенных формах БК и фекальной трансплантации в лечении ЯК. Также доказано, что характер питания влияет на состав КМ. И если на настоящем этапе мы не можем влиять на факторы окружающей среды, которые оказывают негативное влияние на ВЗК, например загрязнение окружающей среды, то изменение характера питания с высоким содержанием в рационе фруктов и овощей может служить в качестве способа снижения риска развития ВЗК у генетически предрасположенных лиц и риска рецидива.

Мкртчян Л.С.

<https://orcid.org/0000-0002-1820-4488>

Мазовка К.Е.

<https://orcid.org/0000-0002-0436-6208>

Ткачев А.В.

<https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>



Литература

1. DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 8 (9). — P. 523–531.
2. Zhang Y.J., Xu J.J., Wang P., Wang J.L. Multidrug resistance gene and its relationship to ulcerative colitis and immune status of ulcerative colitis // *Genet. Mol. Res.* — 2014. — Vol. 13 (4). — P. 10837–10851.
3. Stange E.F., Travis S.P. The European consensus on ulcerative colitis: new horizons? // *Gut.* — 2008. — Vol. 57 (8). — P. 1029–1031.
4. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S., Beglinger C. et al. European evidence-based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: definitions and diagnostic // *Gut.* — 2006. — Vol. 55 (1). — P. 1–15.
5. Hisamatsu T., Suzuki M., Reinecker H.C., Nadeau W.J., McCormick B.A., Podolsky D.K. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 993–1000.
6. Petnicki-Ocwieja T., Hrcir T., Liu Y.J., Biswas A., Hudcovic T., Tlaskalova-Hogenova H. et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106. — P. 15813–15818.
7. Kobayashi K.S., Chamaillard M., Ogura Y., Henegario O., Inohara N., Nunez G. et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract // *Science.* — 2005. — Vol. 307. — P. 731–734.
8. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M. et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 44–54.
9. Rehman A., Sina C., Gavrilova O., Hasler R., Ott S., Baines J.F. et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1354–1362.
10. Iliev I.D., Funari V.A., Taylor K.D., Nguyen Q., Reyes C.N., Strom S.P. et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis // *Science.* — 2012. — Vol. 336. — P. 1314–1317.
11. Drummond R.A., Franco L.M., Lionakis M.S. Human CARD9: a critical molecule of fungal immune surveillance // *Front Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 1836.
12. Janowitz H.D., Croen E.C., Sachar D.B. The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review // *Inflamm. Bowel Dis.* — 1998. — Vol. 4. — P. 29–39.
13. Knox N.C., Forbes J.D., Peterson C.L., Van Domselaar G., Bernstein C.N. The gut microbiome in inflammatory bowel disease: lessons learned from other immune-mediated inflammatory diseases // *Am J Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 114. — P. 1051–1070.
14. Sartor R.B., Wu G.D. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches // *Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 152. — P. 327–239.
15. Chiodini R.J., Kruijning H.J.V., Thayer W.R. et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1984. — Vol. 29. — P. 1073–1079.
16. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
17. Sokol H., Leducq V., Aschard H., et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD // *Gut.* — 2017. — Vol. 66. — P. 1039–1048.
18. Демьянова Е.В., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Шалаева О.Н. Особенности состава микробиоты кишечника и метаболома крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Российский иммунологический журнал.* — 2018. — Т. 12, № 4. — С. 654–656.
19. Pascal V., Pozuelo M., Borrueal N., Casellas F., Campos D., Santiago A. et al. A microbial signature for Crohn's disease // *Gut.* — 2017. — Vol. 66. — P. 813–822.
20. Yilmaz B., Juillerat P., Oyas O., Ramon C., Bravo F.D., Franc Y. et al. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease // *Nat. Med.* — 2019. — Vol. 25. — P. 323–336.
21. Halfvarson J., Brislawn C.J., Lamendella R., Vazquez-Baeza Y., Walters W.A., Bramer L.M. et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease // *Nat. Microbiol.* — 2017. — P. 2–17004.
22. Суворова Г.Н., Мякишева Ю.В., Каторкин С.Е., Андреев П.С., Давыдова О.Е., Лямин А.В., Круглов Е.Е., Сухачев П.А. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2018. — № 4. — С. 170–175.
23. Купаева В.А., Лоранская И.Д., Болдырева М.Н. Профиль пристеночного и полостного микробиома кишечника пациентов с язвенным колитом // *Клин. фармакол. тер.* — 2020. — Vol. 29 (3). — P. 49–54.
24. Купаева В.А., Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Нанаева Б.А., Шапина М.В. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2020. — № 179 (7). — P. 78–85.
25. Altomare A., Putignani L., Del Chierico F. et al. Gut mucosal associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than fecal microbiota // *Dig. Liver Dis.* — 2019. — Vol. 51 (5). — P. 648–656.
26. McMullen L., Leach S.T., Lemberg D.A., Day A.S. Current roles of specific bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Microbiology.* — 2015. — Vol. 1 (1). — P. 82–91.
27. De Cruz P., Prideaux L., Wagner J. et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2012. — P. 18–372.
28. Quevrain E., Maubert M.A., Michon C., Chain F., Marquant R., Tailhades J. et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease // *Gut.* — 2016. — Vol. 65. — P. 415–425.
29. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermudez-Humaran L.G., Gratadoux J.J. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105. — P. 16731–16736.
30. Rajca S., Grondin V., Louis E., Vernier-Massouille G., Grimaud J.C., Bouhnik Y. et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2014. — Vol. 20. — P. 978–986.
31. Martin R., Chain F., Miquel S., Lu J., Gratadoux J.J., Sokol H. et al. The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2014. — Vol. 20. — P. 417–430.
32. Zhang M., Qiu X., Zhang H., Yang X., Hong N., Yang Y. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* inhibits interleukin-17 to ameliorate colorectal colitis in rats // *PLoS One.* — 2014. — P. 9–e109146.
33. Ott S.J. et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 831–841.
34. Li Q. et al. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 48. — P. 513–523.
35. Lewis J.D. et al. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease // *Cell Host Microbe.* — 2005. — Vol. 18. — P. 489–500.
36. Limon J.J., Tang J., Li D., Wolf A.J., Michelsen K.S., Funari V. et al. *Malassezia* is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models // *Cell Host Microbe.* — 2019. — Vol. 25. — P. 377–388.
37. Tito R.Y., Chaffron S., Caenepeel C. et al. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota // *Gut. gutjnl.* — 2018.
38. Zuo T., Lu X., Zhang Y., et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis // *Gut.* — 2019. — Vol. 68. — P. 1169–1179.
39. Elson C.O., McCracken V.J., Dimmit R.A. et al. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota // *Immunol. Rev.* — 2005. — Vol. 206. — P. 260–276.
40. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet.* — 2018. — Vol. 390. — P. 2769–2778.
41. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease // *Am J Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2687–2692.
42. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis // *Am J Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 2133–2142.
43. Porter C.K., Tribble D.R., Aliaga P.A., Halvorson H.A., Riddle M.S. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 781–786.
44. Garcia Rodriguez L.A., Ruigomez A., Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1588–1594.
45. Moossavi S., Miliku K., Sepehri S., Khafipour E., Azad M.B. The prebiotic and probiotic properties of human milk: implications for infant immune development and pediatric asthma // *Front. Pediatr.* — 2018. — P. 6–197.
46. Parigi S.M., Eldh M., Larssen P., Gabrielsson S., Villablanca E.J. Breast milk and solid food shaping intestinal immunity // *Front Immunol.* — 2015. — P. 6–415.
47. Coppa G.V., Zampini L., Galeazzi T., Facinelli B., Ferrante L., Capretti R. et al. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion to Caco-2 cells of diarrheal pathogens: *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, and *Salmonella typhi* // *Pediatr. Res.* — 2006. — Vol. 59. — P. 377–382.
48. Azad M.B., Konya T., Maughan H., Guttman D.S., Field C.J., Chari R.S. et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months // *CMAJ.* — 2013. — Vol. 185. — P. 385–394.
49. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children



from Europe and rural Africa. Proc Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – 107. – P. 14691-6.

50. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking longterm dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. – 2011. – 334. – P. 105-8.

51. Kuenzig M.E., Lee S.M., Eksteen B., Seow C.H., Barnabe C., Panaccione R. et al. Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis incorporating disease duration // BMC Gastroenterol. – 2016. – P. 16–143.

52. Ткачев А.В., Мкртчян А.В., Мазовка К.Е., Боханова Е.Г. В лабиринтах патогенеза: окружающая среда и метаморфозы облика ВЗК // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – № 2 (3). – P. 30–39.

53. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Заставная А.А. Виром кишечника и язвенный колит: новые грани взаимодействия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 170 (10). – P. 66–71.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

РАСТИТЕЛЬНОСТЬ НА ЛИЦЕ ПОВЫШАЕТ РИСК ЗАРАЗИТЬСЯ КОРОНАВИРУСОМ



Американские Центры по контролю и профилактике болезней (US Centres for Disease Control and Prevention — CDC) рекомендуют избавляться от растительности на лице. Врачи утверждают, что борода в тысячу раз повышает риск заразиться коронавирусом и другими болезнями. Об этом сообщает Daily Mail.

Как сообщается, медики проиллюстрировали свои рекомендации в специальной таблице, на которой распространены варианты «украшения лица» тем или иным бородами, бородками, усами и усами. Красными крестиками помечены недопустимые виды растительности — то есть, наиболее опасные с точки зрения вероятности заразиться. Зеленые галочки соответствуют более-менее приемлемой шерсти.

Как сообщают портал ScienceAlert, и рекомендации и соответствующая графика появились еще в 2017 году — то есть, более, чем за два года до появления новой угрозы здоровью человечества. Имели цель пояснить, почему осторожным мужчинам лучше бы побриться. Потому что растительность на лице снижает эффективность защитных масок. Снижает в силу весьма простой причины: из-за волос бороды или длинных усов защитная маска или респиратор плохо прилегают к лицу. Между ними образуются щели, сквозь которые легко проникает инфекция. Исследования показывают, что в организм бородача ей — инфекции — проникнуть гораздо проще, чем в гладко выбритого мужчину. Иной раз в тысячу раз проще.

Источник: www.med2.ru

УДК 616.61-009.7

Д.В. ПЕЧКУРОВ, В.А. ПОЛКАНОВА, Е.Н. ВОРОНИНА, Г.Ю. ПОРЕЦКОВА
Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей: проблемы и решения

Контактная информация:

Печкуров Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, **тел.:** +7 (846) 959-45-11, **e-mail:** dmpechkurov@yandex.ru

Актуальность проблемы поиска чувствительных и специфичных биомаркеров повреждения нефрона при различных патологических состояниях обусловлена ростом распространенности хронической болезни почек у детей. В настоящее время хроническая болезнь почек определяется снижением скорости клубочковой фильтрации, однако данный показатель является довольно вариативным, а его колебания зависят от множества факторов, таких как возраст, особенности заболевания, питания, физической активности. В статье представлен обзор исследований по проблеме ранней диагностики хронической болезни почек у детей. Описаны преимущества и недостатки ранних биомаркеров повреждения почек, к которым относятся NGAL, KIM-1, VEGF, TIMP-1, Коллаген IV типа, креатинин сыворотки, цистатин С. Проведенные исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность цистатина С при начальных стадиях хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ранняя диагностика, превентивная нефрология, цистатин С, креатинин, тубулярная дисфункция, дети, липокалин, фактор роста эндотелия сосудов.

(Для цитирования: Печкуров Д.В., Полканова В.А., Воронина Е.Н., Порецкова Г.Ю. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей: проблемы и решения. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 14–20)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-14-20

D.V. PECHKUROV, V.A. POLKANOVA, E.N. VORONINA, G.YU. PORETSKOVA
Samara State Medical University, Samara

Early diagnosis of chronic kidney disease in children: problems and solutions

Contact details:

Pechkurov D.V. — MD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases

Address: 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099, **tel.:** +7 (846) 959-45-11, **e-mail:** dmpechkurov@yandex.ru

The urgency of the problem of searching for sensitive and specific biomarkers of nephron damage in various pathological conditions is due to the increasing prevalence of chronic kidney disease in children. Currently, chronic kidney disease is determined by a decrease in the glomerular filtration rate, however, this indicator is quite variable, and its fluctuations depend on many factors, such as age, features of the disease, nutrition, and physical activity. The article presents an overview of research on the problem of early diagnosis of chronic kidney disease in children. The advantages and disadvantages of early biomarkers of kidney damage are described, which include NGAL, KIM-1, VEGF, TIMP-1, Type IV collagen, serum creatinine, cystatin C. The conducted studies demonstrate the high diagnostic value of cystatin C in the initial stages of chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, early diagnosis, preventive nephrology, cystatin C, creatinine, tubular dysfunction, children, NGAL, vascular endothelial growth factor.

(For citation: Pechkurov D.V., Polkanova V.A., Voronina E.N., Poretskova G.Yu. Early diagnosis of chronic kidney disease in children: problems and solutions. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 14–20)



Распространенность хронической болезни почек (ХБП) во всем мире высока и достигает 12–18% популяции, составляя в среднем по данным мета-анализа 13,4% [1]. В клинической практике диагноз ХБП принято устанавливать при выявлении в процессе обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почечной ткани, в случае их сохранения три и более месяцев [2].

Прогрессирование ХБП, часто протекающее с минимальными клинико-лабораторными симптомами, приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), что влечет за собой необходимость дорогостоящих методов лечения — заместительной почечной терапии или трансплантации почки. По данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии, диализ получают свыше 44 тыс. больных с терминальной стадией ХБП [3].

Разработка мероприятий по своевременной диагностике и предупреждению хронизации заболеваний почек у детей является актуальной проблемой современной превентивной нефрологии. До настоящего времени в отечественной и зарубежной литературе уделяется мало внимания превентивной нефрологии, диспансеризации и ведению детей с ранними стадиями ХБП. Важным в оценке выраженности патологического процесса в почках, дифференциальной диагностике различных форм нефропатий и выборе терапии является определение уровня поражения нефрона [4].

Определение критериев ранней диагностики ХБП, замедление прогрессирования заболеваний почек, отдаление формирования необратимых структурных изменений почек и снижение риска осложнений являются приоритетными целями и представляют собой пока еще нерешенную медико-социальную проблему.

Маркеры тубулярной дисфункции

Многочисленные исследования описывают роль поражений канальцев почек в формировании и прогрессировании ХБП. При любом заболевании почек и наличии отягощающих условий, механизмы патогенеза, которые вызывают прогрессирование повреждения почек, схожи для тубулоинтерстициальных заболеваний и характеризуются атрофией и гипоксией канальцев, повреждением перитубулярных капилляров и как исход — интерстициальным фиброзом, чем объясняется необратимость процесса развития хронической уремии. В исследованиях показано, что белок L-FABP (белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма), эндотелин-1, β -2 микроглобулина и NAG, NGAL (человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) приобретают важное клиническое значение как прогностические факторы тяжести и прогрессирования заболеваний, приводящих к ХБП [5].

Функции, которые выполняют почки, многочисленны, среди них выделительная, эндокринная и метаболическая функции. Скорость клубочковой фильтрации — лишь одна из составляющих фильтрационной функции почек, однако является признанным суммарным показателем почечной функции, изменяющейся при ряде структурных повреждений, а при ХБП неуклонно снижается [6]. Но на практике данный показатель сложно точно и эффективно рассчитать. Следует отметить, что СКФ почек определяется как общая сумма нефронов и СКФ в каждом из них. Таким образом, СКФ может быть снижена как в каждом нефроне, так и являться следствием снижения числа нефро-

нов [7]. Поэтому ранняя потеря нефрона может быть не диагностирована, поскольку почка будет компенсировать снижение функции увеличением СКФ в остальных функционирующих нефронах, и лишь утрата компенсаторной способности может стать ранним проявлением повреждения почек [8]. СКФ является динамической переменной, демонстрирующей как вариабельность при различном возрасте пациентов, площади тела, так и различное состояние гидратации, активности и потребления белка [9, 10].

Надежность ранних биомаркеров повреждения почек на сегодняшний день является предметом споров. СКФ измеряется лишь путем измерения клиренса идеального фильтрационного маркера или расчетом по прогностическим формулам. Какой же маркер почечного повреждения можно считать идеальным? По мнению большинства авторов, он должен свободно фильтроваться клубочками без выделения, реабсорбции или метаболизма канальцами. «Золотым» стандартом измерения СКФ является клиренс плазмы от экзогенных фильтрационных маркеров, таких как инулин или иоталамат, но использование их в клинической практике ограничено, поскольку существуют сложности измерения. Зачастую данный анализ рекомендуют только как подтверждающий тест [11–13].

Маркеры канальцевого повреждения почек

NGAL расположен в специальных гранулах нейтрофилов и проявляется в очень низких концентрациях во многих тканях человека, в том числе в почках, трахее, легких, желудке и кишечнике. Больше всего значение NGAL изучено в качестве биомаркера острого повреждения почек. Уровень NGAL в моче и плазме коррелируют при его повышенном синтезе. NGAL плазмы свободно фильтруется гломерулами, а большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах мегалин-зависимым эндоцитозом, возвращая таким путем железо в клетки. NGAL мочи определяется лишь при повреждении проксимальных канальцев, так как растет синтеза NGAL de novo в дистальных отделах нефрона, это характерно для острой почечной недостаточности (ОПН). Высокий уровень вновь синтезированного NGAL доказывает значительное увеличение мРНК в толстой части восходящей петли Генле и собирательных трубках. У пациентов с ОПН при исследовании биоптатов NGAL аккумулируется в 50% случаев в кортикальной части петли Генле. Снижение гломерлярной фильтрации при ОПН ведет к аккумуляции NGAL в системной циркуляции [14].

NGAL в моче (uNGAL) экспрессируется пропорционально степени ОПН. Доказано, что у пациентов при прогрессировании ХБП выявляется уровень NGAL и uNGAL выше, чем у пациентов без прогрессии. Поэтому важным является то, что данный биомаркер не зависит от СКФ. У пациентов с аутоиммунным доминантным поликистозом почек NGAL коррелирует со степенью остаточной СКФ и тяжестью заболевания. При хроническом повреждении почек у больных с IgA-нефропатией и волчаночным нефритом, а также при почечных инфекциях uNGAL может являться ранним маркером. Повышенный уровень NGAL плазмы коррелирует со сниженной функцией почек у больных с люпус нефритом [15]. Кроме того, повышенный интерес к липокалину-2 связан с его специфичностью при ишемическом и нефротоксическом повреждении канальцев, а нарастание уровня NGAL в моче опережает нараста-



ние сывороточного креатинина в среднем на 48 ч, а сам тест является неинвазивным [16].

Печеночная форма белка L-FABP экспрессируется не только в печени, а также и в почках (в извитой и прямой частях почечных канальцев). Его концентрация в моче повышается у больных при недиабетической ХБП, ранней диабетической нефропатии, идиопатическом фокальном гломерулосклерозе и поликистозе почек. Его ограниченное применение как маркера повреждения почек связано с тем, что несмотря на то, что данный белок значительно экспрессируется в печени и свободно фильтруется клубочками, большая его часть сразу реабсорбируется мегалинзависимым механизмом в проксимальных канальцах [17].

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1) KIM-1 — трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина. Впервые описан в 1998 г. [18]. KIM-1 является признанным маркером канальцевого повреждения почек при их остром повреждении. В неповрежденной ткани почек содержится в малом количестве, однако после ишемии его уровень в регенерирующих проксимальных канальцах почек заметно возрастает. На экспериментальных моделях показано повышение уровня KIM-1 при ишемическом воздействии на почки, однако оно не всегда сопровождается повышением содержания азота мочевины и креатинина плазмы крови. На данный момент появляется все больше работ по использованию KIM-1 как маркера почечного повреждения при разных хронических заболеваниях. В исследовании, проведенном на группе пациентов с недиабетической нефропатией и выраженной протеинурией, показано, что KIM-1 значительно повышен среди пациентов с протеинурией, по сравнению с контрольной группой, его снижение происходит в ответ на лечение иАПФ. Даже при достижении целевого уровня протеинурии до 1 г/л, KIM-1 не достигает нормы, что подтверждает тот факт, что повреждение канальцевого аппарата почек продолжается [19].

VEGF (vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов), важен для поддержания стабильности эндотелия и физиологического неопангенеза, кроме того активно участвует в процессах неоваскуляризации при патологических процессах. VEGF стимулирует пролиферацию клеток эндотелия сосудов, изолированных из артерий, вен и лимфатических сосудов *in vitro*. При моделировании доказано активирующее влияние VEGF на ангиогенез *in vivo*. VEGF-A является жизненно необходимым фактором для роста и развития организма как в эмбриональном, так и раннем постнатальном периодах, важен для эндохондрального роста кости, индуцирует выработку белков-ингибиторов апоптоза Bcl-2, A1 и сурвивина клетками эндотелия. В исследованиях, проведенных Бобковой И.Н., Козловской Л.В. с соавт., показан высокий уровень экспрессии маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с хроническим гломерулонефритом и тубулоинтерстициальным фиброзом по сравнению с группой больных без фиброза. Однако при прогрессировании течения нефрита уровень в моче VEGF снижался, что свидетельствует о пониженной способности эндотелия к регенерации. Имеются данные, что уровень сывороточного и мочевого показателя VEGF у пациентов при гломерулярном склерозе, тубулоинтерстициальном фиброзе, амилоидозе почек и различных формах гломерулонефрита не отличается от контрольной группы пациен-

тов. Выявлена корреляция только между уровнем креатинина крови и уровнем экскреции VEGF, а также степенью гематурии и VEGF [17–19].

Маркеры клубочкового повреждения почек Коллаген IV типа (Type-IV collagen)

Значительный интерес представляют работы, посвященные изучению коллагена IV типа в качестве маркера диабетической нефропатии (ДН). Кроме этого, известно, что уровень коллагена IV типа в моче повышен при других болезнях почек.

Коллаген IV типа является высокомолекулярным белком, относящимся к группе нефибриллярных коллагенов, которые формируют сетевидные структуры. Это основной компонент базальной мембраны гломерул и мезангиального матрикса клубочкового аппарата почек. При СД активируется ряд иммунновоспалительных, гемодинамических, метаболических и профиброгенных факторов, что ведет к избыточному накоплению коллагена IV типа в клубочковом аппарате, что ведет к склерозированию. Увеличивается концентрация коллагена IV типа в моче, при этом выявлено, что это указывает на высокий риск снижения СКФ [19, 20]. Кроме того, доказано, что у пациентов с СД уровень коллагена IV типа в моче повышается при низком или высоком уровне альбуминурии в отличие от пациентов с нормоальбуминурией. Доказано, что экскреция коллагена с мочой постепенно нарастает при прогрессировании диабетической нефропатии, причем риск прогрессирования заболевания выше у пациентов с СД при нормоальбуминурии и повышенной экскрецией коллагена IV типа с мочой [20]. По результатам исследований, накопление коллагена IV типа — это характерный признак гломерулосклероза при СД. Возможно, коллаген IV типа является наиболее специфическим маркером диабетической нефропатии, например по сравнению с уровнем альбумина, который также повышается при сердечно-сосудистых заболеваниях. При интенсивной терапии диабетической нефропатии замедляется рост экскреции коллагена IV типа с мочой, что указывает на возможность использования данного маркера для оценки эффективности проводимой терапии. Таким образом, данные исследований показали, что коллаген IV типа может стать наиболее чувствительным маркером прогрессирования диабетической нефропатией [21].

Тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы-1 (TIMP-1). Матриксные металлопротеиназы (MMP) образуют семейство цинк-зависимых эндопептидаз, обладающих внеклеточной активностью. Семейство MMP способно разрушать такие компоненты внеклеточного матрикса, как коллаген, эластин, желатин и казеин. В норме эндопротеазы продуцируются в соединительной ткани, участвуя в ремоделировании тканей, процессах репарации при различных патологических процессах. При патологии MMP разрушают микроокружение в соединительной ткани. Лейкоциты, по большей части макрофаги — это основные источники MMP, позволяющие экстравазацию и проникновение лейкоцитов в ткани как компонента воспалительного процесса. В настоящее время выявлено более 20 различных MMP, которые подразделяются на коллагеназы (например, MMP-1), желатиназы (MMP-2 и MMP-9), стромелизины (например, MMP-3 и MMP-10), матрилизины и др. Данные ферменты экскретируются с помощью различных клеток (фибробласты, эндотелиальные клетки, моноциты и макрофаги) или могут входить в состав клеточной



мембраны. При увеличении активности MMP увеличивается ремоделирование внеклеточного матрикса и его патологическая реорганизация при таких процессах, как атеросклероз, формирование аневризмы и ДН [17, 21].

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) являются белками, которые специфически ингибируют MMP, поддерживая баланс между деструкцией и формированием матрикса. Имеются четыре известных TIMP (TIMP 1–4). Все они состоят из двух доменов, зафиксированных шестью дисульфидными связями. Один домен отвечает за ингибирование, а другой домен связывается с проматриксами и стимулирует клеточную пролиферацию. TIMP — биомаркер ремоделирования внеклеточного матрикса и тубулоинтерстициального фиброза. В экспериментальной модели на животных TIMP-1 выявлялся в моче еще до классических биомаркеров ДН, таких как альбумин, что говорит о преимуществе данного маркера, поэтому предлагается использовать его в качестве более раннего маркера для диагностики ДН [22].

Общепринятым маркером оценки функции почек при ведении пациентов с ХБП является креатинин сыворотки. Преимуществом данного маркера является его доступность и простота измерения [23]. Креатинин вырабатывается с относительно постоянной скоростью и экскретируется в основном с помощью клубочковой фильтрации. Недостатком креатинина, как специфического маркера повреждения почек, является его вариабельность при различии диеты, мышечной массы, пола, возраста, приеме некоторых лекарств, быстром изменении функции почек и активной секреции почками, например он производится из мышечного креатина [24].

Традиционно у детей применяется расчет СКФ по клиренсу креатинина с помощью формулы Шварца или адаптированного под педиатрическую практику ее варианта [25, 26]. Согласно рекомендациям United States National Kidney Disease Education Program (NKDEP), усовершенствованная формула Шварца является лучшей педиатрической формулой, основанной на уровне креатинина, однако при умеренном и выраженном его снижении данная формула завышает истинные значения СКФ [27].

Тяжесть (стадия) ХБП определяется степенью уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стойкое снижение СКФ в течение 3 месяцев дает основания для установления диагноза ХБП даже при отсутствии других признаков повреждения почек. Степень снижения СКФ весьма тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, которые возникают по мере прогрессирования хронических нефропатий. Это позволяет довольно надежно оценивать прогноз заболевания у конкретного больного, являясь важнейшей характеристикой скорости прогрессирования ХБП [28].

Однако в настоящее время диагностическая ценность такого традиционного показателя функционального состояния почек, как креатинин, в педиатрической практике подвергается сомнению. Это связано с рядом факторов, во-первых, сбор суточной мочи у детей, особенно раннего возраста, затруднителен; во-вторых, определение креатинина является недостаточно точным по сравнению с клиренсом экзогенно введенного маркера, так как на показатель СКФ может влиять то, что креатинин секретируется и проксимальными канальцами, это приводит к завышению истинных значений СКФ

до 40%; в-третьих, оценка ренальной функции у детей требует знания возрастных референтных интервалов, что не всегда возможно в практике [29]. Кроме того, у детей с нарушениями питания, амиотрофией, болезнями печени, инфекционными процессами уровень креатинина может изменяться независимо от СКФ.

В связи с этим имеется настоятельная необходимость в чувствительных, надежных и хорошо воспроизводимых методах оценки СКФ. К ранним биохимическим маркерам нарушения фильтрационной функции почек относят белок из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ цистатин С, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Данный биохимический показатель может служить ранним маркером снижения фильтрационной функции почек. Уровень цистатина С повышается при снижении СКФ [29].

Многоцентровые исследования показали, что расчет СКФ по значениям цистатина С имеет большую корреляцию с истинными значениями СКФ, определяемыми с помощью экзогенных маркеров. В итоге были разработаны формулы, применение которых позволяет с высокой надежностью рассчитывать значения СКФ по однократному измерению концентрации цистатина С в сыворотке [30].

У детей старше года жизни уровень цистатина С в крови практически не изменяется и не зависит ни от веса, ни от пола, в связи с чем цистатин С принято считать «идеальным» педиатрическим маркером. В педиатрической практике определение уровня цистатина С позволяет по специальным формулам рассчитывать значения СКФ, также может использоваться для дифференциальной диагностики гломерулярной и тубулярной дисфункции. Цистатин С также может рассматриваться не только для оценки почечных функций, но и как возможный биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции. У детей с пиелонефритом выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации цистатина С, по сравнению с концентрацией при инфекции мочевой системы, что может свидетельствовать о возможности его использования в качестве биомаркера воспаления почечной паренхимы [31].

Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови у детей коррелирует с длительностью заболевания сахарным диабетом I типа, и в этом случае сывороточный цистатин С как маркер СКФ значительно превосходит сывороточный креатинин [32]. При обследовании детей с острыми кишечными инфекциями и эксикозом показатели сывороточного креатинина и СКФ были в пределах нормы, а содержание цистатина С в моче статистически значительно различалось при различных степенях эксикоза [33, 34].

Таким образом, цистатин С сыворотки крови является специфичным и чувствительным ранним маркером повреждения почечной ткани, его уровень отражает степень снижения СКФ и мало зависит от других факторов. В связи с этим представляется актуальным исследование, направленное на изучение возможности использования цистатина С для раннего выявления и контроля за течением ХБП у детей.

В настоящее время определены новые биомаркеры ранней диагностики ХБП. Трубочатые биомаркеры представлены такими маркерами, как молеку-

ла-1 для повреждения почек, липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, белок, связывающий жирные кислоты печени, цистатин С и α-1-микроглобулин. Другими разными биомаркерами являются белок-1 хемоаттрактанта моноцитов, интерлейкин-18 и белок, связывающий ретинол 4 [35]. Новые биомаркеры фильтрации почек сами по себе или вместе с определением креатинина сыворотки улучшают оценку СКФ [36, 37]. Они имеют свои преимущества, однако дальнейшее их применение в качестве ранних биомаркеров ХБП требует дальнейшего изучения.

Цистатин С — это эндогенный маркер СКФ. Он был предложен как возможная альтернатива сывороточного креатинина, так как потенциально содержит меньше детерминант. Исследования показывают, что с помощью данного биомаркера более точно можно определить функцию почек. Цистатин С производится с постоянной скоростью всеми клетками, содержащими ядра, и свободно фильтруется клубочком, однако в отличие от креатинина, не секретируется, а реабсорбируется и метаболизируется эпителиальными клетками проксимального канальца [38–40]. У детей и подростков во время интенсивного роста и развития быстро изменяется мышечная масса, что оказывает влияние на уровень эндогенного креатинина. Поэтому многие авторы рекомендуют использовать именно цистатин С в качестве чувствительного и специфического биомаркера уровня СКФ. [41, 42]. Цистатин С устанавливается с помощью автоматизированных турбидиметрических анализов с усилением частиц латекса или с помощью иммунонефелометрии с усилением частиц (PENIA). Цистатин С, определенный методом PENIA, имеет более сильную корреляцию с СКФ [39].

Цистатин С является очень чувствительным показателем, так как его уровень резко меняется при возникновении малейшего повреждения почки. Поэтому использование данного биомаркера для раннего прогнозирования снижения функции наиболее целесообразно [43]. Dönmez O. с коллегами провели проспективное наблюдательное контролируемое исследование, в котором измеряли уровни цистатина С и креатинина в сыворотке, сравнивая СКФ, рассчитанную по этим двум параметрам, у детей с хроническими заболеваниями почек. В результате исследования выявлено, что цистатин С является более чувствительным показателем, чем креатинин, для диагностики хронической болезни почек с С1 по С3 стадии [44]. Другие исследования показали, что независимо от СКФ сывороточный цистатин С является более сильным прогностическим маркером смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающих ХБП, чем сывороточный креатинин. Исследование Wali U. и соавт. показало, что применение цистатина С для оценки клубочковой фильтрации, является лучшим почечным биомаркером для диагностики прегипертонической нефропатии у взрослых [45]. Многими исследователями доказано, что сахарный диабет, функциональные нарушения щитовидной железы и заболевания сердечно-сосудистой системы влияют на показатель цистатина С в крови [46]. Цистатин С широко используется для скринингового исследования пациентов с тяжелым сахарным диабетом или артериальной гипертензией, когда определение креатинина не дает точного результата. Доказано, что цистатин С может использоваться как более ранний

биомаркер, чем креатинин, для выявления нарушений функций почек у детей с ожирением [47].

В Медицинской школе Гарварда и диабетическом центре Joslin проведено когортное исследование пациентов с диабетом с 1–3 стадией ХБП, для прогнозирования тХПН с помощью оценки скорости клубочковой фильтрации на основе креатинина и цистатина С в сыворотке. По результатам исследования у пациентов с диабетом, имеющих ХБП, определение риска тХПН была оптимальной по уровню цистатина С. Проспективное когортное исследование с участием более 20 тыс. взрослых пациентов показало, что включение в обследование цистатина С вместе с показателем креатинина и расчетом соотношения альбумина к креатинину в анализе мочи позволило выявить риски, связанные с ХБП, по сравнению с единственным показателем креатинина. Проводилось исследование в США для оценки внутрибольничного изменения уровня цистатина С у детей с 3 по 5 стадии ХБП. Результаты исследования показали, что показатель цистатина С является более оптимальным для ведения пациентов с ХБП по сравнению с креатинином, так как не требует многочисленных повторных регистраций. Работа, проведенная Inker L.A. и его коллегами, показала, что соотношение креатинина к цистатину С более чувствительный маркер, чем определение только одного из показателей и является маркером диагноза хроническая болезнь почек. Применение в диагностике цистатина С отдельно, а также в соотношении с креатинином усиливает связь между изменением скорости клубочковой фильтрации и формированием тХПН в разных популяциях [48].

Проводилось исследование детей в возрасте 1,5 до 19,8 лет с единственной функционирующей почкой, имеющих риск развития ХБП, направленное на определение точности общих оценочных уравнений на основе креатинина, цистатина С и креатинина / цистатина С. Сравнили СКФ по «золотому» стандарту, измеренную однократной инъекцией инулина у 77 детей. По результатам исследования рекомендовано использовать комбинированное уравнение на основе цистатина С / креатинина в сыворотке для мониторинга функции почек у детей с одной функционирующей почкой. Fox J.A. с коллегами проводили исследование оценочной функции почек у детей с нейрогенным мочевым пузырем. По его результатам скорость клубочковой фильтрации цистатина С является лучшим маркером ранней почечной недостаточности у детей с нейрогенным мочевым пузырем [49].

Проспективное когортное исследование 274 пациентов проводилось в отделении интенсивной терапии в Швеции. Через три месяца после перенесенного эпизода ОПП при определении СКФ по креатинину ХБП диагностирована у 25% пациентов, а по цистатину С — у 67%. Таким образом, было доказано, что использование только креатинина при оценке функции почек приводит к недооценке почечной дисфункции у пациентов перенесенной ОПП [50, 51].

Важнейшее преимущество цистатина С по сравнению с уровнем сывороточного креатинина является то, что его концентрация не изменяется при различных воспалительных состояниях или обменных нарушениях. Однако цистатин С также имеет свои ограничения и может изменяться при заболеваниях эндокринной системы (надпочечников и щитовидной железы), а также зависит от пола и возраста пациента. Кроме того, обращает на себя внимание



разница в стоимости исследования, в настоящее время стоимость анализа сывороточного цистатина С дороже, чем анализ сывороточного креатинина. Поэтому во многих клинических лабораториях его определение недоступно.

Выводы

Таким образом, в современной детской нефрологии возрастает интерес к поиску новых биомаркеров возникновения и прогрессирования ХБП, что открывает перспективы для своевременного начала лечебно-профилактических мероприятий.

Креатинин сыворотки крови, который наиболее часто используется для диагностики ХБП, как маркер имеет ряд недостатков, в частности при выявлении начальных стадий почечной недостаточности. В связи с этим проводится поиск новых биомаркеров, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью. В частности, проведенные исследования продемонстрировали высокую диагностическую ценность цистатина С при начальных стадиях ХБП. Требуется дальнейшее изучение этого биомаркера в детской популяции.

Литература

- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – Systematic Review and Meta-analysis // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11 (7). — e0158765.10.1371/journal.
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Фомин В.В., Милованов Ю.С. Исследование MDRD: значение для клинической нефрологии // *Клиническая нефрология*. — 2013. — № 4. — С. 4–7.
- Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Терехин С.С. Хроническая болезнь почек у детей с врожденными обструктивными уропатиями: профилактика прогрессирования. — Самара, 2014. — 154 с.
- Борисова О.В. Профилактика формирования и прогрессирования хронической болезни почек, ассоциированной с инфекцией у детей: дис. ...докт. мед. наук, 14.01.08 // ГОУВПО «Самарский государственный медицинский университет». — Самара, 2012.
- Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей // *Российский педиатрический журнал*. — 2014. — Т. 17, № 6. — С. 10–15.
- Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Факторы формирования и клинические особенности хронической болезни почек у детей Оренбургской области // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63, № 4. — С. 312–314.
- Батталова А.И., Абдусагатов Ш.Ш. Хроническая болезнь почек у детей // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2018. — Т. 7, № 1. — С. 35.
- Мельникова Ю.С. Показатели эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек у детей: дис. ...канд. мед. наук. // *Казанский государственный медицинский университет*. — Казань, 2018.
- NAPRTCS: 2008 Annual Report. — Rockville, MD: EMMES, 2008.
- Ayesa N. Mian and George J. Schwartz Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. // *Adv Chronic Kidney Dis*. — 2017. — Vol. 24 (6). — P. 348–356.
- Ferguson T.W., Komenda P., Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. — 2015. — Vol. 24 (3). — P. 295.
- Rodenbach K.E., Fuhrman D.Y., Maier P.S. et al. Renal Response to a protein load in healthy young adults as determined by iohexol infusion clearance, cimetidine-inhibited creatinine clearance, and cystatin C estimated glomerular filtration rate. // *J Ren*. — 2017. — Vol. 27. — P. 275–281.
- Salvador C.L., Tøndel C., Rowe A.D., Bjerre A., Brun A., Brackman D., Mørkrød L. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C – based equations. // *Pediatr Nephrol*. — 2019. — Vol. 34 (2). — P. 301–311.
- Урзаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // *Практическая медицина*. — 2014. — Т. 1, № 4 (80). — С. 125–129.
- Белохвостикова Т.С. Липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов, у больных хронической болезнью почек: клинико-лабораторные взаимосвязи // *Нефрология и гемодиализ. Материалы VII конференции РДО*. — 2011. — Т. 13, № 3. — С. 268–269.
- Аборин С.В. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования острого повреждения почек у глубоко недоношенных новорожденных: автореф. дис. ...канд. мед. наук // *Самарский государственный медицинский университет*. — Самара, 2019.
- Толганбаева А. Новые биомаркеры для ранней диагностики хронической болезни почек у детей // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. — 2020. — № 1. — С. 201–205.
- Ichimura et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem*. — 1998. — Vol. 273 (7). — P. 4135–4142.
- Leung D.W. et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen // *Science*. — 1989. — Vol. 246 (4935). — P. 1306–1309.
- Peeters S.A et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2, -3, -10, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are associated with vascular complications in patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. // *Cardiovasc. Diabetol*. — 2015. — Vol. 14. — P. 31.
- Вельков В. Новые возможности для ранней диагностики субклинических, хронических и острых ренальных повреждений. — 2014. — 224 с.
- Батталова А.И., Абдусагатов Ш.Ш. Хроническая болезнь почек у детей // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2018. — Т. 7, № 1. — С. 35.
- Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии // *Нефрология*. — 2019. — Т. 23, № 5. — С. 47–55.
- Ayesa N. Mian, George J. Schwartz Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. // *Adv Chronic Kidney Dis*. — 2017. — Vol. 24 (6). — P. 348–356.
- Schwartz G.J., Brian L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents // *Pediatr Clin North Am*. — 1987. — Vol. 34. — P. 571–590.
- Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. — 2009. — Vol. 4. — P. 1832–1843.
- National Kidney Disease Education Program (NKDEP); GFR Calculator for Children: Bedside IDMS-traceable Schwartz GFR Calculator for Children. April 25, 2012. Available from: <http://nkdpep.nih.gov/lab-evaluation/gfrcalculators/children-conventional-unit.asp>.
- National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. // *Am J Kidney Dis*. — 2002. — Vol. 39 (1). — P. S1–S266.
- Комарова О.В. Значение цистатина с крови для оценки клубочковой фильтрации у детей с хронической болезнью почек // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2010. — № 3. — С. 34–35.
- Вельков В.В. Цистатин С — новый ренальный биомаркер для неонатологии и педиатрии // *Медицинский алфавит*. — 2015. — Т. 1, № 2. — С. 38–43.
- Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Ратынская Н.В., Муцолова С.А., Туз В.В., Бабунина Е.В. Хроническая болезнь почек у детей с хронической патологией / в кн.: *Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра: сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов*. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. — 2016. — С. 226.
- Кисельникова О.В., Спивак Е.М., Мозжухина Л.И. Цистатин С в оценке скорости клубочковой фильтрации почек у детей и подростков // *Пермский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 34, № 1. — С. 63–66.
- Дильдабекова А.С. Цистатин С в диагностике нарушения функции клубочковой фильтрации у детей с острыми кишечными инфекциями / А.С. Дильдабекова, Б.А. Абеуова, Р.Х. Бегайдарова // *Вопросы практической педиатрии*. — 2017. — Т. 12, № 1. — С. 41–43.
- Парфенчик И.В. Применение цистатина для оценки функции почек при острых кишечных инфекциях у детей / в сб.: *Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции*. — 2017. — С. 759–763.
- Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Muoneke V.U., Mbanefo N.R. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. — 2018. — Vol. 29 (4). — С. 775–784.
- George J.A., Gounden V. Novel glomerular filtration markers // *Adv Clin Chem*. — 2019. — Vol. 88.
- Astor B.C., Shafi T., Hoogeveen R.C. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population // *Am J Kidney Dis*. — 2012. — Vol. 59 (5). — С. 653–662.
- Xiao-Hua Chi, Gui-Ping Li, Quan-Shi Wang, Yong-Shuai Qi, Kai Huang, Qian Zhang, Yao-ming Xue. CKD-EPI creatinine-cystatin C glomerular filtration rate estimation equation seems more suitable for Chinese patients with chronic kidney disease than other equations // *BMC Nephrol*. — 2017. — Vol. 18. — P. 226.
- Niels Ziegelsch, Mandy Vogel, Eva Müller, Nadin Tremel, Anne Jurkutat, Markus Löffler, Nicolas Terliesner, Joachim Thierry, Anja Willenberg, Wieland Kiess, Katalin Dittrich. Cystatin C serum levels

in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage // *Ped. Neph.* — 2019. — Vol. 34 (3). — P. 449–457.

40. Casey M. Rebholz, PhD, MS, MPH, Morgan E. Grams, MD, PhD, MHS, Kunihiro Matsushita, MD, PhD, Elizabeth Selvin, PhD, MPH, and Josef Coresh, MD, PhD, MHS Change in Novel Filtration Markers and Risk of ESRD // *Am J Kidney Dis.* — 2015. — Vol. 66 (1). — P. 47–54.

41. Bargnoux A.S., Barguil Y, Cavalier E, Cristol JP. Estimation of glomerular filtration rate using cystatin C // *Ann Biol Clin.* — 2019. — Vol. 77 (4). — P. 375–380.

42. DSa J., Shetty S., Bhandary R.R., Rao A.V. Association Between Serum Cystatin C and Creatinine in Chronic Kidney Disease Subjects Attending a Tertiary Health Care Centre // *J Clin Diagn Res.* — 2017. — Vol. 11 (4). — P. 9–12.

43. Hari P, Ramakrishnan L, Gupta R, Kumar R, Bagga A. Cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in early chronic kidney disease // *Indian Pediatr.* — 2014. — Vol. 51. — P. 273–277.

44. Dönmez O.I, Korkmaz H.A., Y ld z N, Ediz B. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease // *Ren Fail.* — 2015. — Vol. 37 (5). — P. 784–790.

45. Wali U., Hussain M.M., Wali N., Nadeem A., Majeed F. Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy // *J Pak Med Assoc.* — 2019. — Vol. 69 (3). — P. 313–319.

46. Al Musaimi O., Abu-Nawwas A.H., Al Shaer D., Khaleel N.Y, Fawzi M Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and

cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker // *Semergen.* — 2019. — Vol. 45 (1). — P. 44–51.

47. Önerli Salman D, Ş klar Z, Çullas İlarıslan E.N., Özçakar Z.B., Kocaay P., Berberođlu M. Evaluation of Renal Function in Obese Children and Adolescents Using Serum Cystatin C Levels, Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae and Proteinuria: Which is most Useful? // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* — 2019. — Vol. 11 (1). — P. 46–54.

48. Fox J.A., Dudley A.G., Bates C., Cannon G.M. Jr. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder // *J Urol.* — 2014. — Vol. 191 (5). — P. 1602–1607.

49. Claire Rimes-Stigare, Bo Ravn, Akil Awad, Klara Torlén, Claes Roland Martling, 1 Matteo Bottai, Johan Mårtensson, Max Bell. Creatinine- and Cystatin C-Based Incidence of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease in AKI Survivors // *Critical Care Research and Practice.* — 2018.

50. Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Инарокова А.М. Возможности прогнозирования течения хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2019. — Т. 64. № 4. — С. 236.

51. Михалева, О.В. Оценка нефропротективных эффектов терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.02 // *НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, — М., 2019. — 114 с.*

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ЦЕЛЬНЫЕ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ - СПАСЕНИЕ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Две порции цельных молочных продуктов в день могут снизить риск метаболического синдрома, характеризуемого целым набором отклонений, включая диабет, высокое давление, ожирение. Этот синдром связан с повышенной вероятностью гипертонии, пишет *The Daily Mail*. Об этом говорят сотрудники Университета Макмастера

Они провели исследование состояния 140000 человек из 21 страны. Ученых интересовал рацион добровольцев, в частности, потребление молочных продуктов. Порция молока или йогурта составляла 244 граммов, сыра – 15 граммов и сливочного масла – 5 граммов. Оказалось, более активное потребление цельных (но не обезжиренных) молочных продуктов связано с более низкой

распространенностью метаболического синдрома.

К слову сказать, еще в 2016 году Университет Тафтса призывал выбирать жирное молоко, ведь оно помогает поддерживать нормальный вес и снижает риск диабета на 46%. Обезжиренные молочные продукты не приносили особой пользы. А вот если люди пили обычное молоко, то они были защищены от диабета. Дело в особых соединениях и жирных кислотах.

Источник: www.meddaily.ru



УДК 612.015.2

А.С. САМОЙЛОВ¹, А.В. ЖОЛИНСКИЙ², Н.В. РЫЛОВА¹, М.Н. ВЕЛИЧКО¹, И.В. БОЛЬШАКОВ¹, А.В. БОДРОВ¹, Р.А. СИМОНОВ¹, П.Д. ЧИЖИКОВ¹¹Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, г. Москва

Современные методы анализа композиционного состава тела

Контактная информация:**Рылова Наталья Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации**Адрес:** 420012, г. Москва, ул. Живописная, д. 46 (к. 8), **тел.:** +7-917-397-33-93, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы о современных методах анализа состава тела. Большое внимание уделяется описанию таких распространенных методик, как измерение антропометрических показателей и биоимпедансный анализ. Несмотря на низкую точность, антропометрия все еще является одним из наиболее популярных способов ориентировочной оценки нутритивного статуса. Также в статье детально рассматриваются такие методы, как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, с помощью которых можно получить точную и исчерпывающую информацию о составе тела человека. Необходимость в применении анализа состава тела существует в таких направлениях клинической медицины, как диетология, нефрология, комбустиология, хирургия, кардиология, анестезиология и реаниматология и т. д. В зависимости от целей и задач в конкретной клинической ситуации могут применяться различные методы исследования и их комбинации.

Ключевые слова: состав тела, биоимпедансный анализ, антропометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография.

(Для цитирования: Самойлов А.С., Жолинский А.В., Рылова Н.В., Величко М.Н., Большаков И.В., Бодров А.В., Симонов Р.А., Чижиков П.Д. Современные методы анализа композиционного состава тела. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 21–26)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-21-26

A.S. SAMOYLOV¹, A.V. ZHOLINSKIY², N.V. RYLOVA¹, M.N. VELICHKO¹, I.V. BOLSHAKOV¹, A.V. BODROV¹, R.A. SIMONOV¹, P.D. CHIZHIKOV¹¹State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow¹Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the FMBA of Russia, Moscow

Modern methods of body composition analysis

Contact details:**Rylova N.V.** — MD, Professor, Head of the Laboratory of Sport Nutritiology**Address:** 46 Zhivopisnaya St., apt. 8, Moscow, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-397-33-93, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

The article provides an overview of the Russian and foreign literature on modern methods for analyzing body composition. Much attention is paid to the description of such common methods as the measurement of anthropometric parameters and bioimpedance analysis. Despite low accuracy, anthropometry is still one of the most popular methods for an approximate assessment of nutritional status. We also discuss in detail the most commonly used laboratory methods, such as dual-energy X-ray absorptiometry, computed tomography and magnetic resonance imaging, which can provide accurate and comprehensive information about the human body composition. The need for body composition analysis exists in such areas of clinical medicine as dietetics, nephrology, combustingology, surgery, cardiology, anesthesiology and resuscitation, etc. It was concluded that, depending on the goals and objectives in a particular clinical situation, various research methods and their combinations can be used.

Key words: body composition, bioimpedance analysis, anthropometry, dual-energy x-ray absorptiometry, computed tomography.



(For citation: Samoylov A.S., Zholinskiy A.V., Rylova N.V., Velichko M.N., Bolshakov I.V., Bodrov A.V., Simonov R.A., Chizhikov P.D. Modern methods of body composition analysis. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 21–26)

Оптимальный состав человеческого тела является одним из ключевых факторов поддержания здоровья и хорошего самочувствия в течение долгих лет жизни. Оценка состава тела дает общее представление не только о пищевом статусе человека, но и о его функциональных возможностях, что может быть полезно для диетологов, врачей-клиницистов, ученых и спортсменов. При этом оценка статуса питания имеет большое значение как на индивидуальном уровне, так и на уровне целых групп населения. Масштабное применение различных методов композиционного анализа состава тела позволяет выявить наличие повышенного риска серьезных заболеваний, связанных с питанием, и своевременно принять меры по их лечению и профилактике. Установлено, что изменения в отдельных компонентах человеческого организма ассоциированы с такими социально значимыми нозологиями, как инфаркт, инсульт, диабет, некоторые виды злокачественных опухолей, остеопороз и остеоартрит [1]. С увеличением распространенности вышеописанных заболеваний возрастает потребность в удобных, чувствительных и точных методах анализа состава тела.

Для упрощения и систематизации знаний были сформированы модели состава тела. В зависимости от целей и задач наиболее часто применяются двух-, трех-, четырех- и многокомпонентные модели. Традиционной считается двухкомпонентная модель оценки состава тела, в основе которой лежит разделение на жировую массу тела (ЖМТ) и безжировую массу тела (БЖМТ). БЖМТ включает в себя практически все органы и ткани человека (скелетные мышцы, соединительная ткань и т. д.), в то время как ЖМТ отражает только общее количество жировой ткани [1]. Наиболее точными методами измерения ЖМТ и БЖМТ в соответствии с двухкомпонентной моделью являются денситометрия (подводное взвешивание), гидрометрия и плетизмография с вытеснением воздуха [2]. Трехкомпонентная модель включает в себя дополнительное измерение общего количества минералов в костях. Классическим примером трехкомпонентного анализа является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [3]. В четырехкомпонентной модели состава тела БЖМТ дополнительно разделяется на общее количество воды и метаболически активную ткань. В клинической практике чаще всего используются трех- и четырехкомпонентные модели, что обусловлено их удобством с точки зрения врача-клинициста. Более сложные модели состава тела применяются в основном в клинических исследованиях, так как часто требуют использования нескольких методик и технологий, что является довольно трудоемким и затратным процессом.

Помимо классификации, основанной на количестве анализируемых компонентов, методы анализа состава тела можно разделить на полевые и лабораторные. К полевым методам относят такие недорогие и удобные в повседневной клинической практике способы исследования, как антропометрия и биоимпедансный анализ тела. Лабораторные методы в свою очередь включают в себя гидроденситометрию, плетизмографию с вытеснением воздуха, метод изотопного разбавления (гидрометрия), маг-

нитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию в сочетании с КТ или МРТ (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, исследование естественной радиоактивности всего организма, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия), ультразвуковое исследование (УЗИ), нейтронно-активационный анализ и т. д. [1, 4]. Данные способы анализа состава тела являются более сложными в исполнении и дорогостоящими, а также требуют участия высококвалифицированных специалистов, что затрудняет их масштабное применение в клинической практике. Некоторые из этих методик являются инвазивными (гидрометрия), подвергаящими пациента лучевой нагрузке (КТ, ПЭТ/КТ, ДРА) либо вызывающими психологический дискомфорт (гидроденситометрия), что также создает препятствия для их применения. Данный обзор сосредоточен на описании наиболее часто используемых и современных методов анализа состава тела и перспективах их применения в клинической практике.

Антропометрия

Измерение антропометрических характеристик является самым простым, неинвазивным и довольно информативным методом оценки нутритивного статуса пациента. Данный метод широко используется не только для выявления лиц из групп риска заболеваний, связанных с неправильным питанием, но и для мониторинга эффективности диетических мероприятий. Индекс массы тела (ИМТ) является наиболее часто используемым антропометрическим показателем. По результатам расчета ИМТ у взрослых людей выделяют 4 категории: низкий вес ($< 18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальный вес (от $18,5$ до $25,0 \text{ кг/м}^2$), избыточный вес (от $25,0$ до 30 кг/м^2) и ожирение ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) [5]. Ввиду значительных этнических и расовых различий для азиатского населения были предложены более низкие пороговые значения ИМТ: диапазон от 23 до $27,5 \text{ кг/м}^2$ соответствует избыточной массе тела, а значения более $27,5 \text{ кг/м}^2$ позволяют предположить ожирение [6]. Для определения нутритивного статуса по ИМТ у детей применяют центильные шкалы и величины стандартных отклонений (англ. Standart Deviation Score — SDS). Избыточная масса тела диагностируется при получении значения ИМТ выше 85 перцентиля или величине SDS более $+ 1,0$, в то время как ожирение соответствует значениям ИМТ более 95 перцентиля либо SDS более $+ 2,0$ [7].

Помимо индекса массы тела из антропометрических показателей используются измерение окружностей тела и кожных складок. Окружность талии используется у детей и взрослых в качестве величины, характеризующей количество висцеральной жировой ткани. Данный параметр измеряется с помощью неэластичной ленты в положении стоя во время выдоха в средней точке между нижней части грудной клетки и гребнем подвздошной кости. Пороговые значения кардиометаболического риска, предложенные для лиц европейских этнических групп, составляют $\geq 102 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ для женщин [8]. Также часто используется параметр соотношения окружностей талии и бедер. Дан-



ное соотношение позволяет оценить распределение жировой ткани в верхней и нижней частях тела и таким образом дифференцировать гиноидное и андроидное ожирение. Неблагоприятный прогноз в отношении сердечно-сосудистого риска определяется при получении значений $\geq 1,0$ для мужчин и $\geq 0,85$ для женщин [1]. Исследование толщины кожных складок позволяет определить плотность тела и на этом основании сделать предположение о процентном содержании подкожной жировой ткани. Для большей точности при данном обследовании рекомендуется использовать специализированные штангенциркули и проводить измерения не менее 2 раз. Толщину кожных складок чаще всего исследуют на таких участках, как бицепс, трицепс, подлопаточная и надподвздошная области. Однако иногда измерению также подвергаются кожные складки над брюшной полостью, передней частью бедра и голени. Полученные результаты обрабатываются с помощью уравнений Дарнина — Уомерсли, Сири или Деборы Керр. При использовании последнего уравнения в соответствии с протоколом ISAK (англ. International Society for the Advancement of kinanthropometry) необходимы значения 10 окружностей тела (см), 6 диаметров (мм), 9 длин и сегментов (см) и 8 кожных складок (мм) [9].

Несмотря на удобство антропометрических методов, главными ограничивающими факторами их применения является низкая точность и зависимость от навыков специалиста. Именно поэтому в настоящее время большое распространение получают инструментальные методы анализа состава тела.

Биоимпедансный анализ

Биоимпедансный анализ (англ. Bioelectrical Impedance Analysis — BIA) является широко используемым методом оценки состава тела, который все чаще применяется в клинической практике и научных исследованиях. Это довольно современный, быстрый, неинвазивный и удобный способ диагностики, относительно низкая стоимость которого обуславливает его растущую популярность в медицинских учреждениях, физкультурно-оздоровительных центрах и т. д. Технология данного метода диагностики основана на пропускании электрического тока низкого уровня (800 мкА) через тело человека. При этом электрический ток легко протекает через мышечную ткань организма, которая в среднем на 73% состоит из воды, в то время как жировая ткань, являясь одной из наименее гидратированной и бедной электролитами тканью в организме, вызывает значительное сопротивление прохождению электричества. Таким образом, люди с высокой долей безжировой массы тела при надлежащей гидратации имеют более высокую электропроводность, чем люди с большой долей жировой массы тела [10]. Устройства BIA определяют так называемый импеданс (Z), который характеризует полное электрическое сопротивление тканей. На основе значений импеданса и его составляющих оценивается количество общей воды, БЖМТ, ЖМТ, а также процентное содержание жировой ткани [11]. Важно понимать, что биоимпедансные анализаторы определяют количество БЖМТ не напрямую, а посредством оценки общего количества воды. Именно поэтому на точность результатов довольно сильно влияют состояния гипо- и гипергидратации, наличие регионарных отеков (лимфедема, воспалительные реакции) и беременность. Также к факторам, потенциально способным повлиять на результаты

тестирования, относят непропорциональное телосложение, проведение теста непосредственно после тренировки или приема пищи, повышенная температура тела, неправильное размещение электродов и тестирование в период овуляции [11, 12]. Отдельно стоит отметить, что на точность измерений влияет уравнение регрессии, используемое устройством BIA. Многие этих уравнений носят общий характер и мало специфичны для различных групп населения, что обуславливает вариативность измерений в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, уровня ожирения и физической активности [10].

В настоящий момент на рынке представлено большое количество моделей устройств BIA, которые классифицируются по нескольким признакам: по частоте применяемого тока (одночастотные, многочастотные, биоимпедансная спектроскопия), по объекту измерений (интегральные, локальные и полисегментные), по схемам наложения электродов («рука к руке», «рука к ноге», «нога к ноге» и прямое сегментарное), по тактике измерений (эпизодические и мониторные) [11, 13]. Одночастотные анализаторы используют электрический ток на одной фиксированной частоте 50 кГц, в то время как многочастотные приборы способны генерировать ток на двух и более частотах. Главной особенностью многочастотных анализаторов является способность определять фактическое количество внутри- и межклеточной жидкости. Было исследовано, что на низких частотах (1–5 кГц) электрический ток не проникает через клеточную мембрану, поэтому предполагается, что значения импеданса с использованием низкочастотного переменного тока а отражают содержание внеклеточной жидкости. И наоборот, при более высоких частотах (> 50 кГц) ток проходит через мембраны клеток и способен предоставить информацию как о внутриклеточных, так и внеклеточных жидкостных компартаментах [2]. Также при помощи многочастотных анализаторов можно провести сегментарный анализ тела, что позволяет более подробно изучить распределение мышечной и жировой тканей организма и выявить скрытые отеки в нижних конечностях [14]. Дальнейшим развитием технологии анализа состава тела на основе измерения импеданса является биоимпедансная спектроскопия. При данном типе исследования используются не менее 50 различных частот электрического тока в диапазоне от 1 кГц до 1200 кГц, что дает возможность наиболее точно оценить большинство клинически значимых параметров состава тела [14].

К другим важным электрическим характеристикам биоимпедансного анализа состава тела, помимо непосредственно значения импеданса и его составляющих, относятся резистивный индекс и фазовый угол. Резистивный индекс является довольно точным показателем, отражающим количество мышечной массы конечностей [15]. Фазовый угол, в свою очередь, предоставляет информацию о состоянии гидратации и количестве клеточной массы организма, являясь при этом маркером общего здоровья тела человека. Значения данного показателя снижаются при многих хронических заболеваниях (ХОБЛ, цирроз печени, онкологические заболевания и т. д.), воспалении различной локализации, недоедании, ожирении и длительной гиподинамией [16]. У пожилых людей фазовый угол является независимым предиктором таких клинически неблагоприятных исходов, как инвалидность и смертность



[17]. Нормальные значения фазового угла у взрослых здоровых людей составляют от 6 до 7°, в то время как у спортсменов данный показатель может достигать величины 8,5° и выше. Значения фазового угла менее 5° указывают на нарушение клеточной целостности и диктуют необходимость более глубокого обследования пациента [2].

Биоимпедансный анализ состава тела применяется во многих областях клинической медицины. Значения ЖМТ и БЖМТ и их контроль в динамике необходимы специалистам в области диетологии и эндокринологии для определения нутритивного статуса пациента и мониторинга эффективности диетических мероприятий при лечении ожирения и диабета [11]. Способность многочастотных устройств ВИА точно оценивать количество внутри- и внеклеточной жидкости используется в нефрологии (лечение хронической почечной недостаточности, мониторинг эффективности гемодиализа), комбустиологии, хирургии, кардиологии (мониторинг периферических и легочных отеков, контроль эффективности терапии диуретиками), анестезиологии и реаниматологии (контроль инфузионно-трансфузионной терапии) [18]. Значения фазового угла также полезны для диагностики саркопении и прогнозирования выживаемости пожилых пациентов и онкологических больных [17, 18].

Таким образом, биоимпедансный анализ является удобным и недорогим средством мониторинга состава тела человека, что обуславливает его растущую популярность среди специалистов различного профиля. На данном этапе наиболее современные устройства ВИА разработаны по принципу многочастотности, что значительно повышает точность исследования и расширяет возможности метода. Однако несмотря на преимущества технологии биоимпеданса и ее распространенность, у данного способа оценки состава тела существуют довольно значительные недостатки, к которым в первую очередь относятся снижение точности исследования при нарушении водно-электролитного баланса и вариативность измерений в зависимости от используемого устройства и индивидуальных характеристик пациента (пол, возраст, этническая принадлежность, уровень ожирения и физической активности).

Лабораторные методы

Гидростатическое взвешивание (или гидроденситометрия) — это основополагающий метод определения состава тела, который десятилетиями считался «золотым стандартом» для оценки ЖМТ и БЖМТ. Данный способ оценки состава тела основан на законе Архимеда, который гласит, что погруженное в воду тело выталкивается противодействующей силой, равной весу вытесненной воды. При этом чем больше количество жировой ткани и меньше мышечная масса, тем большие силы противодействия будут влиять на тело человека при погружении в воду. Данный факт обусловлен большей плотностью мышечной ткани по сравнению с жировой [1]. Во время процедуры гидроденситометрии точно измеряется масса тела человека и его объем, что позволяет рассчитать общую плотность. Используя параметр плотности, с помощью соответствующих уравнений рассчитываются значения ЖМТ и БЖМТ. При этом для получения точных результатов при применении данного метода необходимо учитывать количество воздуха, присутствующего в легких и желудочно-кишечном тракте во время измерения, что довольно затруднительно. Также к ограниче-

ниям метода относят значительную трудоемкость и длительность исследования, дискомфорт для человека и высокую стоимость оборудования [19]. Альтернативой гидростатическому взвешиванию является плетизмография с вытеснением воздуха. С помощью данного метода также измеряется плотность тела, однако процедура исследования занимает меньше времени и гораздо более удобна для пациентов. В настоящее время плетизмография с вытеснением воздуха является одной из немногих коммерчески доступных технологий, позволяющей точно оценивать состав тела новорожденных [4].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия является «золотым стандартом» диагностики остеопороза. Также с помощью этого метода можно оценить количество мышечной и жировой ткани в различных областях тела [20]. К преимуществам ДРА относятся быстрота выполнения, низкое радиационное воздействие (от 0,1 до 75 мкЗв в зависимости от производителя, модели и используемого режима сканирования) и отсутствие необходимости специальной подготовки со стороны пациента. При этом метод ДРА предполагает постоянный уровень гидратации мягких тканей, что может повлиять на точность исследования при наличии у пациента регионарных отеков, гипо- и гипергидратации [21].

Большого внимания заслуживает рассмотрение способов оценки состава тела, основанных на технологиях визуализации. Такие методы, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, считаются наиболее точными средствами количественной оценки состава тела на уровне органов и тканей [1]. С помощью КТ можно получить трехмерное объемное изображение различных частей тела в высоком разрешении, однако на практике чаще проводится двухмерный анализ осевых срезов тела, что обусловлено необходимостью минимизации дозы облучения. Было показано, что исследование осевых срезов на уровне третьего поясничного позвонка может предоставить информацию об общем количестве мышечной и жировой ткани во всем теле [22]. На основе анализа паравертебральной мышечной ткани по данным срезам и информации о росте человека можно рассчитать индекс скелетной мускулатуры (англ. skeletal muscle index — SMI). Значения данного индекса менее 41,2 см²/м² для пациентов обоих полов отражают значимую потерю мышечной ткани, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [23]. К преимуществам метода КТ относят высокую точность, способность дифференцировать подкожную и висцеральную жировую ткань, а также возможность выявить жировую инфильтрацию мышечной ткани и печени. К недостаткам можно отнести высокую стоимость, относительно высокий уровень облучения (для КТ позвоночника в среднем 6000 мкЗв), низкую практическую и высокие требования квалификации для специалистов-рентгенологов [24]. В отличие от приборов КТ, которые используют ионизирующее излучение для получения изображения, аппараты МРТ совершенно безвредны. Таким образом, высокий профиль безопасности метода МРТ позволяет проводить исследование даже у новорожденных детей. При этом отсутствие лучевой нагрузки предоставляет возможность провести полное сканирование тела с созданием трехмерной объемной модели. Для анализа результатов можно использовать программы автоматической сегментации изображения, которые позволяют быстро и точно оценить содержание жировой и мышечной тканей в раз-



личных частях тела [25]. К ограничениям метода МРТ относятся высокая стоимость оборудования и необходимость сохранять неподвижность в течение достаточно продолжительного исследования (средняя длительность процедуры составляет от 20 мин до 2 ч).

К визуализирующим методикам анализа состава тела можно отнести метод ультразвукового исследования. С помощью УЗИ можно оценить количество подкожной, внутрибрюшной и брыжеечной жировой ткани, а также определить толщину жира в параренальной клетчатке и в эпикарде. Одним из значимых ультразвуковых параметров ожирения является индекс жира брюшной стенки (англ. Abdominal wall fat index — WFI). Данный индекс рассчитывается как отношение толщины предбрюшинного жира (расстояние между передней поверхностью брюшины, покрывающей печень, до задней поверхности белой линии) к минимальной толщине подкожно-жировой клетчатки в области эпигастрия. На основании индекса WFI ожирение можно разделить на висцеральный (WFI > 1) и подкожный (WFI < 1) тип. Также УЗИ используется для оценки состояния мышечной ткани и диагностики саркопении. При этом чаще всего исследованию подвергается область четырехглавой мышцы бедра [24, 26].

Существует большое количество методов оценки состава тела, которые редко применяются в клинической практике вследствие большой стоимости и непрактичности, однако являются незаменимыми при проведении научных исследований. «Золотым стандартом» оценки общего количества воды в организме является метод гидрометрии. Для неинвазивной оценки содержания белка в организме и определения общего количества клеточной массы применяется исследование естественной радиоактивности всего организма. Нейтронный активационный анализ используется для анализа состава тела на элементарном уровне. Данный метод позволяет точно измерить общее содержание в организме таких элементов, как кальций, натрий, хлор, фосфор, азот, водород, кислород и углерод [4]. ПЭТ-сканирование (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ) используется для выявления областей с высокой метаболической активностью. Технология ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой в качестве индикатора в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» для обнаружения депо бурой жировой ткани в организме. Важность бурой жировой ткани объясняется ее протективным воздействием на организм человека при ожирении и сердечно-сосудистых заболеваниях [27]. ЯМР-спектроскопия применяется для измерения количества внутрипеченочных липидов, внутримиоцеллюлярных липидов (англ. intramyocellular lipid — IMCL) и внемиоцеллюлярных липидов (англ. extramyocellular lipid — EMCL) в мышечных волокнах. Было показано, что физическая активность и общая физическая форма связаны с повышением содержания IMCL, в то время как у людей с избыточным весом или ожирением наблюдается повышение количества EMCL. Также было исследовано, что увеличение соотношения EMCL/IMCL в мышцах связано с повышенной жесткостью артерий у взрослых людей [4, 28].

Весьма перспективным методом анализа состава тела является цифровая антропометрия. Трехмерные (3D) сканеры тела и приложения для анализа цифровых изображений на смартфонах позволяют быстро и безопасно оценить объемы, размеры и окружности тела в различных анатомических об-

ластях. Использование 3D-сканеров может послужить альтернативой более трудоемким и затратным способом анализа состава тела, однако на данный момент в связи с новизной этих устройств и приложений необходимы дальнейшие исследования, которые позволят рекомендовать данный метод для применения у различных групп населения [29, 30].

Выводы

В настоящее время исследование состава тела является важным направлением современной медицины. Различные методы диагностики, направленные на количественное и качественное определение составных компонентов человеческого тела, используются в таких клинических областях, как диетология, нефрология, комбустиология, хирургия, кардиология, анестезиология и реаниматология и т. д. Существующая классификация разделяет все методы анализа состава тела на полевые (антропометрия, биоимпедансный анализ) и лабораторные (МРТ, КТ, УЗИ, гидроденситометрия, плетизмография с вытеснением воздуха, гидрометрия). Для достижения поставленных целей в разных клинических ситуациях могут применяться различные способы исследования состава тела. Антропометрический метод, несмотря на низкую точность, широко применяется для ориентировочной оценки нутритивного статуса. Биоимпедансный анализ показал свою эффективность для диагностики и мониторинга состояний, связанных с нарушением гидратации. Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии незаменим для количественной оценки минеральной плотности костей при лечении остеопороза. Визуализирующие методики (КТ, МРТ, УЗИ) используются в ситуациях, когда необходима максимальная точность исследования. Такие методы диагностики, как гидрометрия, нейтронный активационный анализ, ПЭТ-сканирование и др., наиболее часто применяются при проведении научных исследований. Их активное использование в клинической практике ограничено сложностью проведения, высокой стоимостью и другими факторами. Также важно отметить, что весьма перспективным методом анализа состава тела является цифровая антропометрия.

Самойлов А.С.

<https://orcid.org/0000-0002-1227-2332>

Жолинский А.В.

<https://orcid.org/0000-0002-0267-9761>

Рылова Н.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9248-6292>

Величко М.Н.

<https://orcid.org/0000-0003-1859-0857>

Большаков И.В.

<https://orcid.org/0000-0002-6460-1337>

Литература

1. Kuriyan R. Body composition techniques // *Indian J Med Res.* — 2018. — Vol. 148 (5). — P. 648–658.
2. Marra M., Sammarco R., De Lorenzo A. et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview // *Contrast Media Mol Imaging* [электронный ресурс]. — 2019. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560329/>
3. Strydom K., Van Niekerk E., Dhansay M.A. Factors affecting body composition in preterm infants: Assessment techniques and nutritional interventions // *Pediatr Neonatol.* — 2019. — Vol. 60 (2). — P. 121–128.
4. Lemos T., Gallagher D. Current body composition measurement techniques // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* — 2017. — Vol. 24 (5). — P. 310–314.



5. Morais S.S., Ide M., Morgan A.M. et al. A novel body mass index reference range - an observational study // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2017. — Vol. 72 (11). — P. 698-707.
6. Liu B., Du Y., Wu Y. et al. Trends in obesity and adiposity measures by race or ethnicity among adults in the United States 2011-18: population based study // *BMJ [электронный ресурс]*. — 2021. — Vol. 372. — P. n365. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961695/>
7. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — № 16 (1). — С. 70-73.
8. Ross R., Neeland I.J., Yamashita S. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity // *Nat Rev Endocrinol*. — 2020. — Vol. 16 (3). — P. 177-189.
9. Arias Téllez M.J., Carrasco F., España Romero V. et al. A comparison of body composition assessment methods in climbers: Which is better? // *PLOS ONE [электронный ресурс]*. — 2019. — Vol. 14 (11). — P. e0224291. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867696/>
10. Holmes C.J., Racette S.B. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13 (8). — P. 2493.
11. Гириш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2018. — № 17 (2). — С. 121-132.
12. Borga M., West J., Bell J.D. et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling // *J Investig Med*. — 2018. — Vol. 66 (5). — P. 1-9.
13. Campa F., Toselli S., Mazzilli M. et al. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13 (5). — P. 1620.
14. Mundi M.S., Patel J.J., Martindale R. Body Composition Technology: Implications for the ICU // *Nutr Clin Pract*. — 2019. — Vol. 34 (1). — P. 48-58.
15. De Rui M., Veronese N., Bolzetta F. et al. Validation of bioelectrical impedance analysis for estimating limb lean mass in free-living Caucasian elderly people // *Clin Nutr*. — 2017. — Vol. 36 (2). — P. 577-584.
16. Di Vincenzo O., Marra M., Di Gregorio A. et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) — derived phase angle in sarcopenia: A systematic review // *Clin Nutr*. — 2021. — Vol. 40 (5). — P. 3052-3061.
17. Genton L., Herrmann F.R., Spörri A. et al. Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices // *Clin Nutr*. — 2018. — Vol. 37 (3). — P. 1066-1069.
18. Khalil S.F., Mohktar M.S., Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases // *Sensors (Basel)*. — 2014. — Vol. 14 (6). — P. 10895-10928.
19. Gibby J.T., Njeru D.K., Cvetko S.T. et al. Whole-Body Computed Tomography-Based Body Mass and Body Fat Quantification: A Comparison to Hydrostatic Weighing and Air Displacement Plethysmography // *J Comput Assist Tomogr*. — 2017. — Vol. 41 (2). — P. 302-308.
20. Jain R.K., Vokes T. Dual-energy X-ray Absorptiometry // *J Clin Densitom*. — 2017. — Vol. 20 (3). — P. 291-303.
21. Kasper A.M., Langan-Evans C., Hudson J.F. et al. Come Back Skinfolts, All Is Forgiven: A Narrative Review of the Efficacy of Common Body Composition Methods in Applied Sports Practice // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13 (4). — P. 1075.
22. Fosbøl M.Ø., Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement // *Clin Physiol Funct Imaging*. — 2015. — Vol. 35 (2). — P. 81-97.
23. Toledo D.O., Carvalho A.M., Oliveira A. et al. The use of computed tomography images as a prognostic marker in critically ill cancer patients // *Clin Nutr ESPEN*. — 2018. — Vol. 25. — P. 114-120.
24. Ceniccola G.D., Castro M.G., Piovacari S.M.F. et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages // *Nutrition*. — 2019. — Vol. 62. — P. 25-31.
25. Middleton M.S., Haufe W., Hooker J. et al. Quantifying Abdominal Adipose Tissue and Thigh Muscle Volume and Hepatic Proton Density Fat Fraction: Repeatability and Accuracy of an MR Imaging-based, Semiautomated Analysis Method // *Radiology*. — 2017. — Vol. 283 (2). — P. 438-449.
26. Ponti F., De Cinque A., Fazio N. et al. Ultrasound imaging, a stethoscope for body composition assessment // *Quant Imaging Med Surg*. — 2020. — Vol. 10 (8). — P. 1699-1722.
27. Franssens B.T., Hoogduin H., Leiner T. et al. Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease // *J Magn Reson Imaging*. — 2017. — Vol. 46 (2). — P. 497-504.
28. Hasegawa N., Kurihara T., Sato K. et al. Intramyocellular and Extramyocellular Lipids Are Associated With Arterial Stiffness // *Am J Hypertens*. — 2015. — Vol. 28 (12). — P. 1473-1479.
29. Tinsley G.M., Moore M.L., Benavides M.L. et al. 3-Dimensional optical scanning for body composition assessment: A 4-component model comparison of four commercially available scanners // *Clin Nutr*. — 2020. — Vol. 39 (10). — P. 3160-3167.
30. Heymsfield S.B., Bourgeois B., Ng B.K. et al. Digital Anthropometry: A Critical Review // *Eur J Clin Nutr*. — 2018. — Vol. 72 (5). — P. 680-687.

WWW.PMARCHIVE.ru

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.248

Г.Д. АЛЕМАНОВА, Л.Ю. ПОПОВА, Е.А. ЗЛОДЕЕВА, О.В. ВОЛЯНИК, Р.Р. КАШАЕВА
Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Оренбург

Генно-инженерная терапия тяжелой астмы у детей: опыт применения

Контактная информация:

Алеманова Галина Дмитриевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских болезней

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел.: +7-922-847-72-03, e-mail: galina.alemanova@bk.ru

В статье результаты применения анти-IgE-терапии у детей с тяжелой atopической бронхиальной астмой персистирующего неконтролируемого течения. Проведен анализ клинического течения заболевания в течение 3 лет наблюдения. Эффективность IgE-терапии оценивалась по частоте госпитализаций, контролю астмы, изменению объема базисной терапии. На фоне терапии омализумабом отмечено уменьшение частоты обострений, нормализация показателей функции внешнего дыхания, уменьшение тяжести проявлений коморбидной патологии в виде аллергического ринита, atopического дерматита.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение, генно-инженерная терапия, омализумаб.

(Для цитирования: Алеманова Г.Д., Попова Л.Ю., Злодеева Е.А., Воляник О.В., Кашаева Р.Р. Генно-инженерная терапия тяжелой астмы у детей: опыт применения. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 27–29.)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-27-29

G.D. ALEMANOVA, L.Yu. POPOVA, E.A. ZLODEEVA, O.V. VOLYANIK, R.R. KASHAEVA
Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg

Genetic engineering therapy of severe asthma in children: experience of application

Contact details:

Alemanova G.D. — MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases

Address: 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000, tel.: +7-922-847-72-03, e-mail: galina.alemanova@bk.ru

This article presents the results of anti-IgE-therapy in children with severe persistent uncontrolled atopic bronchial asthma. The clinical course of the disease during 3 years of follow-up was analyzed. The effectiveness of IgE-therapy was evaluated by the frequency of hospitalizations, asthma control, and changes in baseline therapy. Treatment with Omalizumab resulted in decreased frequency of acute states, normalized external respiration function, reduced severity of co-morbid pathology in the form of allergic rhinitis and atopic dermatitis.

Key words: children, bronchial asthma, treatment, genetic engineering therapy, omalizumab.

(For citation: Alemanova G.D., Popova L.Yu., Zlodeeva E.A., Volyanik O.V., Kashaeva R.R. Genetic engineering therapy of severe asthma in children: experience of application. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 27–29)

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре аллергических заболеваний у детей разного возраста, при этом отмечается тенденция к увеличению тяжелых приступов удушья в подростковом периоде. Частота случаев тяжелой БА в настоящее время составляет 3–10% [1, 2]. Согласно принятым международным документам по диагно-

стике и лечению бронхиальной астмы, основными долгосрочными целями лечения являются достижение хорошего контроля симптомов и минимизация риска будущих обострений [3]. Лечение бронхиальной астмы осуществляется в режиме ступенчатой терапии, что предполагает переход к следующей ступени при недостаточной эффективности

предыдущей. Хороший результат лечения отмечается при регулярном применении рекомендованной «базисной» терапии и соблюдении правильной техники ингаляций [4, 5]. Позиция специалистов к данной проблеме основана на индивидуальном подходе к больному и направлена на снижение объема стероидной терапии, количества обострений астмы и улучшении качества жизни пациентов. Большинство больных, которые имеют тяжелую БА, рефрактерны к традиционной терапии, несмотря на комбинированное лечение согласно пятой ступени (отмечается высокая частота обострений, обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций). Современные терапевтические подходы к лечению тяжелой, плохо контролируемой бронхиальной астмы основаны на применении анти-IgE-антител. Биологическая терапия открывает дополнительные возможности в случае недостаточной эффективности традиционной терапии астмы и отсутствия контроля над симптомами. Омализумаб представляет собой гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела к IgE. Механизм действия анти-IgE-препаратов основан на связывании свободных IgE в крови [6, 7], предотвращая развитие воспалительного каскада в формировании и персистенции эозинофильного T2 — воспаления у пациентов с тяжелой БА. Генно-инженерная терапия определяет новое направление в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, при этом расходуются значительные ресурсы системы здравоохранения. В настоящей статье проанализирован собственный опыт по применению омализумаба при лечении тяжелой неконтролируемой БА у детей в Оренбургской области.

Цель исследования — оценить клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой БА персистирующего неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) — омализумаб.

Материал и методы

Проведено динамическое наблюдение за пациентами с тяжелой неконтролируемой БА в течение 3 лет, получающих дополнительно к базисной терапии омализумаб. В детском аллергологическом отделении ГАУЗ «ООКБ № 2» высоко технологичная помощь с применением рекомбинантного препарата омализумаб у детей, страдающих тяжелой БА, внедрена в реальную клиническую практику с марта 2017 г. Диагноз БА верифицирован на основании анамнеза, общеклинического и аллергологического обследования, проведения АСТ-теста в баллах (теста по контролю над бронхиальной астмой The Childhood Asthma Test). Лечение получали 8 детей (мальчики $n = 6$, девочки $n = 2$), из них 5 больных проживают в г. Оренбурге, 4 — в области. Средний возраст пациентов 12,6 ± 2,24 лет. Все дети имеют инвалидность по бронхиальной астме согласно критериям тяжести заболевания. Большинство 75% детей ($n = 6$) находились на раннем искусственном вскармливании. Отягощенная наследственность отмечалась у 87,5% больных ($n = 7$). Средняя продолжительность БА составляет 8,12 (2,34) лет. Количество обострений за прошедший год — 6,24 (3,28). Частота ОРВИ в год — 3,27 (2,51). До начала терапии величина АСТ-теста составляла 12,17 ± 4,05 балла, что свидетельствовало об отсутствии контроля симптомов.

Согласно показаниям к применению омализумаб получали больные, у которых течение БА расценивалось как тяжелое, с исходно низким уровнем контроля на фоне применения высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих бета2-адреномиметиков (ДДБА).

Дети неоднократно (до 4 раз в год) госпитализировались в стационар с обострением, которое требовало включения в терапию системных глюкокортикостероидов (1–2 курса в год). Лечение проводилось в рамках федеральной программы по оказанию высокотехнологичной дорогостоящей медицинской помощи. Доза препарата рассчитывалась на основании массы тела ребенка и от исходного уровня общего IgE в сыворотке крови, в соответствии с инструкцией по применению препарат вводили 1 раз в 4 недели.

Критериями эффективности препарата омализумаб являлась динамика основных клинических симптомов заболевания: частота обострений астмы, контроль симптомов (количество дневных и ночных приступов затрудненного дыхания), снижение кратности приема бета2-адреномиметиков короткого действия, потребности в системных и ингаляционных кортикостероидах, изменению показателей ФВД.

Количественные данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение — $M (SD)$.

Результаты

При аллергологическом обследовании подтверждена этиологическая значимость пищевой ($n = 3$), бытовой и эпидермальной ($n = 6$), пыльцевой ($n = 8$) сенсibilизации. Уровень общего IgE в сыворотке крови составлял в среднем 664,29 (400,5) МЕ/мл. У 75% пациентов ($n = 6$) отмечалось сочетание БА с сезонным аллергическим ринитом, atopический дерматит имел место у 37,5% пациентов ($n = 3$). Таким образом, у большинства детей отмечалась поливалентная сенсibilизация и сочетанная аллергическая патология. Наиболее часто отмечается сочетание респираторных проявлений аллергии и сезонного аллергического ринита.

У всех обследованных детей на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение клинического состояния: достоверно уменьшилась частота дневных симптомов в неделю (исходно 4,2 (2,22) и 1,2 (0,68) после лечения соответственно), отсутствовали ночные симптомы, в 5 раз уменьшилась частота использования препаратов неотложной помощи для купирования симптомов заболевания (исходно 6,40 (5,22) и 1,2 (0,69) после лечения соответственно), улучшилась переносимость физической нагрузки. При этом зарегистрировано значительное (в 5,2 раза) уменьшение частоты обострения БА. До начала исследования количество обострений БА за прошедший год составило 6,24 (3,28) раз, в то время как через 3 года терапии омализумабом — 1,2 (1,4) раз соответственно.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) до начала лечения омализумабом выявлялись выраженные нарушения бронхиальной проходимости: ЖЕЛ — 84,75 (1,43)%, ОФВ1 — 65,38 (0,49)%, положительный тест с бронхолитиком (прирост 14%). Анализ результатов исследования ФВД показал положительную динамику через 6 месяцев от начала терапии: ОФВ1 увеличился в среднем на 18% от исходного уровня и составил 79,29 (3,88)%. Отмечено повышение значений пи-



ковой скорости выдоха (ПСВ): до начала лечения средние значения ПСВ составили 68,8 (10)%, через 6 месяцев терапии — 95,6 (7)% соответственно.

Анализ полученных результатов в динамике через 3 года от начала проводимой терапии омализумабом свидетельствовал о хорошей переносимости препарата. Только у одного ребенка (12,5%) отмечались носовые кровотечения, что потребовало временной отмены препарата. Важно отметить, что на фоне лечения омализумабом у пациентов наблюдалось значимое уменьшение объема базисной терапии. До начала терапии омализумабом больные БА в качестве базисной противовоспалительной терапии получали комбинированные препараты (длительно действующие β_2 -агонисты и ингаляционные глюкокортикостероиды) в высоких дозах (средняя ежедневная дозировка по ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составляла 640 (250) мкг/сут.). После включения омализумаба в протокол лечения детей с тяжелой БА удалось снизить дозу комбинированных препаратов (ИГКС/ДДБА) до средней (300 (236) мкг/сут. соответственно) и добиться полной отмены системных ГКС без отрицательной динамики клинической картины.

На фоне терапии омализумабом выявлялась тенденция к улучшению кожного процесса (сохранялась сухость кожи, требующая применения увлажняющих средств), уменьшилась выраженность симптомов персистирующего аллергического ринита.

Таким образом, добавление омализумаба к терапии 5 ступени больных тяжелой БА значимо снижает частоту обострений БА, число госпитализаций, обращений за экстренной медицинской помощью, снижает потребность в препаратах неотложной помощи, системных (пероральных) ГКС, улучшает контроль симптомов. Необходимо отметить хорошую переносимость и отсутствие побочных лекарственных реакций при применении препарата.

Несмотря на высокую стоимость лечения, назначение омализумаба позволяет снизить затраты, связанные с повышенной потребностью в препаратах неотложной помощи, частыми госпитализациями и применением высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. Омализумаб предполагает длительную терапию, но вопросы: как долго ее следует проводить и как долго сохраняется эффект после ее прекращения — активно изучаются в настоящее время. Дальнейшая тактика ведения пациентов требует длительного мониторинга в

целях достижения полного контроля над заболеванием и улучшения качества жизни пациентов.

Выводы

1. Критериями выбора больных являются клинические характеристики тяжести течения болезни, с низким контролем на фоне базисной терапии комбинированными препаратами в высоких дозах (ИГКС/ДДБА), системными стероидами (V ступень терапии).

2. Анти-IgE-терапия является патогенетически обоснованной. Назначение биологического таргетного препарата омализумаб приводит к значительному снижению объема базисной терапии у больных с тяжелой БА.

3. На фоне терапии омализумабом отмечается улучшение клинической картины заболевания: уменьшение частоты обострений, дневных и ночных приступов у всех обследованных пациентов.

4. Применение анти-IgE-терапии сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания (пиковой скорости выдоха, ОФВ1).

5. На фоне терапии омализумабом наблюдается уменьшение тяжести проявлений коморбидной патологии в виде аллергического ринита, атопического дерматита.

Литература

1. Асирян Е.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммунокорректирующего лечения у детей с бронхиальной астмой: монография. — Витебск: ВГМУ, 2018. — 243 с.
2. Астафьева Н.Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И.А. Перфилова, И.Э. Михайлова, О.С. Наумова // Лечащий врач. — 2015. — № 4. — С. 20–23.
3. Соколова, Л.В. Опыт длительного применения омализумаба у детей с тяжелой бронхиальной астмой / Л.В. Соколова, С.Э. Цыпленкова, Л.В. Сорокина, Ю.Л. Мизерницкий // Земский врач. — 2011. — №5 (9). — С. 21–24.
4. Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения // Медицинский совет. — 2019. — № 15. — С. 50–61.
5. Добрынина Е.А. Динамика качества жизни пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом / Е.А. Добрынина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, И.В. Винярская // Педиатрия. — 2017. — № 2 (96). — С. 33–40.
6. Курбачёва О.М., Галицкая М.А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний // Медицинский совет. — 2019. — № 15. — С. 38–49.
7. Deschildre A., Marguet C., Salleron J., Pin I., Rittié JL., Derelle J. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey // Eur Respir. — 2013. — Vol. 42. — P. 1224–1233.

УДК 616.72-002.77

А.С. АНКУДИНОВ, А.Н. КАЛЯГИН

Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Иркутск

Патогенетические аспекты коморбидной ассоциации хронической сердечной недостаточности и ревматоидного артрита

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 — анализ частоты встречаемости анемии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ревматоидным артритом (РА), а также выявить наличие возможных ассоциаций данных показателей с параметрами системного воспаления и течения ХСН.

Материал и методы. Основная группа — 134 пациента с ХСН на фоне РА, и группа сравнения — 122 пациента без РА. Функциональный класс (ФК) ХСН принявших участие в исследовании пациентов по NYHA-II. Диагноз РА выставлен на основании рентгенологических и серологических исследований. Рентгенологическая стадия РА включенных в исследование пациентов I–III по Штейнбрökerу. Базисный противовоспалительный препарат для лечения РА — метотрексат. Проводился сравнительный анализ клинических и лабораторных параметров у пациентов с ХСН и РА и с ХСН без РА, а также возможная ассоциация уровня гемоглобина, СКФ с показателями активности РА и параметрами тяжести ХСН. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. Между обследуемыми группами выявлены статистически значимые различия в частоте проявления анемии и снижения СКФ. В группе пациентов с ХСН и РА выявлены прямые статистически значимые ассоциации уровня гемоглобина и СКФ с ФВЛЖ, а также статистически значимые ассоциации уровня гемоглобина и СКФ с уровнем NT-proBNP и значением DAS28.

Выводы. У пациентов с ХСН и РА на фоне системного воспаления наблюдается статистически значимые ассоциации между изученными параметрами, что может негативно сказываться на течении ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, коморбидность, системное воспаление, анемия, скорость клубочковой фильтрации.

(Для цитирования: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Патогенетические аспекты коморбидной ассоциации хронической сердечной недостаточности и ревматоидного артрита. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 30–36)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-30-36

A.S. ANKUDINOV, A.N. KALYAGIN

Irkutsk Medical State University, Irkutsk

Pathogenetic aspects of comorbid association in patients with chronic heart failure and rheumatoid arthritis

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 analyze the frequency of anemia and decreased glomerular filtration rate (GFR) in patients with chronic heart failure (CHF) and rheumatoid arthritis (RA) and to identify the possible associations of these indicators with the systemic inflammation parameters and the CHF course.

Material and methods. The main group consisted of 134 patients with CHF and RA, the comparison group — of 122 patients without RA. The functional class (FC) of CHF was identified according to NYHA-II. The diagnosis of RA was made on the basis of radiological and serological studies. The radiological stage of RA was I-III according to Steinbrocker. The basic anti-inflammatory drug for RA was methotrexate. A comparative analysis of clinical and laboratory parameters was carried out for patients of both groups, as well as a possible association of hemoglobin levels and GFR with RA activity indicators and CHF severity parameters. The processing was carried out using the STATISTICA 10.0 program. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was $p < 0.05$.

Results. Statistically significant differences in the frequency of anemia and a decrease in GFR were revealed between the examined groups. In the group of patients with CHF and RA, direct statistically significant associations of hemoglobin and GFR levels with LVL were revealed, as well as statistically significant associations of hemoglobin and GFR levels with NT-proBNP levels and DAS28 values.

Conclusion. Statistically significant associations between the studied parameters were observed in patients with CHF and RA against the background of systemic inflammation, which may negatively affect the course of CHF.

Key words: chronic heart failure, rheumatoid arthritis, comorbidity, systemic inflammation, anemia, glomerular filtration rate.

(For citation: Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Pathogenetic aspects of comorbid association in patients with chronic heart failure and rheumatoid arthritis. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 30–36)

Изучение коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) на сегодняшний день является одной из актуальных тем для обсуждения и исследований в современной науке. Наличие коморбидности у пациента с ССЗ определяет присутствие таких факторов, как полипрагмазия, затрудняет выбор оптимальной терапии, вносит неопределенность в прогноз для основного ССЗ [1–3]. По данным специалистов Европейского кардиологического общества, в связи с растущим количеством случаев коморбидных ассоциаций при ССЗ необходимо выделять отдельную группу некардиальной коморбидности. К данной группе взаимосвязей стоит отнести ожирение, нарушение функции почек, хроническую патологию легких, дислипидемию, инфекцию. Отдельное внимание уделяется наличию системного воспаления при ССЗ. По мнению специалистов, воспаление развивает два основных эффекта — атеросклероз, нарушение коронарного кровотока, а также целый ряд иммунологических процессов, обуславливающих морфофункциональные изменения миокарда — фиброз и развитие вторичного патологического ангиогенеза [4, 5]. Таким образом, в данном направлении следует выделить особенности развития ХСН на фоне одной из самых распространенных ревматической патологии — ревматоидный артрит (РА) [6]. Наличие РА при ХСН, по данным исследований, обуславливает целый ряд негативных эффектов: систоло-диастолическая дисфункция, прогрессирование симптомов сердечной недостаточности, нарушение почечной функции и т. д. [7]. Влияние системного воспаления на сократительную способность миокарда обсуждается достаточно активно. В свою очередь воспаление и влияние противовоспалительной терапии обуславливают наличие у пациентов с РА таких изменений, как анемия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Данные факторы также оказывают негативное влияние и на течение ХСН [8]. Таким образом, наличие данных факторов у пациентов с ХСН и РА вызывает целый каскад коморбидных механизмов, обуславливающих актуальность исследований.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости анемии и снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ХСН и РА, а также оценить наличие возможных ассоциаций данных показателей с параметрами системного воспаления и течения ХСН.

Материал и методы

Были обследованы женщины, последовательно проходившие амбулаторное наблюдение в ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», поликлинике № 1 в период с марта по декабрь 2019 г.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины от 50 до 70 лет.
 2. ХСН I-II ФК, развившаяся в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ), подтвержденная современными критериями диагностики [9, 10].
 3. ФК ХСН по NYHA I-II, ФВЛЖ > 40.
 4. РА, верифицированный на основании современных критериев диагностики [11].
 5. Высокая приверженность пациентов к принимаемым препаратам, подтвержденная в результате анкетирования.
- Критерии исключения из исследования:
1. Возраст пациентов младше 50 и старше 70 лет.
 2. III и IV ФК ХСН.
 3. ХСН, развившаяся в результате других причин.
 4. Лечение РА с помощью генно-инженерных биологических препаратов.
 5. Пациенты с РА, не имеющие на момент исследования подобранной оптимальной базисной терапии.
 6. Уровень СКФ < 30 мл/мин (СКД-EPI).
 7. Гемодинамические нарушения сердечного ритма.
 8. Сахарный диабет.
 9. Сочетанная ревматологическая патология.
 10. Онкологические заболевания на момент исследования.
 11. Другие тяжелые хронические заболевания.

12. Курение.

13. Низкая комплаентность к терапии по результатам анкетирования.

В исследовании представлены две группы: 134 женщины с ХСН и РА и 122 женщины с ХСН без РА. 85% включенных в исследование пациентов имели умеренно сниженную ФВЛЖ, 15% — сохраненную ФВЛЖ. Средний возраст женщин не имел значимых различий: 60,6 (4,7) и 59,3 (5,6) лет ($p = 0,8$). Длительность ХСН: 6 (2,7) и 6,6 (3,5) лет ($p = 0,9$). Значения NT-proBNP в группе ХСН и РА составило 306,7 (225; 391) пг/мл, в группе ХСН без РА — 488,7 (355; 638) соответственно.

Диагноз РА подтвержден на основании наличия как минимум 6 баллов из 10 по 4 основным разделам, описывающим клиническую картину РА, представленным American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria [12]. Большинство пациентов с РА имели серопозитивный вариант заболевания (78%). 19% — серонегативный. 3% пациентов имели диагноз «вероятный РА». Средний уровень активности РА по DAS28 в исследуемой группе составил 5,1.

Метотрексат применялся для лечения РА в исследуемой группе в 75% случаев в дозировке 20 мг/нед. Дополнительно — фолиевая кислота в дозировке 5 мг/нед. В 25 % случаев для лечения РА использовался лефлуноמיד по причине непереносимости метотрексата (20 мг/сут.). Проводился сравнительный анализ общеклинических гематологических показателей, среднесуточных значений

артериального давления (АД), СКФ, параметров липидного профиля. Перед началом исследования получено письменное соглашение.

Анализ переменных произведен с использованием программы STATISTICA 10.0. Оценка распределения выполнена по методике Колмогорова — Смирнова. Расчеты отображены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), имеющие нормальное распределение. Показатели с ненормальным распределением указаны как медиана (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля. Расчет произведен по методике Манна — Уитни. Отличия относительных величин выполнены на основании z-критерия (BioStat / AnalystSoft). Оценка ассоциаций производилась с помощью метода Пирсона, для данных, не имеющих нормальное распределение, — метод Спирмена. Для анализа многофакторных ассоциаций применялся метод логистического регрессионного анализа с оценкой таких параметров, как r — коэффициент корреляции, β — сила корреляции [13]. Проверка статистической гипотезы и оценка уровня критической значимости определялась как $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка симптомов ХСН представлена в табл. 1

Статистически значимых различий в изучаемых параметрах выявлено не было. Объем принимаемой терапии в отношении ХСН представлен в табл. 2.

Характер и объем принимаемой терапии в обследуемых группах не различался. Сравнительная

Таблица 1. Сравнительный анализ симптомов у больных в исследуемых группах, человек
Table 1. Comparative analysis of symptoms in patients in the study groups, people

Симптомы ХСН	ХСН с РА (n = 134)		ХСН без РА (n = 122)		p
	n	%	n	%	
Одышка	58	43	51	42	0,8
Утомляемость	54	42	54	45	0,9
Тахикардия	38	28	39	32	0,1
Отеки	26	20	27	22	0,8

Таблица 2. Оценка принимаемой терапии (%) больными в исследуемых группах, человек
Table 2. Assessment of the therapy taken (%) by patients in the study groups, people

Препарат	ХСН с РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Диуретики	26	18	27	22	0,9
Бета-блокаторы	128	94	116	95	0,8
Ингибиторы АПФ / АРА	131	98	118	97	0,9
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота/аналоги)	112	84	99	82	0,1
Статины	125	95	109	90	0,5
Нитраты	3	2	2	3	0,08



оценка морфофункциональных показателей миокарда представлена в табл. 3.

Сравнительный анализ базовых клинико-лабораторных параметров представлена в табл. 4.

По результатам анализа в группе ХСН и РА определены различия в уровнях Hb, СКФ и креатинина по сравнению с пациентами без РА. У больных с ХСН и РА определены более высокие значения ОХ, ТГ, ХС-ЛПНП, показателя КА, а также снижение ХС-ЛПВП по отношению к аналогичным показателям у больных с ХСН без РА. Выявлены недостижимые значения уровня САД в группе ХСН и РА по отношению к пациентам без РА. Частота проявления анемии и сниженной СКФ представлена на рис. 1.

Между обследуемыми группами выявлены статистически значимые различия в частоте изучаемых явлений.

Для оценки наличия и характера ассоциации между исследуемыми показателями и ключевыми параметрами, отражающими тяжесть ХСН, а также индексом активности РА, проведен множественный регрессионный анализ изучаемых признаков. Результаты представлены в табл. 5 и 6.

У женщин с РА определены прямые значимые ассоциации уровня гемоглобина и СКФ с ФВЛЖ, а также среднего уровня гемоглобина и СКФ с уровнем NT-proBNP и значением DAS28.

Обсуждение

На сегодняшний день факт влияния негативного действия анемии и нарушения почечной функции у пациентов с ХСН общепризнан. Данные состояния играют важную роль в увеличении риска декомпенсации ХСН и возникновения случаев повторной госпитализации [14]. Среди целого ряда возможных коморбидных ассоциаций влияние системных коллагенозов на течение ХСН в последнее время активно обсуждается специалистами. Как уже было отмечено раньше, каскад иммунологических реакций, развивающихся на фоне таких нозологий, как РА, вызывает целый ряд негативных реакций, приводящих к ухудшению течения основного ССЗ, в том числе ХСН [15]. Однако анемия, развивающаяся на фоне хронических заболеваний, и нарушение функции почек, проявляющееся в снижении СКФ, часто сопровождают РА. По результатам проведенного исследования анемия встречалась у больных с ХСН и РА в 5,2 раза чаще по отношению к пациентам без РА. Снижение СКФ — в 1,3 раза соответственно. Причин, по которым были выявлены такие различия, по нашему мнению, несколько: негативное влияние системного воспаления, регулярный прием НПВП с целью обезболивания, цитостатическое действие метотрексата. На основании данных регрессионного анализа, в модель

Таблица 3. Анализ морфофункциональных параметров миокарда
Table 3. Analysis of morphofunctional parameters of the myocardium

ЭхоКГ-параметры	ХСН с РА (n = 134)	ХСН без РА (n = 122)	p
	M ± SD	M ± SD	
КДР ЛЖ, см	4,8 (0,4)	4,8 (0,4)	0,4
КСР ЛЖ, см	3,3 (0,5)	3,3 (0,6)	0,2
ЗСЛЖ, см	1,2 (0,5)	1,2 (0,09)	0,7
МЖП, см	1,2 (0,1)	1,1 (0,08)	0,4
ИММЛЖ, г/м ²	137 (16,6)	136,4 (21,5)	0,9
E/A	1,2 (0,05)	1,2 (0,06)	0,6
E/e`	16,3 (1,4)	15,6 (1,8)	0,04
ТР, м/сек.	1,1 (0,04)	1,2 (0,01)	0,9
ИОЛП, мл/м ²	32 (2,5)	31 (4,1)	0,09
ФВЛЖ, %	44,1 (8,5)	42,1 (6,5)	0,06

Примечание: КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/A — соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий, E/e` — соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, ТР — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Выявлены статистически значимые различия в показателях соотношения скорости раннего диастолического наполнения и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

Note: КСР ЛЖ — end-systolic dimension of the left ventricle, КДР ЛЖ — end-diastolic dimension of the left ventricle, ЗСЛЖ — posterior wall of the left ventricle, МЖП — ventricular septum, ИММЛЖ — mass index of the myocardium of the left ventricle, E/A — ratio of the filling velocities of the left ventricle in the early diastole and the systole of atriums, E/e` — ratio of the early diastolic filling velocity and the average velocity of the base elevation of the left ventricle in the early diastole, ТР — maximal velocity of the tricuspid regurgitation, ИОЛП — indexed volume of the left atrium, ФВЛЖ — left ventricular ejection fraction.

Statistically significant differences were revealed in the ratio of the early diastolic filling velocity and the average velocity of the base elevation of the left ventricle in the early diastole.

Таблица 4. Клинико-лабораторные параметры обследуемых пациентов
Table 4. Clinical and laboratory parameters of the examined patients

Параметры	ХСН с ПА (n = 134)	ХСН без ПА (n = 122)	p
	М ±SD	М ± SD	
Нб (г/л), М ± SD	113,01 (14,06)	130,9 (14,6)	0,03
Эритроциты (10 ¹² /л), М ± SD	4,4 (0,5)	4,8 (1,1)	0,09
Тромбоциты (10 ⁹ /л), М ± SD	285,9 (85,5)	272,18 (82,3)	0,7
СОЭ (мм/час), М ± SD	34,7 (14,8)	9,1 (3,3)	0,001
Глюкоза (ммоль/л), М ± SD	5,1 (0,7)	6 (1,2)	0,3
НбА1с, М ± SD	5,4 (0,3)	5,6 (0,9)	0,2
Общий белок (г/л), М ± SD	69,6 (11,01)	67,6 (6,05)	0,06
Креатинин (мкмоль/л), М ± SD	88,3 (18,5)	72,5 (21,1)	0,001
СКФ (мл/мин/1,73м ²), М ± SD	73,1 (14,2)	80,6 (14,5)	0,001
СРБ (мг/л), М ± SD	56,08 (14,4)	2 (0,3)	0,001
К (ммоль/л), М ± SD	3,9 (0,4)	4,2 (1,09)	0,09
Na (ммоль/л), М ± SD	140,2 (29,9)	138,5 (4,5)	0,2
Ca (ммоль/л), М ± SD	2,1 (0,1)	1,8 (0,3)	0,05
АСТ (МЕ/л), М ± SD	23,1 (5,5)	20,7 (6,9)	0,1
АЛТ (МЕ/л), М ± SD	22,1 (3,09)	21,7 (14,5)	0,5
ОХ (ммоль/л), М ± SD	5,6 (2,2)	4,4 (0,9)	0,04
ТГ (ммоль/л), М ± SD	4,04 (0,9)	1,5 (0,7)	0,001
ХС-ЛПНП (ммоль/л), М ± SD	3,4 (1,1)	2,5 (0,8)	0,04
ХС-ЛПВП (ммоль/л), М ± SD	2,4 (0,1)	1,3 (0,2)	0,03
КА (М ± SD)	5,8 ± (1,1)	4,4 (0,3)	0,001
САД (мм рт. ст.), Ме (Q1; Q3)	144 (115–169)	135 (114–145)	0,04
ДАД (мм рт. ст.), Ме (Q1; Q3)	80,2 (69–89)	74,3 (71–90)	0,02

Примечание: Нб — гемоглобин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, НбА1с — гликозилированный гемоглобин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, К — калий, Na — натрий, Ca — кальций, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПНП — холестерин-липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин-липопротеиды высокой плотности, КА — коэффициент атерогенности, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note: Hb — hemoglobin, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, HbA1c — glycosylate hemoglobin, СКФ — glomerular filtration rate, СРБ — C-reactive protein, К — potassium, Na — sodium, Ca — calcium, АСТ — aspartate aminotransferase, АЛТ — alanine aminotransferase, ОХ — general cholesterol, ТГ — triglycerids, ХС-ЛПНП — cholesterol-low density lipoproteins, ХС-ЛПВП — cholesterol-high density lipoproteins, КА — atherogenic index, САД — systolic arterial tension, ДАД — diastolic arterial tension.

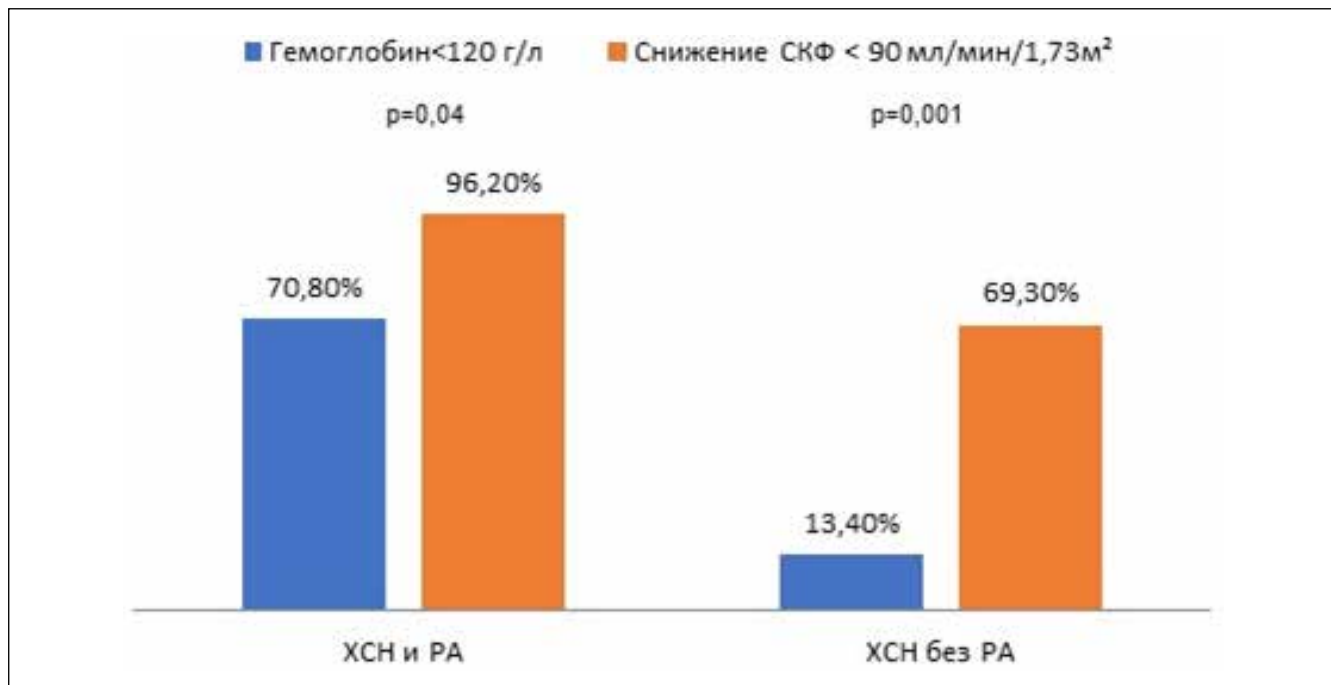


Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты проявления анемии и снижения СКФ в обследуемых группах

Figure 1. Comparative analysis of the frequency of anemia and decrease in GFR in the examined groups

Таблица 5. Регрессионный анализ уровня гемоглобина с параметрами течения ХСН и активностью РА

Table 5. Regression analysis of hemoglobin level with parameters of CHF course and RA activity

Параметр	Гемоглобин, г/л				
	n	r	Beta	p-уровень Beta	Стандартная ошибка оценки модели
ФВЛЖ, %	134	0,18	0,2	0,001	0,2
NT-proBNP, пг/мл	134	-0,3	0,03	0,01	0,002
DAS28	134	-0,2	-1,9	0,03	1,3

Примечание: ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, DAS28 — индекс активности РА.

Note: ФВЛЖ — left ventricular ejection fraction, NT-proBNP — N-terminal pro brain natriuretic peptide, DAS28 — RA activity index.

Таблица 6. Регрессионный анализ уровня СКФ с параметрами течения ХСН и активностью РА

Table 6. Regression analysis of GFR level with parameters of CHF course and RA activity

Параметр	СКФ (мл/мин/1,73м²)				
	n	r	Beta	p-уровень Beta	Стандартная ошибка оценки модели
ФВЛЖ, %	134	0,1	-0,05	0,008	0,2
NT-proBNP, пг/мл	134	-0,1	0,003	0,08	0,02
DAS28	134	-0,1	-1,3	0,02	1,2

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, DAS28 — индекс активности РА.

Note: СКФ — glomerular filtration rate, ФВЛЖ — left ventricular ejection fraction, NT-proBNP — N-terminal pro brain natriuretic peptide, DAS28 — RA activity index

которого был добавлен критерий активности РА — DAS28, получены данные, указывающие на связь между анемией, СКФ с ключевыми параметрами оценки течения и прогнозирования ХСН-ФВЛЖ и NT-proBNP. Мы полагаем, что такие пациенты имеют значительно более высокий риск декомпенсации ХСН, что необходимо учитывать. Данное положение согласуется с мнением специалистов EULAR, которые рекомендуют умножать риск сердечно-сосудистых осложнений при ССЗ у пациентов с РА на 1,5 в связи с наличием вышеупомянутых, а также других факторов [16–18]. Однако в данных рекомендациях не обсуждается тактика ведения пациентов с ССЗ в целом, без выделения ХСН. Таким образом, наличие выявленных данных и взаимосвязей, а также отсутствие рекомендаций для данной группы пациентов еще раз указывают на актуальность выбранной темы и необходимость продолжения дальнейших исследований.

Выводы

В группе пациентов ХСН и РА выявлено преобладание частоты случаев анемии по сравнению с пациентами с ХСН без РА: 70,8 и 13,4% ($p = 0,04$) и снижения СКФ (мл/мин/1,73м²): 96,2 и 69,3% ($p = 0,001$). В группе ХСН и РА обнаружены статистически значимые ассоциации данных показателей с ФВЛЖ и NT-proBNP и индексом активности РА — DAS28.

Анкудинов А.С.

<http://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Калягин А.Н.

<http://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Литература

1. Kruger K., Nublein H. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis // *Zeitschrift für Rheumatologie*. — 2019. — Vol. 78 (3). — P. 221–227. DOI: 10.1007/s00393-018-0584-5
2. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58 (9S). — С. 29–38. DOI: 10.18087/cardio.2562
3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // *Клиническая практика*. — 2020. — Т. 11 (1). — С. 38–47. DOI:10.17816/clinpract21218
4. Драпкина О.М. Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации что нового? // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26 (3S). — С. 46–84. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4684

5. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2020. — Т. 16 (3). — С. 439–448. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-05-02

6. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserve ejection fraction a ditspotential as a therapeutic target // *Heart Failure Reviews*. — 2014. — Т. 19 (5). — С. 681–694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8

7. Ткаченко Т.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции // *Доктор Ру*. — 2019. — Т. 2 (157). — С. 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36

8. Изилляева Е.А., Екимов В.В. Изменения структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью // *Известия Российской военной-медицинской академии*. — 2019. — Т. 3 (S1). — С. 78–81.

9. Клинические рекомендации: хроническая сердечная недостаточность // *Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда*. — 2020. Ссылка активна на 27.12.2021. — URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>

10. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. — 2021. — Vol. 42 (36). — P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

11. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 464с.

12. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis and Rheumatology*. — 2016. — Vol. 68 (1). — P. 1–26. DOI: 10.1002/art.39480

13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.

14. Zhang Y., Bauersachs J., Langer H.F. Immune mechanisms in heart failure // *European Journal Heart Failure*. — 2017. — Vol. 19 (11). — P. 1379–1389. DOI: 10.1002/ehjhf.942

15. Paolillo S., Scardovi A.B., Campodonico J. // *European Journal of Preventive Cardiology*. — 2020. — Vol. 27. — P. 27–34. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. DOI: 10.1177/2047487320960288

16. Von Haehling S., Anker M.S., Jankowska E.A., Ponikowski P., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure: can we treat? What to treat? // *Heart Failure Review*. — 2012. — Vol. 17 (2). — P. 203–210. DOI: 10.1007/s10741-011-9283-x

17. Mullens W., Damman K., Testani J.M., Martens P., Mueller C., Coats A. et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *European Journal of Heart Failure*. — 2020. — Vol. 22 (4). — P. 584–603. DOI: 10.1002/ehjhf.1697

18. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad M., Heslinga I.B., McInnes M.J. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76 (1). — P. 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775



УДК 612.014.464: 616.36-002.2

Н.В. ГАЛЕЕВА, И.Х. ВАЛЕЕВА, Ю.В. ФАЗЫЛОВА

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Взаимосвязь числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С

Контактная информация:

Галеева Нелли Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней

Адрес: 420073, г. Казань, ул. Бутлерова д. 49, **тел.:** +7 (843) 268 80 72, **e-mail:** Nelli_04@mail.ru

Цель исследования — определить роль взаимосвязи числа и агрегационной способности тромбоцитов (Tr) с процессом перекисного окисления липидов (ПОЛ) при естественном течении хронического гепатита С (ХГС).

Материал и методы. Под наблюдением было 332 пациента с ХГС. Результаты анализировали в трех группах с учетом фаз диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и числа Tr: первая группа — фаза гиперкоагуляции (Tr > 330 × 10⁹/л, n = 22); вторая — переходная фаза (Tr от 330 до 200 × 10⁹/л, n = 132); третья — гипокоагуляции (Tr < 200 × 10⁹/л, n = 178). Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза оценивали по числу и степени максимальной амплитуды (МА) спонтанной агрегации Tr. Процесс ПОЛ изучали по молекулам средней массы (МСМ), малоновому диальдегиту (МДА), ферментам — супероксиддисмутазе (СОД), восстановленному (ВГ) и окисленному (ОГ) глутатиону.

Результаты. Падение числа Tr на фоне удлинения сроков инфицирования вирусом гепатита С сопровождалось снижением антиоксидантного потенциала, усилением липопероксидации и увеличением способности Tr к агрегатообразованию, особенно выраженное в фазу гипокоагуляции. Выявлены корреляционные связи: числа Tr — обратная с уровнями СОД, МСМ, МДА, ОГ, прямая с ВГ и МА спонтанной агрегации Tr — прямая с МСМ, МДА, СОД, ОГ и обратная с ВГ.

Выводы. Изменения числа и агрегационной способности Tr, уровня продуктов ПОЛ по ходу естественного течения ХГС, параллельно с ферментом АЛТ отражают активность инфекционного процесса.

Число и МА спонтанной агрегации Tr у больных ХГС естественного течения с обострением болезни коррелируют со сниженным антиоксидантным потенциалом и повышенной интенсивностью липопероксидации.

Для ХГС естественного течения характерно разнонаправленное изменение ферментов АОС — рост уровня СОД и снижение количества восстановленного глутатиона с одновременным повышением окисленного.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, перекисное окисление липидов, хронический гепатит С.

(Для цитирования: Галеева Н.В., Валева И.Х., Фазылова Ю.В. Взаимосвязь числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 37–43)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-37-43

N.V. GALEEVA, I.KH. VALEEVA, YU.V. FAZYLOVA

Kazan State Medical University, Kazan

Correlation between the number and aggregation capacity of platelets and the process of lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C

Contact details:

Galeeva N.V. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 268–80–72, **e-mail:** nelli_04@mail.ru.

The purpose — to determine the role of the relationship between the number and aggregation capacity of platelets (Tr) with the process of lipid peroxidation (POL) in the natural course of chronic hepatitis C (HCV).

Material and methods. 332 patients with HCV were observed, divided into three groups according to the phases of disseminated intravascular coagulation and the number of Tr: the first group — the hypercoagulation phase ($Tr > 330 \times 10^9/l$, $n = 22$); the second — the transition phase (Tr from 330 to $200 \times 10^9/L$, $n = 132$); the third — hypocoagulation ($Tr < 200 \times 10^9/L$, $n = 178$). The vascular-platelet link of hemostasis was evaluated by the number and degree of maximum amplitude (MA) of spontaneous Tr aggregation. The POL process was studied by medium-weight molecules (MSM), malonic dialdehyde (MDA), and enzymes — superoxide dismutase (SOD), reduced (VG) and oxidized (OG) glutathione.

Results. The decrease in the number of Trs against the background of prolonged infection with the hepatitis C virus was accompanied by a decrease in the antioxidant potential, an increase in the intensity of lipoperoxidation and an increase in the ability of Tr to aggregate, especially pronounced in the phase of hypocoagulation. Correlations were revealed: the numbers Tr showed inverse correlation with the levels of SOD, MSM, MDA, OG and direct correlation with VG; MA of spontaneous aggregation Tr showed direct correlation with MSM, MDA, SOD, OG and inverse correlation with VG.

Conclusions. Changes in the number and aggregation ability of Tr, the level of POL products in the course of the natural course of HCV, in parallel with the ALT enzyme, reflect the activity of the infectious process.

The number and MA of spontaneous Tr aggregation in patients with natural HCV with exacerbation of the disease correlate with a reduced antioxidant potential and increased intensity of lipoperoxidation.

The natural course of HCV is characterized by a multidirectional change in the AOS enzymes — an increase in the SOD level and a decrease in the amount of reduced glutathione with a simultaneous increase in the oxidized one.

Key words: platelet aggregation, lipid peroxidation, chronic hepatitis C.

(For citation: Galeeva N.V., Valeeva I.Kh., Fazylova Yu.V. Correlation between the number and aggregation capacity of platelets and the process of lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 37–43)

Падение числа и нарушение функции Tr как проявление гематологической манифестации — частый феномен у пациентов с хронической патологией печени, включая вирусные [1–5]. Число тромбоцитов (Tr) — демонстративный параметр, отражающий не только клеточное звено гемостаза, но и активный участник его фаз [6]. Клинический опыт показывает, что параметры Tr могут быть полезны при оценке воспаления и фиброза печени [1]. В условиях воспаления и хронической гипоксии клеток на фоне болезни печени идет активация процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), как одного из наиболее ранних неспецифических механизмов патогенеза при вирусном гепатите С [7–9]. Это приводит к изменению функциональных свойств клеточных мембран не только гепатоцитов, но и клеток крови, в том числе Tr [10]. Повышение способности Tr спонтанно агрегировать характерно для воспаления [11]. Учитывая это, целесообразно показать роль Tr как одного из маркеров активности инфекционного процесса при хроническом гепатите С (ХГС) во взаимосвязи с процессами воспаления и ПОЛ, что является дополнительным ключом для понимания патогенеза хронической вирусной патологии печени.

Цель исследования — определить роль взаимосвязи числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов при естественном течении хронического гепатита С.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведено нерандомизированное контролируемое, открытое, сравнительное исследование в условиях реальной клинической практики. Из него исключались пациенты, имеющие сопутствующий вирусный гепатит В, Д или иные поражения печени, гематологические, аутоиммунные, онкологические, сердечно-

сосудистые, эндокринные и другие системные декомпенсированные заболевания (ВИЧ — инфекция, туберкулез легких в анамнезе), а также беременные женщины.

Работа выполнена на базах Республиканской клинической инфекционной больницы им. А.Ф. Агафонова г. Казани и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ.

Результаты анализировали в трех группах пациентов ХГС в зависимости от числа Tr согласно фазам ДВС синдрома: первая группа — пациенты с числом $Tr > 330 \times 10^9/l$, $n = 22$ названа фазой гиперкоагуляции; вторая — переходная гипер-гипокоагуляционная фаза (ПФ) с числом Tr от 330 до $200 \times 10^9/l$, $n = 132$; третья группа — гипокоагуляции с $Tr < 200 \times 10^9/l$, $n = 178$, в составе которой были и пациенты с циррозом печени (ЦП), классов А ($n = 45$) по шкале Child — Turcotte — Pugh [12].

При делении на группы учитывали: падение числа Tr в результате прогрессирования ХГС — важное внепеченочное проявление болезни [1, 5]; кровяные пластинки — обязательная часть гемостаза и синдрома диссеминированного сосудистого свертывания (ДВС); популяционная норма Tr для мужчин — $200–400 \times 10^9/l$, для женщин — $180–320 \times 10^9/l$.

Состояние гемостаза в сосудисто-тромбоцитарном звене оценивали по числу Tr и степени их максимальной амплитуды (МА) спонтанной агрегации на оптическом агрегометре AP – 2110, ЗАО «СОЛАР», в богатой тромбоцитами цитратной плазме. Материалом для исследования служила кровь, стабилизированная 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Из биохимических показателей анализировали аланинаминотрансферазу (АЛТ), по уровню которой судили о степени воспаления в ткани печени.

Содержание молекул средней массы (МСМ) определяли на спектрофотометре СФ-103 при длине волны 254 нм [13]. Метод основан на осажде-

нии белков в исследуемой жидкости 10% раствором ТХУ с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин и определением абсорбции в 10-кратно разведенным дистиллированной водой супернатанте.

Уровень глутатиона определяли с помощью палладий — хлорпромазинового комплекса. При добавлении восстановленного глутатиона (ВГ) к комплексу палладий — хлорпромазин происходит замещение хлорпромазина на глутатион и изменение интенсивности розового окрашивания, регистрируемое спектрофотометрически при длине волны 565 нм [14].

Малоновый диальдегид (МДА) оценивали спектрофотометрически в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при длине волны 532 нм против контроля на реактивы. Метод основан на способности МДА образовывать с ТБК стойкий окрашенный комплекс [15]. Определяли МДА в осадке липопротеидов в сыворотке крови.

Супероксиддисмутаза (СОД) в полученных супернатантах смотрели по методике Е.Е. Дубининой и соавт. [16]. Метод основан на оценке степени торможения восстановления нитросинего тетразолия СОД плазмы крови в присутствии никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (НАДН).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГС (n = 332)
Table 1. Clinical-laboratory characteristics of HCV patients (n=332)

Основные сведения	Гиперкоагуляция Tr > 330 x 10 ⁹ /л n = 22	ПФ Tr 330–200 x 10 ⁹ /л n = 132	Гипокоагуляция Tr < 200 x 10 ⁹ /л n = 178
Число Tr x 10 ⁹ /л			
Здоровые: 291 [264–317] x 10 ⁹ /л	357 [350–371] ***	255 [235–283] **	133 [92–179] ***
Пол			
мужчины	13	69	93
женщины	9	63	85
Возраст, Ме [25–75%]	33 [28–38]	38 [34–42]	46 [38–55]
Генотип вируса гепатита С, n (%)			
1b	18 (81,8)	79 (59,9)	108 (60,7)
1a	1 (4,6)	3 (2,3)	3 (1,7)
2, 3 генотипы	3 (13,6)	46 (34,8)	65 (36,5)
смешанный	-	4 (3,0)	2 (1,12)
Длительность инфицирования вирусом гепатита С (от момента выявления маркеров), годы, Ме [25–75%]	4,0 [3–5]	12 [5–15]	18 [11–19]
ВРВП I и II ст., n (%)	-	-	9 (5,06)
ТЭ, Ме [25–75%] кпа	5,3 [3,9–6,1]	5,5 [4,8–6,7]	11,8 [7,1–19,0]
Увеличение печени по Курлову, n (%)			
до 1 см;	7 (31,8)	29 (21,9)	24 (13,5)
от 1 до 3 см;	5 (22,7)	33 (25,0)	22 (12,4)
> 3 см	1 (4,5)	4 (3,0)	11 (6,2)
Увеличение границ селезенки, n (%)	3 (13,6)	15 (11,4)	64 (35,9)
АЛТ, Ме[25–75%] ед/л			
Здоровые: 18,1 [13,7–24,9] ед/л	55,2 [29–73] ***	62,9 [32–132] ***	116,4 [48–159] ***
Вирусная нагрузка, Ме [25–75%] МЕ/мл,	230 000 [22 000–441 000]	601 000 [91 500–2 400 000]	640 000 [116 000–2 590 000]

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — критерий Манна — Уитни по сравнению со здоровыми лицами.

ТЭ — транзитная эластометрия.

ВРВП — варикозное расширение вен пищевода.

Note: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — Mann — Whitney criterion in comparison with healthy persons.

ТЭ — transient elastometry.

ВРВП — esophageal varicose veins dilatation.

Полученные результаты обработаны при помощи пакета программ STATISTICA 10, методом непараметрической статистики. Для сравнения использовали критерий Манна — Уитни. Указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили в формате Me [25–75%]. Для выявления связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Под наблюдением было 332 пациентов с ХГС (175 мужчин и 157 женщин). Исходная клиничко-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты в гипокоагуляционной фазе имели более, выраженный фиброз ткани печени, синдромом цитоллиза, более длительный срок инфицирования вирусом гепатита С и были старше по возрасту (табл.1).

Активность инфекционного процесса у больных была разной, зависела от сроков инфицирования и находилась в диапазоне от незначительных (жалоб нет, но уже есть изменения в показателях функциональных печеночных проб (ФПП), до более выраженных (наличие жалоб, фиброза ткани печени, изменения в ФПП, числа Tr, размеров печени) проявлений. У 40% наблюдаемых больных с цирротической трансформацией печени, диагноз впервые прозвучал уже на стадии цирроза. Тем не менее это болезнь, протекала в коморбидности с иной патологией внутренних органов и с внепеченочными проявлениями, количество которых увеличивалось с возрастом и годами, особенно в случае исхода в ЦП [17]. Из 332 пациентов наличие коморбидных состояний установлено у 92,3%, чаще это поражение желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Общепринятый классический маркер выраженности воспаления ткани печени, следовательно, и активности инфекционного процесса — фермент АЛТ. Уровень этого фермента был выше ($p < 0,001$) у пациентов ХГС во всех представленных группах по сравнению с данными здоровых лиц (табл.1).

Выявлена корреляционная связь — падение числа Tr с ростом АЛТ ($r = -0,297643$, $p < 0,001$, $n = 332$). Увеличение АЛТ было более рельефно у больных в гипокоагуляционную фазу. Рост фермента коррелировал и с продуктами липо-

пероксидации: прямая связь с показателями МСМ ($r = 0,20350$, $p < 0,001$, $n = 315$); МДА ($r = 0,28184$, $p < 0,001$, $n = 292$); СОД ($r = 0,20365$, $p < 0,001$, $n = 322$); ОГ ($r = 0,248601$, $p < 0,01$, $n = 316$) и обратная с ВГ ($r = -0,173214$, $p < 0,01$, $n = 318$).

По мере снижения числа Tr и увеличения сроков инфицирования вирусом гепатита С менялась функция кровяных пластинок, что проявлялось увеличением уровня МА их спонтанной агрегации с наличием статистически значимой разницы относительно данных здоровых лиц в гипокоагуляционную фазу ($p < 0,001$) и ПФ ($p < 0,01$) (табл. 2).

На фоне естественного течения ХГС в исследуемых группах по фазам ДВС — синдрома отмечена активация процессов ПОЛ. Следствием этого было повышение уровней продуктов эндотоксикоза — МСМ, МДА и снижение антиоксидантного фермента — восстановленного глутатиона (табл. 3). Медиана показателей МСМ и МДА была выше ($p < 0,001$) данных здоровых лиц у больных ХГС в гипокоагуляционную и промежуточную фазы.

Исследование параметров антиоксидантной защиты у пациентов с ХГС естественного течения на примере ферментов — глутатиона и СОД, показало их разнонаправленное изменение (табл. 3).

По ходу естественного течения ХГС статистически значимо росла активность фермента СОД и снижался показатель ВГ. Уровень медианы СОД был выше в фазе гипокоагуляции в сравнение с гиперкоагуляционной фазой ($p = 0,005$) и ПФ ($p = 0,001$). При этом величина СОД оставалась ниже уровня здоровых лиц в наблюдаемых группах: в фазу гиперкоагуляции ($p < 0,001$); в ПФ ($p < 0,001$); в фазу гипокоагуляции ($p < 0,05$), что может быть предупреждением об истощении компенсаторных возможностей организма.

Фермент антиоксидантной защиты глутатион имеет две формы: восстановленную и окисленную (ОГ). В процессе липопероксидации используется ВГ, который окисляется для нейтрализации продуктов ПОЛ. На этом фоне растет уровень ОГ. Показатели ВГ и ОГ различались с данными здоровой группы лиц только в ПФ и в фазе гипокоагуляции соответственно $p < 0,001$, $p < 0,05$; $p < 0,001$, $p < 0,001$.

Обнаружена прямая корреляция числа Tr ($\times 10^9/\text{л}$) с уровнем ВГ ($r = 0,190675$, $p < 0,05$, $n = 318$) и обратная с уровнями: СОД ($r = -0,368644$,

Таблица 2. Максимальная амплитуда спонтанной агрегации Tr у здоровых и больных ХГС по фазам синдрома ДВС

Table 2. Maximal amplitude of Tr spontaneous aggregation in healthy persons and HCV patients by phases of disseminated intravascular coagulation

Показатели	Здоровая n = 47	Гиперкоагуляция Tr > 330 x 10 ⁹ /л n = 22	ПФ Tr 330–200 x 10 ⁹ /л n = 132	Гипокоагуляция Tr < 200 x 10 ⁹ /л n = 178
		1	2	3
МА (%) спонтанной агрегации Tr	2,3 [1,5–3,1]	2,5 [1,6–3,5]	2,9 ** [2,2–4,2]	3,4*** [2,1–5,5]
p — критерий Манна — Уитни между группами с 1 по 3		P 1-2 = 0,105 p 1-3 = 0,007 p 2-3 = 0,032		

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми лицами.
Note: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Продукты ПОЛ и ферменты АОС у здоровых и больных ХГС по фазам синдрома ДВС**Table 3. POL products and AOS ferments in healthy persons and HCV patients by phases of disseminated intravascular coagulation**

Изучаемые группы		МСМ (ед)	МДА (мкМ/л)	СОД (у. е)	ВГ (мкМ/л)	ОГ (мкМ/л)
Здоровые лица		0,20 [0,17–0,22] N = 35	1,79 [1,35–3,25] N = 41	1,43 [1,19–1,54] N = 41	1331,3 [1096–2567] N = 47	154,8 [130–192] N = 47
Гиперкоагуляция Tr > 330 x 10 ⁹ /л	1	0,20 [0,18–0,21] N = 22	2,65 [2,22–3,13] N = 17	0,95*** [0,83–1,14] N = 20	1349,6 [1077–1669] N = 17	133,7 [123–185] N = 17
ПФ Tr 330–200 x 10 ⁹ /л	2	0,22*** [0,20–0,26] N = 130	3,25*** [3,16–3,67] N = 120	1,04*** [0,92–1,18] N = 132	1005,7*** [767–1307] N = 130	187,5* [133–244] N = 130
Гипокоагуляция Tr < 200 x 10 ⁹ /л	3	0,24*** [0,21–0,29] N = 170	4,36*** [4,19–4,87] N = 155	1,29* [0,94–1,43] N = 170	931,3*** [709–1043] N = 171	234,0*** [182–267] N = 171
р Критерий Манна — Уитни между группами с 1 по 3		p1–2 = 0,031 p1–3 = 0,001 p2–3 = 0,043	p1–2 = 0,007 p1–3 = 0,000 p2–3 = 0,000	p1–2 = 0,331 p1–3 = 0,005 p2–3 = 0,001	p1–2 = 0,012 p1–3 = 0,002 p2–3 = 0,228	p1–2 = 0,124 p1–3 = 0,002 p2–3 = 0,022

Примечание: * — $p < 0,05$ ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — критерий Манна — Уитни по сравнению со здоровыми лицами.

ПФ — переходная фаза.

Note: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — Mann — Whitney criterion in comparison with healthy persons.

ПФ — transition phase.

$p < 0,05$, $n = 322$), ОГ ($r = -0,191588$, $p < 0,05$, $n = 318$), МСМ ($r = -0,304553$, $p < 0,001$, $n = 322$), МДА ($r = -0,634632$, $p < 0,001$, $n = 292$), фермента АЛТ ($r = -0,240670$, $p < 0,05$, $n = 332$).

Выявлена также взаимосвязь между МА спонтанной агрегации Tr с продуктами ПОЛ и ферментами АОС Tr ($n = 204$) — прямая с МСМ ($r = 0,327627$, $p < 0,001$, $n = 345$), МДА ($r = 0,622992$, $p < 0,001$, $n = 324$), СОД ($r = 0,374721$, $p < 0,001$, $n = 324$), ОГ ($r = 0,231411$, $p < 0,001$, $n = 323$) и обратная с ВГ ($r = -0,231411$, $p < 0,001$, $n = 323$).

Обсуждение

Естественное течение ХГС сопровождалось снижением числа и ростом МА спонтанной агрегации Tr, особенно выраженное в фазе гипокоагуляции. По данным литературы, некоторые исследователи отмечают снижение агрегационной способности Tr на фоне хронических заболеваний печени, при этом чаще имея ввиду более поздние стадии печеночно-клеточной недостаточности, присущие ЦП [18–20]. Вошедшие в исследование пациенты с ЦП имели цирротическую трансформацию болезни класса А по шкале Чайлд — Пью. Повышение агрегационной способности Tr у них имело компенсаторный характер. На дисбаланс в гемостазе в сторону гиперкоагуляции у компенсированных больных с ЦП было показано также в работе Тугушева А.С. с соавт. [18].

Свою лепту в функционирование гемостаза внес и процесс ПОЛ как вспомогательное звено в каскаде приспособительных реакций в ответ на воздействие вируса гепатита С [9]. У больных ХГС

по мере прогрессирования инфекционного процесса имело место усиление липопероксидации и, как следствие, усиление эндогенной интоксикации на примере повышенных показателей — МСМ, МДА, которые не сопровождались адекватным ростом антиоксидантных ферментов на примере СОД, глутатиона и свидетельствовали о плохой эффективности антиоксидантной ферментативной защиты на фоне вирусного поражения печени [7–9].

Несмотря на исходно низкие показатели СОД, у больных ХГС в сравнении с данными здоровых лиц антиоксидантная система реагировала стремлением повысить уровень фермента, что, по-видимому, связано с активацией компенсаторных механизмов, которые направлены на снижение уровня окислительного стресса.

Еще одним внутриклеточным антиоксидантом с мощным детоксикационным действием является глутатион, роль которого хорошо изучена. Печень — основное место синтеза глутатиона, поэтому при нарушении ее функции наблюдается его дефицит [21], что подтверждают полученные нами результаты. Параметры ВГ и СОД на фоне ХГС менялись разнонаправленно.

На существование взаимозависимости между процессами липопероксидации и свертыванием крови указывали полученные корреляционные связи продуктов ПОЛ, ферментов АОС с МА спонтанной агрегации Tr. Ряд авторов также отмечают существование зависимости между процессами ПОЛ и свертыванием крови — ростом или снижением уровней индикаторов непрерывного внутрисосудистого свертывания крови, при активации или угне-



тении липопероксидации разными воздействиями [8, 10, 22–24]. Эта связь циклична, и ее схема следующая: воздействия, инициирующие перекисное окисление, далее — накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах, нейтрофилах и моноцитах, одновременно и в Тг — активация Тг за счет ускоренного образования продуктов ПОЛ эритроцитами, нейтрофилами и моноцитами — рост гемокоагуляционной активности Тг (проагрегантной и «высвобождающей») — активация тромбиногена — повышение ПОЛ [10].

Существует мнение, что сами Тг являются источником ПОЛ в крови. В случае освобождения плазмы от кровяных пластинок в ней остается минимальное количество пероксидов [23].

Окислительные реакции с участием свободных радикалов трактуют сегодня как необходимый процесс в регуляции клеточного метаболизма. Изменение продуктов липопероксидации по мере естественного течения ХГС также коррелировало с ростом фермента АЛТ и выступало как показатель выраженности инфекционного процесса. Снижение числа Тг компенсировалось повышением агрегации. Повышенная способность Тг спонтанно агрегировать характерна для воспаления [1]. Это подтверждало наличие обратной корреляционной связи числа Тг с АЛТ.

Таким образом, у ХГС нет четкой клинической картины. Течение его долго остается малосимптомным. Интенсивность инфекционного процесса гораздо рельефнее отражали лабораторные показатели, чем клиническая симптоматика. Чем дольше по времени инфицирован человек вирусом гепатита С, тем значительнее изменения в тромбоцитарном звене гемостаза и в функции печени. Примером являются пациенты с низким числом Тг (группа гипокоагуляции), которые имели большие сроки инфицирования (табл. 1) и более существенные изменения в представленных показателях. Самый информативный из лабораторных показателей — АЛТ. Рост АЛТ по ходу естественного течения болезни, как видно из наличия корреляционной связи, сопровождался параллельным изменением в показателях продуктов ПОЛ, в том числе и функции Тг. Сопряженность гемостаза, в частности тромбоцитарного, с показателями активности инфекционного процесса (АЛТ, фиброз, продукты ПОЛ) позволяет рассматривать его как важную составляющую формирования и прогрессирования ХГС [1, 25]. Обращение к Тг как клетке с множественностью эффектов позволит при длительных сроках течения ХГС использовать ее для прогнозирования течения болезни [25].

Выводы

Изменения числа и агрегационной способности Тг, уровня продуктов ПОЛ по ходу естественного течения ХГС, параллельно с ферментом АЛТ, отражают активность инфекционного процесса.

Число и МА спонтанной агрегации Тг у больных ХГС естественного течения с обострением болезни коррелируют со сниженным антиоксидантным потенциалом и повышенной интенсивностью липопероксидации.

Для ХГС естественного течения характерно разнонаправленное изменение ферментов АОС — рост уровня СОД и снижение количества восстановленного глутатиона с одновременным повышением окисленного.

Галева Н.В.

<http://orcid.org/0000-0001-5080-6529>

Валева И.Х.

<http://orcid.org/0000-0003-3707-6511>;

Фазылова Ю.В.

<http://orcid.org/0000-0002-7338-6587>

Литература

1. Pan Ye., Muheremu Aikeremujiang, Wu Xiaolu, Liu Jiajun. Relationship between platelet parameters and hepatic pathology in patients with chronic hepatitis B infection — a retrospective cohort study of 677 patients // *Journal of International Medical Research*. — 2016. — Vol. 1. — P. 1–8. DOI: 10.1177/0300060516650076
2. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). — Ставрополь: СТГМА, 2008. — 273 с.
3. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) // *Общая реаниматология*. — 2019. — Т. 15, № 5. — С. 74–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-74-87
4. Биалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Алешина Н.И. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени // *Инфекционные болезни*. — 2015. — Т. 3, № 3. — С. 37–45.
5. Куркина И.А. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Особенности гемостаза при нарушениях функции печени // *Гастроэнтерология (специальный выпуск)*. — 2015. — № 2. — С. 7–10.
6. By Douglass A. Drellich and Paul F. The Traditional Role of Platelets in Hemostasis. The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease, Steve Kerrigan and Niamh Moran // *Intech Open*. — 2015. — Vol. 1. — P. 23–33. DOI: 10.5772/60595
7. Рашидова М.А. Процессы перекисного окисления липидов у женщин с хроническим парентеральным вирусным гепатитом // *Восточно-Сибирский биомедицинский журнал*. — 2016. — Т. 1, № 3. — С. 70–73. DOI: 10.12737/590823a6435b74.82785203
8. Колесникова Л.И., Даренская Е.А., Колесников С.И. Гребенкина Л.А., Рашидова М.А., Тимофеева М.В., Лещенко А.Я., Никитина О.А. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени // *Терапевтический архив*. — 2018. — № 11. — С. 37–43. DOI: 201890114-43
9. Yamane D., Lemon S.M. Lipid Peroxidation and Hepatitis C Virus Replication. *Hepatitis C // Virus I*. Springer. — Tokyo, 2016. — Vol. 2. — P. 235–253. DOI: 10.1007/978-4-431-56098-2-10
10. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Связь гемостаза с перекисным окислением липидов. — Москва: Мед. Книга; 2003. — 94 с.
11. Рузов В.И., Комарова Л.Г., Крестьянинов М.В., Щипанова Е.В., Низамова Л.Т. Оценка агрегации тромбоцитов и перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // *Ульяновский медико-биологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 8–13.
12. Child C.G. III, Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. In: *Child CG III (Hrsg) The liver and portal hypertension*. — WB Saunders, Philadelphia, 1964. — P. 50–64.
13. Малахова М.Я., Соломенников А.В., Беляков Н.А., Владыка А.С. Определение фракции молекул средней массы в сыворотке крови осаждением белков трихлоруксусной кислотой (ТХУ) // *Лабораторное дело*. — 1987. — № 3. — С. 224–226.
14. Чернышов В.Г. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных женщин // *Лабораторное дело*. — 1983. — № 3. — С. 31–33.
15. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицины*. — 1987. — № 1. — С. 118–122.
16. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Сафронова Л.Н., Геранимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии // *Лабораторное дело*. — 1993. — № 8. — С. 16–19.
17. Vaz J., Eriksson B., Strömberg U., Buchebner D., Midlöv P. Incidence, aetiology and related comorbidities of cirrhosis: a Swedish population-based cohort study // *BMC Gastroenterol*. — 2020. — Vol. 20 (1). — P. 84. DOI: 10.1186/s12876-020-01239-6. PMID: 32245414; PMCID: PMC7118963.
18. Тугушев А.С., Вакуленко В.В., Черковская О.С., Михантьев Д.И., Нешта В.В., Потапенко П.И. Характер изменений системы гемостаза у больных циррозом печени // *Science Rise*. — 2015. — № 10. — С. 28–37.
19. Drolz A., Horvatits T, Roedl K., et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis // *Hepatology*. — 2016. — Vol. 64 (2). — P. 556–68. DOI: 10.1002/hep.28628. Epub 2016 Jun 9.



20. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clinical and Molecular // Hepatology*. — 2017. — Vol. 23 (1). — P. 13–21. DOI: 10.3350/cmh.2016.0110.

21. Смирнов Л.П., Суховская И.В. Роль глутатиона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор) // Ученые записки петрозаводского государственного университета. — 2014. — № 6. — С. 34–40.

22. Скворцов В.В. Агрегационная функция тромбоцитов у больных хроническими гепатитами / В.В. Скворцов, М.Н. Устинова, О.В. Ризванова // Медицинский алфавит. — 2015. — Т. 1, № 4. — С. 40–43.

23. Кривожижина Л.В., Ермолаева Е.Н., Кантюков С.А., Давыдова Е.В. Связь агрегации тромбоцитов со свободнорадикаль-

ным окислением // Омский научный вестник. — 2013. — № 1. — С. 124–127.

24. Голубкина Е.В., Дюкарева О.С., Тризно Н.Н., Удочкина Л.А., Тризно М.Н. Влияние процессов пероксидации в тромбоцитах на систему гемостаза при воздействии сероводородсодержащего газа // Журнал медико-биологических исследований. — 2019. — № 1. — С. 40–48. DOI:10.17238/issn 2542-1298.2019.7.1.40

25. Булатова И.А., Щёктова А.П., Насибуллина Н.И., Падучева С.В., Щёкотов В.В. Лабораторные маркеры поражения печени при хроническом гепатите С // Клиническая медицина. — 2017. — № 3. — С. 87–92. DOI: 10.17691/stm2017.9.3.12

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ: ПРИВИВКА НЕ ВРЕДИТ МАТЕРИ, ПЛОДУ И НОРОВОЖДЕННЫМ



Согласно исследованию, проведенному Исследовательско-инновационным институтом Маккаби (KSM), введение вакцины не увеличивает риск родовых осложнений, врожденных дефектов или младенческой смертности.

В исследовании, опубликованном в журнале *JAMA Pediatrics*, проанализировано 24 288 родов женщин, застрахованных в Маккаби в период с марта по октябрь 2021 года. 16 697 женщин были привиты от коронавируса, а остальные, 7 591 женщина, не были вакцинированы.

Из привитых женщин 2134 сделали это в первый триместр беременности, критический период, когда формируются системы

организма плода. Среднее время наблюдения за новорожденными, чьи матери были вакцинированы, составило 152 дня.

Исследователи изучили и сравнили частоту преждевременных родов, массу тела при рождении, госпитализации, врожденные дефекты и младенческую смертность между двумя группами и обнаружили, что не было никакой разницы в риске для плода и новорожденных у привитых матерей и у непривитых матерей.

Аналогичные результаты были получены у более чем 2000 новорожденных, чьи матери были вакцинированы в первом триместре беременности.

Источник: MIGnews.com

УДК 618.19

Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА¹, Л.И. МАЛЬЦЕВА², Э.Н. БИЛАЛИЕВА¹¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

Роль полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D в формировании предрасположенности к развитию доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин

Контактная информация:**Гарифуллова Юлия Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-919-637-22-33, **e-mail:** gamil.garifullova@yandex.ru

Проведена оценка влияния полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D, (Fok1 — Met1Thr, rs2228570) на формирование генетической предрасположенности к доброкачественным заболеваниям молочных желез (ДЗМЖ) и уровень циркулирующей формы витамина D. Всего обследовано 258 женщин: 134 пациентки с ДЗМЖ и 124 женщины без патологии молочных желез. Генотипирование полиморфизма VDR, Fok1 (rs2228570) проведено у 116 женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез (81 случай диффузной формы мастопатии (ДФМ), 35 — с фибroadеномой (ФА) молочных желез) и 100 здоровых женщин из группы сравнения. Показано, что исследованный полиморфизм не влияет на генетическую предрасположенность к ДЗМЖ, однако пациентки с ДФМ гомозиготы по минорной аллели T характеризуются статистически значимым снижением уровня циркулирующей формы витамина D.

Ключевые слова: мастопатия, полиморфизм гена рецептора витамина D.

(Для цитирования: Гарифуллова Ю.В., Мальцева Л.И., Бидалиева Э.Н. Роль полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D в формировании предрасположенности к развитию доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 44–49)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-44-49

Yu.V. GARIFULLOVA¹, L.I. MALSEVA², E.N. BILALIYEVA¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Role of polymorphism of Vitamin D nuclear receptor gene in the formation of predisposition to benign dishormonal breast disease in women

Contact details:**Garifullova Yu.V.** — PhD (medicine), Assistant Lecturer of the Obstetrics and Gynecology Department named after V.S. Gruzdev**Address:** 40 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-919-637-22-33, **e-mail:** gamil.garifullova@yandex.ru

The study assessed an effect of polymorphism of Vitamin D nuclear receptor gene (Fok1 — Met1Thr, rs2228570) on a genetic predisposition to benign breast disease (BBD) and the level of circulating form of vitamin D. 258 women were examined: 134 women with BBD and 124 without breast pathologies. Genotyping of the VDR polymorphism, Fok1 (rs2228570) was carried out in 116 women with benign breast disease (81 cases of diffuse fibrocystic changes (DFC), 35 cases with fibroadenoma (FA) of the mammary glands) and 100 healthy women from the control group. It was shown that the polymorphism did not have a significant impact on the genetic



predisposition to BBD, but, in patients with DFC, homozygotes of the T-minor allele were characterized by a statistically significant decrease in the level of vitamin D circulating form.

Key words: mastopathy, polymorphism of the vitamin D receptor gene.

(For citation: Garifullova Yu.V, Malseva L.I., Bilaliyeva E.N. Role of polymorphism of Vitamin D nuclear receptor gene in the formation of predisposition to benign dishormonal breast disease in women. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 44–49)

Дефицит циркулирующей формы витамина D (VD) на сегодняшний день является доказанным фактором риска рака молочных желез и таких доброкачественных заболеваний молочной железы, как диффузная форма мастопатии и фиброаденома [1, 2]. Являясь стероидным гормоном, собственно витамин D (VD) представляет собой лишь часть сложной гормональной системы, включающей основные регуляторные белки, обеспечивающие синтез биологически активной формы витамина и собственный ядерный рецептор — VDR. Истинный тканевой дефицит витамина, регулирующего в тканях молочной железы уровень пролиферации и апоптоза, может являться следствием двух независимых причин: низкого абсолютного уровня циркулирующей формы VD в крови и изменения активности основных регуляторных белков и рецепторного аппарата данной гормональной системы. К одному из вариантов формирования тканевого дефицита VD относится снижение активности рецептора к VD (VDR), обусловленного его полиморфизмом [3, 4]. В обоих случаях конечным результатом является уменьшение концентрации биологически активного VD в тканях молочной железы, что приводит к снижению антипролиферативного эффекта VD. Большинство научных исследований, изучающих клиническое значение полиморфизмов VDR, касаются их связи с частотой рака различных локализаций, что, по сути, определяет генетическую предрасположенность к неоплазиям. Многочисленные работы подтвердили связь ряда полиморфизмов VDR, таких как Ara1, Fok1, Bsm1, с повышенным риском рака молочной железы (ПМЖ), а полиморфизм Taq1 — с прогрессированием неопластического процесса, проявляющегося повышенным риском метастазов в лимфоузлы. Однако особый интерес представляют работы, демонстрирующие связь генетических полиморфизмов системы VD с уровнем циркулирующей формы витамина, что позволяет предполагать гораздо больший вклад генетических факторов в патогенез пролиферативных заболеваний молочных желез [5–7]. Последние данные свидетельствуют о том, что лица с различными генетическими полиморфизмами системы VD имеют также разную эффективность коррекции дефицита VD [8]. Это во многом определяет актуальность дальнейшего изучения генетических полиморфизмов системы VD.

Цель исследования — изучить влияние полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D, (Fok1 — Met1Thr, rs2228570) на уровень циркулирующей формы витамина D и формирование генетической предрасположенности к диффузной форме мастопатии и фиброаденоме молочных желез.

Материал и методы

Всего обследовано 258 женщин: 134 пациентки с ДЗМЖ и 124 женщины без патологии молочных желез. В рамках комплексного обследования всем

пациенткам проведены: физикальный осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез, лицам старше 40 лет дополнительно цифровая маммография. Диагноз также подтверждался результатами пункционной биопсии и секторальной резекции молочной железы.

Уровень циркулирующей формы VD сыворотки крови оценивался методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA) системы ARCHITECT 25-OH Vitamin D (Abbott Laboratories, США). Уровень пролактина определялся методом иммуноферментного анализа.

Генотипирование полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D (VDR, Fok1 полиморфизм, Met1Thr, rs2228570) проведено у 216 пациенток, не состоящих в биологическом родстве: 116 женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез, 81 пациентка с диффузной формой мастопатии (ДФМ) и 35 — с фиброаденомой (ФА) молочных желез, а также у 100 здоровых женщин из группы сравнения. Генотипирование проводили в образцах ДНК, выделенных из клеток венозной крови, методом REAL-time по технологии TaqMan. В изученных группах оценивали соответствие исследованного полиморфизма равновесию Харди — Вайнберга на основе критерия χ^2 с поправкой Йейтса при значимости $p < 0,05$ в случаях малочисленных наблюдений.

Обработку полученных результатов проводили в статистической среде R в программе RStudio. Для визуализации полученных данных использовали коробчатые диаграммы — боксплоты. Проверка на нормальность распределения изучаемых количественных признаков с использованием теста Шапиро — Уилка свидетельствует, что распределения этих признаков отличаются от нормальной модели, поэтому описание количественных признаков дается с использованием медианы (Me) и квартилей, а для сравнения групп применяли непараметрические критерии (ранговые критерии Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса). Для попарного множественного сравнения использовали тест Тьюки. Для оценки величины различий строились 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ) [9].

Результаты

Отклонения от равновесия Харди — Вайнберга полиморфизма VDR Fok1 как в общей выборке, так и в отдельно исследуемых группах не выявлено (табл. 1).

При анализе ассоциаций показано отсутствие статистически значимых различий в распределении частот генотипов между группой сравнения и пациентками с ДФМ и ФА, а также общей группой с диагнозом доброкачественные заболевания молочных желез (рис. 1).

Анализ данных (табл. 2) показал отсутствие статистически значимого влияния указанного полиморфизма на формирование генетической пред-

Таблица 1. Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга полиморфизма гена VDR Fok1 (Met1Thr, rs2228570)

Table 1. Correlation between the genotypes frequencies and Hardy-Weinberg equilibrium of the VDR Fok1 (Met1Thr, rs2228570) gene polymorphism

Генотипы	Группа сравнения	ДФМ	ФА	ДЗМЖ
Fok1 полиморфизм гена VDR				
	n = 100	n = 81	n = 35	n = 116
СС	0,33	0,358	0,4117	0,3739
СТ	0,42	0,3827	0,4411	0,4
ТТ	0,25	0,2592	0,1764	0,2247
χ^2	2,3898	0,272	0,822	0,294
p	0,1221	0,8728	0,6629	0,8632

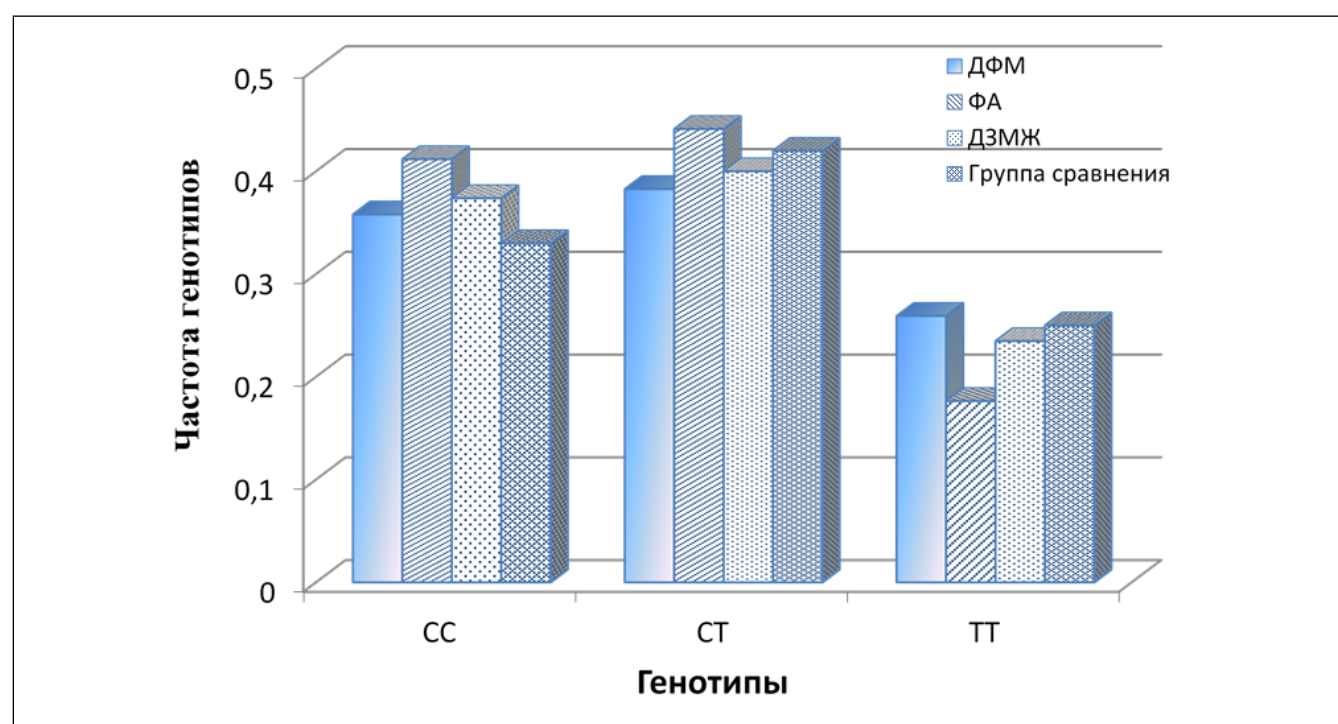


Рисунок 1. Частота генотипов полиморфизма VDR Fok1 (rs2228570) у обследованных групп женщин. Примечание: статистическая значимость различий частот указанных генотипов среди всех обследованных групп $p > 0,05$

Figure 1. Frequency of VDR Fok1 (rs2228570) genotype polymorphism in the studied groups of women. Note: statistical significance of differences between the frequencies of these genotypes among all the studied groups was $p > 0.05$

Таблица 2. Показатели отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала для полиморфизма VDR Fok1

Table 2. Indices of odds ratio and 95% confidence intervals for VDR Fok1 polymorphism

Генотипы	ДФМ				ФА				ДЗМЖ (ДФМ+ФА)			
	χ^2	p	ОШ	95%ДИ	χ^2	p	ОШ	95%ДИ	χ^2	p	ОШ	95%ДИ
СС	0,43	0,80	1,13	0,61-2,10	0,82	0,66	1,26	0,56-2,82	0,82	0,66	1,17	0,66-2,05
СТ			1,05	0,58-1,90			1,09	0,50-2,39			1,06	0,62-1,83
ТТ			0,8	0,40-1,61			0,64	0,24-1,73			0,76	0,39-1,43

расположенности к диффузной форме мастопатии и фиброаденоме молочных желез [9].

Изучение обеспеченности VD у пациенток с ДФМ и ФА, а также здоровых женщин выявило, что только в группе с ДФМ полиморфизм VDR Fok1 оказывает статистически значимое влияние на уровень витамина (табл. 3, рис. 2).

У здоровых женщин уровень витамина D не зависел от вариантов полиморфизма VDR Fok1 и составил при генотипе СС — 27,4 нг/мл, при варианте СТ — 27,15 нг/мл и при генотипе ТТ — 25,3 нг/мл (p = 0,239). У пациенток с фиброаденомой молочных желез данный полиморфизм также не оказал какого-либо влияния на обеспеченность витамином D: уровень при генотипе СС составил 20,5 нг/мл, при варианте СТ — 18,3 нг/мл, при генотипе ТТ — 24,95 (p = 0,351).

Анализ теста Тьюки (рис. 3) подтвердил, что только пациентки с ДФМ, имеющие генотип ТТ

(медиана VD — 17,2 нг/мл), характеризуются статистически значимо (p = 0.04) более низким значениями VD по сравнению с генотипом СС (Медиана VD — 20,1 нг/мл): средний уровень отличий составил 3,64 нг/мл (95% ДИ различий -7.24 — -0,048) [9]. Критерием достоверности различий обеспеченности VD при разных генотипах VDR Fok1 является отсутствие пересечения горизонтальных линий, определяющих 95% доверительный интервал, вертикальной нулевой линии.

Гетерозиготы по минорному аллелю Т (генотип СТ) характеризуются тенденцией к более низкой обеспеченности витамином (Медиана VD — 17,6 нг/мл), по сравнению с генотипом СС и с увеличением выборки обследованных данная тенденция может стать статистически значимой.

Исследование гормонального статуса больных показало достоверное (p = 0,003) увеличение уровня пролактина у пациенток с ДФМ и у женщин с фи-

Таблица 3. Обеспеченность витамином D при разных генотипах полиморфизма VDR Fok 1 у женщин с ДФМ, ФА и группы сравнения

Table 3. Vitamin D adequacy under different genotypes of VDR Fok1 polymorphism in women with DFC, FA and comparison group

Выборочные характеристики	ДФМ			ФА			Группа сравнения		
	Fok1 полиморфизм гена VDR (n = 216)								
	СС n = 29	СТ n = 31	ТТ n = 21	СС n = 14	СТ n = 16	ТТ n = 5	СС n = 34	СТ n = 43	ТТ n = 23
Min.	11,2	7,9	8,9	12,6	9,7	18,8	16,9	16,1	15,4
1 st Qu	16,5	13,1	13,5	17,12	13,55	21,12	25,4	24,42	22,3
Median	20,1	17,6	17,2	20,5	18,3	24,95	27,4	27,15	25,3
Mean	20,22	17,17	16,58	20,34	20,69	25,0	29,26	28,52	26,07
3 rd Qu	25,2	20,1	18,8	22,25	27,4	27,2	32,7	30,28	29,18
Max	31,5	30,4	31,2	28,7	36,1	33,5	56,69	54,4	38,5

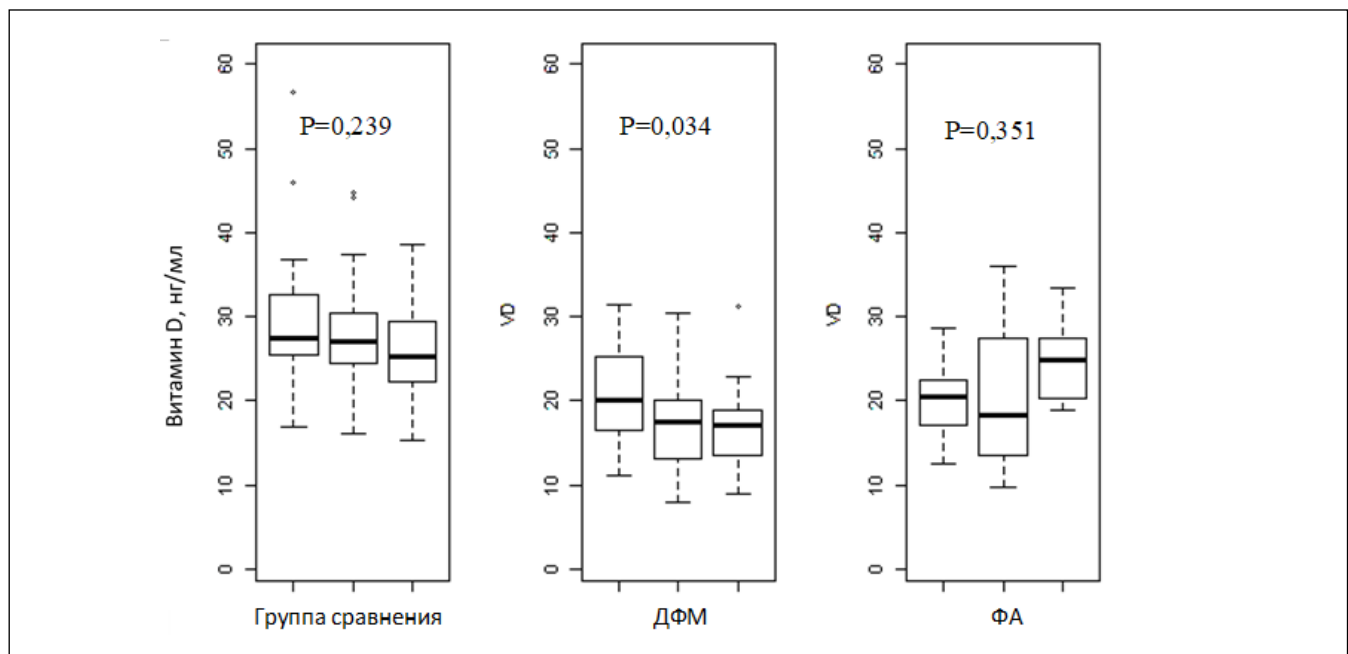


Рисунок 2. Уровень витамина D при различных вариантах полиморфизма VDR Fok1 у пациенток с диффузной формой мастопатии (ДФМ), фиброаденомой (ФА) и группы сравнения. Примечание: статистическая значимость различий по критерию Крускала — Уоллиса

Figure 2. Vitamin D level in different variants of VDR Fok1 polymorphism in patients with DFC, FA and comparison group. Note: statistical significance of differences by Kruskal — Wallis test

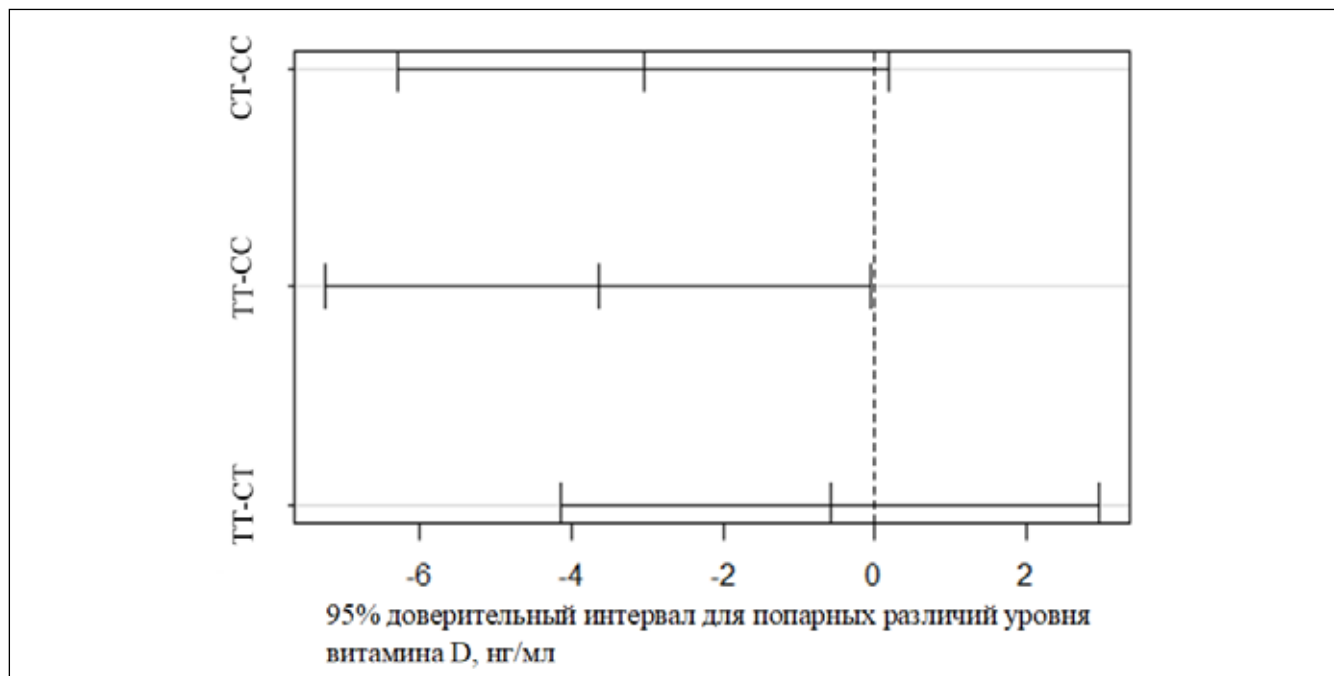


Рисунок 3. Статистическая значимость различий уровня витамина D при различных вариантах генотипа VDR Fok1 у пациенток с ДФМ

Figure 3. Statistical significance of differences of the Vitamin D levels in different variants of VDR Fok1 genotype in patients with DFC

броаденомой по сравнению со здоровыми: медиана уровня пролактина у здоровых женщин составила 256,6 мМЕ/л, в группе ДФМ — 290,8 мМЕ/л, у женщин с ФА — 338,3 мМЕ/л. Проведенный корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи ($r_s = -0,23$, $p = 0,001$) между обеспеченностью VD и уровнем пролактина. Женщины с дефицитом VD ($VD < 20$ нг/мл) имели статистически значимо ($p = 0,019$) самый высокий уровень пролактина (Медиана — 315,8 мМЕ/л), по сравнению с лицами с нормальной ($VD \geq 30$ нг/мл) обеспеченностью VD (Медиана — 223,9 мМЕ/л), и тенденцию ($p = 0,079$) к более высокому пролактину, по сравнению с недостаточностью ($VD- \geq 20$ и < 30 нг/мл) VD (Медиана — 286,5 мМЕ/л) [9].

Обсуждение

Одной из причин дефицита VD у пациенток с ДЗМЖ может явиться нарушение сигнальных путей VD. Анализ исследований последних лет в области молекулярной медицины показал огромное значение генетических факторов в формировании дефицита витамина D, являющегося фактором риска развития различной патологии молочной железы. Целью нашей работы явилось изучение вклада полиморфизма гена ядерного рецептора витамина D (VDR, Fok1 полиморфизм rs2228570) в формировании генетической предрасположенности к ДЗМЖ, а также влияние указанного полиморфизма на уровень циркулирующей формы витамина D. Как показали многочисленные работы, полиморфизм Fok1 ассоциирован с увеличением риска рака молочной железы [10–12]. Собственные исследования подтвердили высокую распространенность данного полиморфизма среди здоровых женщин и у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы, что свидетельствует об отсутствии вклада полиморфизма VDR Fok1 в формирование генетической предрасположенности к ДЗМЖ.

Статистически значимое снижение уровня циркулирующей формы VD зарегистрировано у пациенток с ДФМ, являющихся носителями генотипа TT полиморфизма гена VDR Fok1. Наша работа подтверждает наличие ассоциации между генетическим полиморфизмом VDR Fok1 и обеспеченностью VD [13]. Двойной негативный эффект указанного полиморфизма у носительниц минорного генотипа VDR Fok1 (rs2228570) среди женщин с диффузной мастопатией, формирующих гетерогенную группу, реализуется не только за счет снижения активности рецепторного аппарата, но и благодаря падению уровня витамина D в крови. С другой стороны, выявленные изменения гормонального статуса у пациенток с ДЗМЖ свидетельствуют, что снижение уровня витамина D напрямую, связано с другим важным звеном патогенеза доброкачественной патологии молочных желез — повышением уровня пролактина. Возможно, что генетический полиморфизм VDR Fok1 также может быть связан с уровнем пролактина в сыворотке крови, что безусловно требует дальнейших исследований.

Целевой диапазон витамина D 40–60 нг/мл, по данным крупнейших эпидемиологических исследований, позволит предотвратить только за год во всем мире до 220 тыс. случаев рака молочной железы [14]. Однако совершенно очевидно, что у пациенток с генетическими полиморфизмами VDR вопрос целевого лечебного диапазона и суточных доз витамина D, необходимых для коррекции дефицита витамина, остается открытым. Ведь условно «высокий уровень» VD в крови у таких лиц не отражает истинный биологический эффект витамина в ткани молочной железы, и его реализация на клеточном уровне при генетических полиморфизмах будет ниже, чем у здоровых женщин. Одно остается несомненным — стратегия по выявлению когорт лиц, нуждающихся в постоянной дотации витамина, независимо от фактора инсоляции, должна учитывать



генетический фактор, определяющий низкий уровень циркулирующей формы VD.

Выводы

Полиморфизм VDR Fok1 (rs2228570) встречается с одинаковой частотой у здоровых женщин и у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Пациентки с ДФМ, гомозиготные носительницы минорного аллеля T (25,92% больных), имеют самую низкую обеспеченность циркулирующей формы витамина D и нуждаются в круглогодичной дотации витамина D.

Гарифуллова Ю.В.

<http://orcid.org/0000-0002-4336-7828>

Мальцева Л.И.

<http://orcid.org/0000-0003-0999-4374>

Литература

1. Мальцева Л.И., Гарифуллова Ю.В. Клинико-генетические параллели обеспеченности витамином D и доброкачественных заболеваний молочных желез // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 1. — С. 91–95.
2. Nuria Estébanez, Inés Gómez-Acebo, Camilo Palazuelos et al. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis // Scientific Reports. — 2018. — Vol. 8. — P. 9039. DOI: 10.1038/s41598-018-27297-1
3. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D / E.M. Colin, A.E. Weel, A.G. Uitterlinden et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 52. — P. 211–216.

4. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B. van Meurs et al. // Gene. — 2004. — Vol. 338. — P. 143–156.

5. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome wide association study / T.J. Wang, F. Zhang, J.B. Richards et al. // Lancet. — 2010. — Vol. 376 (9736). — P. 180–188.

6. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population / Z. Zhang, He J-W., Fu W-Z et al. // J. Bone and Min. Res. — 2013. — Vol. 28 (8). — P. 1784–1792.

7. Genetic Variants in Vitamin D Pathway Genes and Risk of Pancreas Cancer; Results from a Population-Based Case-Control Study in Ontario, Canada / L.N. Anderson, M. Cotterchio, J.A. Knight et al. // PLoS ONE. — 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0066768

8. Майлян Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на сывороточный уровень 25(OH)D (обзор) // Вестник Смоленской государственной академии. — Т. 16, № 1. — С. 19–25.

Гарифуллова Ю.В. Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2019. — 24 с.

Review and metaanalysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk / S. Raimondi, H. Johansson, P. Maisonneuve et al. // Carcinogenesis. — 2009. — Vol. 30. — P. 1170–1180.

Fok1 Polymorphism of vitamin D receptor gene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis / C. Tang, N. Chen, M. Wu et al. // Breast. Cancer. Res. Treat. — 2009. — Vol. 117. — P. 391–399.

Vitamin D and breast cancer: emerging concepts / R.G. Mehta, X. Peng, F. Alimirah et al. // Cancer letters. — 2013. — Vol. 334. — P. 95–100.

Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis / S.M. Orton, A.P. Morris, B.M. Herrera et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88. — P. 441–447.

Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective / C.F. Garland, E.D. Gorham, S.B. Mohr et al. // Ann Epidemiol. — 2009. — Vol. 19. — P. 468–483.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«Практическая медицина»

В каталоге «Пресса России»

Агентства «Книга-Сервис» 37140

УДК 616.322-002

Е.С. МИХАЙЛИЧЕНКО¹, В.А. БАГРИЙ², А.Ю. АНДРУСЯК¹, И.А. ГОЛОДНИКОВ¹¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, ДНР²Центральная городская клиническая больница № 1, г. Донецк, ДНР

Подходы к выбору антиангинальной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа

Контактная информация:

Михайличенко Евгения Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2**Адрес:** 83003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16, **тел.:** +38 (071) 470-68-08; **e-mail:** klassiki@inbox.ru

Цель исследования — изучение эффективности и переносимость различных классов антиангинальных препаратов у больных с хронической ИБС с СД2, имеющих синдром стабильной стенокардии напряжения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 104 больных (м/ж 59/45, средний возраст — 64,7 (11,1) года) с СД2 в сочетании со стабильной стенокардией напряжения. Все больные получали адекватную сахароснижающую, вазо- и кардиопротекторную терапию. Всем больным назначались антиангинальные средства в различных комбинациях: β -АБ — в 32 (30,8%) случаях, блокаторы кальциевых каналов — в 30 (28,8%), ивабрадин — в 29 (27,9%), ранолазин — в 25 (24,0%), нитраты — в 22 (21,2%), триметазидин — в 38 (36,5%), мельдоний — в 34 (32,7%) случаях. До начала наблюдения и через 16 недель на фоне лечения оценивали ФК стенокардии, стандартные общеклинические и биохимические показатели, выполняли эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, пробу с реактивной гиперемией.

Результаты. Проводимое лечение обеспечивало получение быстрого, отчетливого и стабильного антиангинального эффекта. Так, средние уровни ФК стенокардии снизились с 2,37 (0,4) до 1,19 (0,1), $p < 0,05$. Значимое уменьшение клинических проявлений стенокардии было достигнуто уже через 2 недели от начала лечения у 72 (69,2%), а через 4 недели — у 93 (89,4%) человек. Выявлена достоверная связь между более высокой антиангинальной эффективностью лечения и некоторыми клинико-лабораторными особенностями больных.

Выводы. У лиц со стабильной стенокардией и СД2 адекватное использование антиангинальных препаратов обеспечивает быстрое и стабильное уменьшение выраженности стенокардии.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, сахарный диабет, антиангинальная терапия, лечение.

(Для цитирования: Михайличенко Е.С., Багриль В.А., Андрусак А.Ю., Голодников И.А. Подходы к выбору антиангинальной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 50–55)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-50-55

I.S. MYKHAILICHENKO¹, V.A. BAGRIY², A.YU. ANDRUSYAK¹, I.A. GOLODNIKOV¹¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic²Central City Clinical Hospital No. 1, Donetsk, Donetsk People's Republic

Approaches to antianginal therapy selection in patients with diabetes mellitus type 2

Contact details:

Mykhailichenko I.S. — PhD (medicine), Assistant Lecturer of the Department of Department of Internal Diseases No. 2**Address:** 16 Illich Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic. 283003, **tel.:** +38 (071) 470-68-08, **e-mail:** klassiki@inbox.ru

The purpose — to study the efficacy and tolerability of different classes of antianginal drugs in patients with chronic coronary artery disease with DM2 having stable angina pectoris syndrome.

Material and methods. 104 patients (m/w 59/45, average age — 64.7 (11.1) years) with DM2 and with stable angina pectoris were under observation. All patients received adequate hypoglycemic, vaso- and cardioprotective therapy. All patients were prescribed antianginal agents in various combinations: β -AB — in 32 (30.8%) cases, calcium channel blockers — in 30 (28.8%), ivabradine — in 29 (27.9%), ranolazine — in 25 (24.0%), nitrates — in 22 (21.2%), trimetazidine — in 38 (36.5%), and meldonium — in 34 (32.7%) cases. Before the start of follow-up and after 16 weeks of treatment the angina pectoris class and standard clinical and biochemical parameters were evaluated, echocardiographic examination, Holter monitoring of an electrocardiogram, a test with reactive hyperemia were performed.



Results. The treatment provided a rapid, distinct and stable antianginal effect. Thus, the average levels of angina pectoris decreased from 2.37 (0.4) to 1.19 (0.1), $p < 0.05$. A significant decrease in clinical manifestations of angina pectoris was achieved after 2 weeks from the start of treatment in 72 (69.2%), and after 4 weeks — in 93 (89.4%) people. A reliable relationship between the higher antianginal efficacy of treatment and some clinical and laboratory features of patients was revealed.

Conclusions. In individuals with stable angina and DM2, adequate use of antianginal drugs provides a rapid and stable decrease in the severity of angina.

Key words: angina pectoris, diabetes mellitus, antianginal therapy, treatment.

(For citation: Mykhailichenko I.S., Bagriy V.A., Andrusyak A.Yu., Golodnikov I.A. Approaches to antianginal therapy selection in patients with diabetes mellitus type 2. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 50–55)

Проблема сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) имеет высокую общемедицинскую и социальную значимость, привлекает к себе растущее внимание мирового врачебного сообщества [1–3]. Она столь актуальна, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций по каждому из этих состояний [1, 4–6], в 2020 г. экспертами American Heart Association опубликован особый документ (научное обоснование — scientific statement), определяющий принципы лечения больных со стабильной ИБС и СД2 [2]. Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и диабета

позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД2. В течение последних лет во взглядах на лечебную тактику у больных обсуждаемой категории произошли серьезные изменения, после завершения нескольких крупнейших рандомизированных исследований предложены дополнительные перспективные режимы применения антитромботических и гиполипидемических препаратов, появились сахароснижающие средства с убедительными кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами, оптимизированы принципы выбора реваскуляризационных лечебных подходов (рис. 1). В то же время



Рисунок 1. Основные лечебные подходы при сочетании хронической ИБС и СД2. АД — артериальное давление; АСК — ацетилсалициловая кислота; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АКШ — аортокоронарное шунтирование; β -АБ — β -адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; СР — синусовый ритм; аргПП-1 — агонисты глюкагоно-подобного пептида-1; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; HbA1C — гликозилированный гемоглобин

Figure. 1. Main treatment approaches for combined chronic coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. АД — arterial tension; АСК — acetosalicylic acid; ХС ЛПНП — low density lipoprotein cholesterol; иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitors; АКШ — coronary artery bypass grafting; β -АБ — β -adrenergic blockers; БКК — calcium channel blockers; СР — sinus rhythm; аргПП-1 — agonists of glucagon-like peptide-1; иНГЛТ-2 — inhibitor of sodium-glucose co-transporter-2; ИМ — myocardial infarction; ОКС — acute coronary syndrome; HbA1C — glycosylated hemoglobin

изучению вопросов назначения антиангинальной терапии у данной категории больных уделяется существенно меньше внимания. В этой сфере серьезные рандомизированные исследования лишь единичны и разрознены, отсутствуют общепринятые принципы выбора антиангинальных лекарственных средств.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости различных классов антиангинальных препаратов у больных с хронической ИБС с СД2, имеющих синдром стабильной стенокардии напряжения.

Материал и методы

Под проспективным наблюдением находились 104 больных (59 мужчин и 45 женщин в возрасте от 42 до 80 лет, в среднем — 64,7 (11,1) года) с СД2 в сочетании со стабильной стенокардией напряжения функционального класса (ФК) II у 67 (64,4%) и ФК III — у 37 (35,6%) человек. Среди наблюдавшихся больных 47 (45,2%) ранее перенесли инфаркт миокарда; 56 (53,8%) ранее были выполнены процедуры коронарной реваскуляризации. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) была представлена в 78 (75,0%) наблюдениях, диастолическая дисфункция ЛЖ — в 72 (69,0%), систолическая дисфункция ЛЖ — в 25 (24,0%), клинические проявления хронической сердечной недостаточности имели место в 39 (37,5%) случаях. У 69 (66,3%) была артериальная гипертензия различной степени выраженности. Средняя давность диабета составила $8,2 \pm 2,4$ года; гликозилированный гемоглобин в среднем был 7,7 (1,6) %; диабетическая ретинопатия имела место в 63 (60,3%) случаях, диабетическая нефропатия — в 54 (51,9%), диабетическая нейропатия (вегетативная и/или периферическая) — в 72 (69,2%). Отсутствие адекватного контроля диабета (с уровнями гликозилированного гемоглобина $> 7\%$) в начале наблюдения имело место у 64 (61,5%) больных. Среди сахароснижающих средств метформин получали 62 (59,6%), препараты сульфонилмочевины — 39 (37,5%), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 — 26 (25,0%), препараты инсулина — 37 (35,6%).

Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение (статины, антитромботические препараты, средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему). С учетом наличия стабильной стенокардии, всем больным назначались антиангинальные средства, при этом бета-адреноблокаторы (β -АБ) с вазодилатирующим эффектом (карведилол или небиволол) использовались в 32 (30,8%) случаях, блокаторы кальциевых каналов — в 30 (28,8%), блокатор f -каналов синусового узла ивабрадин (только при синусовом ритме) — в 29 (27,9%), ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты ранолозин — в 25 (24,0%), нитраты продленного действия — в 22 (21,2%), метаболический модулятор триметазидин — в 38 (36,5%), миокардиальный цитопротектор мельдоний — в 34 (32,7%) случаях. Подходы к назначению препаратов и выбору их дозировок соответствовали стандартным рекомендациям. Большинство больных получали различные комбинации перечисленных выше антиангинальных лекарственных средств. До начала наблюдения и через 16 недель на фоне лечения в динамике

оценивали ФК стенокардии, уровни индекса массы тела, гликозилированного гемоглобина, других стандартных общеклинических и биохимических показателей, альбуминурии, выполняли эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и пробу с реактивной гиперемией. Эффективность и безопасность антиангинального лечения сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями. Для этого выделяли лиц, у которых на фоне лечения была отмечена более значительная степень выраженности антиангинального и органопротекторных эффектов, а также благоприятных метаболических изменений, при отсутствии значимых побочных эффектов. К критериям более высокой эффективности лечения относили такие изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде Δ , то есть разницы между финальным и исходными значениями), а именно: Δ ФК стенокардии, Δ гликозилированного гемоглобина, Δ индекса массы тела, Δ альбуминурии, Δ индекса массы миокарда ЛЖ, Δ индексов толщины комплекса интима-медиа, которые были не менее медианы соответствующих параметров (то есть $\geq Me \Delta$). Статистическую обработку выполняли с использованием лицензионного пакета Statisticafor Windows release 4,3 (StatSoft, Inc.1993), с применением модуля Basic statistics and tables. Полученные данные были представлены в виде средних величин (M) и стандартного отклонения (σ). Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков — t -критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального — непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. С целью установления связи между антиангинальной эффективностью терапии и клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных использовали критерий хи-квадрат.

Результаты

Проводимое лечение обеспечивало получение достаточно быстрого, отчетливого и стабильного антиангинального эффекта. Так, средние уровни ФК стенокардии за период наблюдения достоверно снизились с 2,37 (0,4) до 1,19 (0,1), $p < 0,05$. Значимое уменьшение клинических проявлений стенокардии было достигнуто уже через 2 недели от начала лечения у 72 (69,2%), а через 4 недели — у 93 (89,4%) человек.

Антиангинальная терапия в целом удовлетворительно переносилась. Побочные эффекты, умеренные по выраженности и не требовавшие отмены препаратов, были отмечены у 4 больных, принимающих β -АБ, у 2 — блокаторы кальциевых каналов, у 2 — ивабрадин, у 2 — ранолозин, у 1 — триметазидин и у 1 — мельдоний. В 4 случаях приема нитратов продленного действия из-за развития побочных эффектов потребовалась их отмена, еще в 3 случаях — снижение дозировки.

Помимо выраженного антиангинального эффекта проводимое лечение сопровождалось дополнительными положительными метаболическими и органопротекторными эффектами. Так, уровни гликозилированного гемоглобина снизились на 0,83 (0,22)% (достоверно у лиц, получавших блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, триметазидин, ранолозин, все $p < 0,05$); у лиц, принимавших блокаторы



кальциевых каналов, снизился уровень альбуминурии (на 0,09 (0,01) г/сут.) и индекс массы миокарда левого желудочка (на 9,1 (0,6) г/м²), $p < 0,05$; отмечено уменьшение толщины комплекса интимамедиа сонных артерий на 0,18 (0,05) мм (значимо у лиц, принимавших β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, ранолозин, триметазидин, все $p < 0,05$).

Данные анализа связи эффективности различных классов антиангинальных препаратов с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных представлены в табл. 1. Для всех классов этих лекарственных средств не было установлено связи эффективности антиангинального лечения с полом больных, перенесенным инфар-

ктом миокарда, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, использованием среди сахароснижающих препаратов метформина, сульфонилмочевины и инсулина (все $p > 0,05$). В то же время, как видно из таблицы, была выявлена достоверная связь между более высокой антиангинальной и органопротекторной эффективностью лечения в сочетании с благоприятными метаболическими эффектами, с одной стороны, и следующими характеристиками больных, с другой стороны:

- для вазодилатирующих β -АБ — с наличием артериальной гипертонии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ;

- для блокаторов кальциевых каналов — с наличием периферической и/или вегетативной диабетиче-

Таблица. Значения критерия хи-квадрат Пирсона для определения связи эффективности различных классов антиангинальных препаратов с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных

Table. Pearson's chi-square values for revealing the relation between the efficiency various classes of antianginal drugs and clinical-laboratory and instrumental features of patients

Группы препаратов	Показатели	Хи-квадрат; p
Вазодилатирующие β -АБ	Артериальная гипертония	5,97; < 0,01
	Выраженная / концентрическая гипертрофия ЛЖ	5,74; < 0,05
Блокаторы кальциевых каналов	Периферическая и/или вегетативная диабетическая нейропатия	6,17; < 0,05
	Возраст > 65 лет	5,81; < 0,05
	Стенокардия ФК III	5,70; < 0,05
Ивабрадин	Возраст \leq 65 лет	8,02; < 0,01
	Диабетическая ретинопатия и/или нефропатия	7,79; < 0,01
	Избыточная масса тела или ожирение	6,19; < 0,05
Ранолозин	Неадекватный контроль СД2	8,71; < 0,001
	Избыточная масса тела или ожирение	6,16; < 0,05
	Дислипидемия	6,03; < 0,05
	Прием статинов в средних и высоких дозах	5,59; < 0,05
Нитраты пролонгированного действия	Возраст > 65 лет	5,88; < 0,05
	Стенокардия ФК III	5,63; < 0,05
Триметазидин	Возраст > 65 лет	7,28; < 0,01
	Периферическая и/или вегетативная диабетическая нейропатия	6,19; < 0,05
	Прием ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2	5,69; < 0,05
Мельдоний	Курение	9,22; < 0,001
	Диабетическая ретинопатия и/или нефропатия	7,93; < 0,01

ческой нейропатии и/или возраста > 65 лет и/или стенокардии ФК III;

- для ивабрадина — с наличием возраста ≤ 65 лет и/или диабетической ретинопатии, и/или нефропатии, и/или избыточной массы тела или ожирения;

- для ранолазина — с наличием неадекватного контроля СД2 и/или избыточной массы тела или ожирения, и/или дислипидемии, и/или приема статинов в средних и высоких дозах;

- для нитратов пролонгированного действия — с наличием возраста > 65 лет и/или стенокардии ФК III;

- для триметазидина — с наличием возраста > 65 лет и/или периферической, и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или приемом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2;

- для мельдония — с курением и/или наличием диабетической ретинопатии, и/или нефропатии.

Обсуждение

Несмотря на использование полноценной кардио- и вазопротекторной терапии, а также своевременное выполнение процедур коронарной реваскуляризации, синдром стабильной стенокардии присутствует не менее чем у 1/3 лиц с хронической ИБС [2, 7]. Вошедшие в настоящее исследование 104 больных со стенокардией и ИБС получали соответствующую современным рекомендациям органопротекторную, антитромботическую и сахароснижающую терапию, немалая часть из них ранее подвергались процедурам коронарной реваскуляризации.

У лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД2 для антиангинального лечения могут использоваться лекарственные средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду (нитраты, блокаторы кальциевых каналов) и снижающие потребление миокардом кислорода (β-АБ, блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, триметазидин, ранолазин). Действующие сейчас рекомендации отечественных [5] и зарубежных специалистов [1–3] в качестве антиангинальных препаратов первой линии предусматривают выбор β-АБ и/или блокаторов кальциевых каналов, резервируя остальные классы антиангинальных лекарственных средств для случаев непереносимости или недостаточной эффективности первоочередных. При стабильной ИБС (в отсутствие недавно перенесенного инфаркта миокарда и сердечной недостаточности) ни для одного из перечисленных антиангинальных классов препаратов не получено убедительных доказательств снижения риска развития инфаркта миокарда и смертности; кроме того, их эффекты на выраженность стенокардии и переносимость физических нагрузок считаются весьма близкими. В этой связи при выборе антиангинальных препаратов у лиц с СД2 эксперты рекомендуют преимущественно ориентироваться на особенности их влияния на уровни артериального давления и частоту пульса, характер побочных эффектов, стоимость и влияние на уровни гликемии. Подходы к выбору конкретного класса этих средств у лиц со стабильной стенокардией и диабетом во многом считаются стандартными. Как и для лиц без СД2, следует иметь в виду нежелательность применения недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов у больных с систолической дисфункцией ЛЖ и у лиц, получающих β-АБ [1, 2, 5]. В отношении нитратов пролонгированного действия важно учитывать возможность развития толерантности и эндотелиальной дисфункции при отсутствии адекватного нитрато-

свободного промежутка и длительном применении. По данным настоящего сообщения, переносимость нитратов уступала таковой у других классов антиангинальных лекарственных средств.

Многие представители β-АБ, являющихся эффективными антиангинальными средствами, имеют метаболические побочные эффекты. β-АБ снижают частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, тем самым уменьшая его потребность в кислороде [1, 5, 8]. Компенсаторно это вызывает развитие вазоконстрикции, которая в свою очередь повышает инсулинорезистентность и приводит к формированию атерогенного липидного профиля. Те из β-АБ, которые имеют дополнительные вазодилатирующие эффекты (карведилол, небиволол), на метаболические показатели оказывают либо благоприятные, либо нейтральные влияния. В сравнительных исследованиях у лиц с СД2 вазодилатирующие β-АБ, в сравнении с невазодилатирующими представителями этого класса обеспечивали небольшое, но значимое снижение гликозилированного гемоглобина (на 0,1–0,2%), улучшение инсулиночувствительности, снижение уровня холестерина, массы тела и темпа развития микроальбуминурии [1, 9]. Перечисленные выше данные о метаболических эффектах вазодилатирующих β-АБ послужили основой для их выбора в качестве предпочтительных перед другими представителями этого класса в данной работе.

У лиц с СД2 среди антиангинальных средств достаточно хорошо изучен селективный ингибитор натриевых каналов миокардиоцитов ранолазин [1, 10]. В дополнение к эффективному уменьшению выраженности стенокардии он влияет на секрецию глюкагона, что сопровождается уменьшением гликозилированного гемоглобина примерно на 0,5–0,7%. Как антиангинальный, так и сахароснижающий эффекты ранолазина, по мнению ряда исследователей, более выражены у лиц с плохо контролируемым диабетом, что отмечено и в настоящем сообщении.

В комбинированном лечении синдрома стабильной стенокардии при СД2 достаточно широко используются ивабрадин [11], триметазидин [12] и мельдоний [13, 14]. Их антиангинальная эффективность не зависит от наличия диабета. Эти препараты метаболически нейтральны и не влияют на уровни АД. Ивабрадин используется только у лиц с синусовым ритмом; может вызывать клинически значимую брадикардию; при наличии систолической дисфункции ЛЖ благоприятно влияет на сердечно-сосудистый прогноз. Триметазидин не воздействует на частоту сердечных сокращений; его использование противопоказано у лиц с болезнью Паркинсона и синдромом «беспокойных ног». Также не влияет на частоту сердечных сокращений и мельдоний, его не следует применять при тяжелых нарушениях функции печени и/или почек.

Представленные данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. У лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД2 адекватное использование антиангинальных препаратов обеспечивало достаточно быстрое и стабильное уменьшение выраженности ангинального синдрома.

2. Переносимость антиангинальных средств была удовлетворительной. Более высокая частота развития побочных эффектов, в части случаев требующих отмены препарата, отмечена при применении нитратов пролонгированного действия.



3. При выборе антиангинальных средств у больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД2 следует учитывать их клинико-лабораторные и инструментальные особенности, включая возраст, адекватность контроля диабета, наличие артериальной гипертензии, курения, ожирения, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, микрососудистых осложнений диабета, характер проводимого сахарнижающего лечения.

Михайличенко Е.С.

<http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

Багрий В.А.

<http://orcid.org/0000-0001-6770-115X>

Андрусак А.Ю.

<http://orcid.org/0000-0001-5436-7463>

Голодников И.А.

<http://orcid.org/0000-0001-6866-037X>

Литература

1. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes2020 // *Diabetes Care*. — 2020. — Vol. 43, Suppl.1. — P. S111–S134. DOI: 10.2337/dc20-s010
2. Arnold S.V., Bhatt D.L., Barsness G.W. et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2020. — Vol. 141. — P. e779–e806. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000766
3. Cosentino F., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal*. — 2020. — Vol. 41 (2). — P. 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. — 2019. — Vol. 140. — P. e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23, № S2. — С. 4–102.

6. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 407–477.

7. Mancini G.B.J., Boden W.E., Brooks M.M. et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials // *Atherosclerosis*. — 2018. — Vol. 277. — P. 186–194. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005

8. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в различных клинических ситуациях // *Медицинский совет*. — 2018. — Т. 12. — С. 12–17. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-12-12-17

9. Nardotto G.H., Lanchote V.L., Coelho E.B. et al. Population pharmacokinetics of carvedilol enantiomers and their metabolites in healthy subjects and type-2 diabetes patients // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2017. — Vol. 109. — P. S108–S115.

10. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina) // *J Am Coll Cardiol*. — 2013. — Vol. 61. — P. 2038–2045. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011

11. Komajda M., Tavazzi L., Francq B. G. et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial // *European journal of heart failure*. — 2015. — Vol. 17 (12). — P. 1294–1301.

12. Meiszterics Z., Kónyi A., Hild G. et al. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes // *Journal of comparative effectiveness research*. — 2017. — Vol. 6 (8). — P. 649–657.

13. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В. и др. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология*. — 2017. — Т. 57, № 4. — С. 58–63.

14. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22, №. 5. — С. 57–61.

WWW.PMARCHIVE.ru

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

УДК 616.12-008.331.1

Ю.П. ВАСИЛЬЕВА¹, Н.В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, А.В. КЛИМКИН¹, М.А. БЕДОВА¹, О.А. ЛЕВИНА¹, Б.В. ОСТАПЕНКО¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Комплексный структурно-функциональный подход к неинвазивной диагностике внутричерепной гипертензии и ее степени при менингите и энцефалите у детей

Контактная информация:

Васильева Юлия Петровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9., тел.: +7-911-923-45-05, e-mail: vasiliev.yar@gmail.com

Внутричерепная гипертензия является фактором, осложняющим течение нейроинфекций и определяющим его исходы. В оригинальной статье описаны результаты обследования 115 пациентов с менингитом и энцефалитом.

Цель исследования — разработка комплексного структурно-функционального подхода к неинвазивной диагностике внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и ее стадии при менингите, энцефалите.

Методы: нейросонография (НСГ), УЗИ зрительного нерва (ЗН), транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС), офтальмологом оценивалось глазное дно.

Результаты. Предложен способ диагностики стадии ВЧГ, когда всем пациентам без предварительной подготовки, при подозрении на нейроинфекцию с клиникой общеинфекционного, менингеального синдрома, общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой в первые сутки в ОРИТ проводится НСГ, оценка толщины ЗН, ТКДС, осмотр глазного дна. Для синдрома ВЧГ в стадии компенсации характерно: по НСГ четкие контуры ствола головного мозга, размеры боковых желудочков от 12 до 16 мм, размер диастаз кость-мозг от 1 мм до 4 мм; толщина ЗН у детей в возрасте 1 месяц — 5 лет до 5,5 мм, в возрасте от 5 до 17 лет — до 5,8 мм; по ТКДС систолическая скорость кровотока по средней мозговой артерии от 60 см/с до 180 см/с, венам Розенталя — от 10 см/с до 20 см/с, повышение индекса резистентности в артериях до 0,8, в венах — до 0,5; расширение вен на глазном дне. Для синдрома ВЧГ в стадии декомпенсации характерно: по НСГ деформация рисунка ствола, сужение ликворных пространств: размеры боковых желудочков до 11 мм, размер диастаз кость-мозг менее 1 мм; утолщение ЗН — $6,5 \pm 0,43$ мм с потерей четкости контуров ЗН; по ТКДС снижение систолической скорости кровотока по средней мозговой артерии до 60 см/с, венам Розенталя — до 10 см/с, паттерн реверберации; застой диска ЗН на глазном дне.

Ключевые слова: ультразвук, внутричерепная гипертензия, энцефалит, менингит, нейросонография, зрительный нерв, транскраниальное дуплексное сканирование, дети.

(Для цитирования: Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин, М.А. Бедова, О.А. Левина, Б.В. Остапенко. Комплексный структурно-функциональный подход к неинвазивной диагностике внутричерепной гипертензии и ее степени при менингите и энцефалите у детей. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 56–66)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-56-66

Yu.P. VASILIEVA¹, N.V. SKRIPCHENKO², A.V. KLIMKIN¹, M.A. BEDOVA¹, O.A. LEVINA¹, B.V. OSTAPENKO¹

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg

²Saint Petersburg Pediatric Medical University, Saint Petersburg

Comprehensive structural and functional approach to the noninvasive diagnosis of intracranial hypertension and its degree in meningitis and encephalitis in children

Contact details:

Vasilieva Yu.P. — PhD (medicine), Senior Researcher of the Scientific Department of Functional and Radiation Diagnostic Techniques

Address: 9 Professor Popov St., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022, **tel.:** +7-911-923-45-05, **e-mail:** vasiliev.yar@gmail.com

Intracranial hypertension is a factor complicating the course of neuroinfections and determining its outcomes. The original article describes the results of the examination of 115 patients with meningitis and encephalitis.

The purpose — to develop a comprehensive structural and functional approach to noninvasive diagnosis of intracranial hypertension (ICH) and its degree in meningitis and encephalitis.

Methods: neurosonography (NSG); transcranial duplex scanning (TCDS); optic nerve sheath diameter (ONSD); ocular fundus.

Results. A technique of ICH diagnostics is proposed. All patients suspected for neuroinfection with the clinical manifestations of general infection and meningeal syndrome during the first day at hospital, without preliminary preparation, undergo NSG, optic nerve sheath diameter estimation, TCDS, and ocular fundus examination. The characteristic features for ICH in the stage of compensation are: clear contours of the brain stem, lateral ventricles from 12 to 16 mm, bone-marrow diastasis from 1 mm to 4 mm; systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery from 60 cm/s to 180 cm/s, the Rosenthal's veins — from 10 cm/s to 20 cm/s, an increase in the resistance index in the arteries up to 0.8, in the veins up to 0.5; ONSD: in children aged 1 month 5 years up to 5.5 mm, in children aged 5 to 17 years up to 5.8 mm; expansion of the veins in the fundus. The characteristic features for ICH in the stage of decompensation are: the deformation of the brain stem, lateral ventricles up to 11 mm, bone-marrow diastasis size less than 1 mm; systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery up 60 cm/s, the Rosenthal's veins up to 10 cm/s, detection of a reverberation pattern; ONSD: 6.5 ± 0.43 mm with a loss of clarity of the contours; stagnation of ON disk in the fundus.

Key words: ultrasound, intracranial hypertension, encephalitis, meningitis, neurosonography, optic nerve, transcranial duplex scanning, children.

(For citation: Vasilieva Yu.P., Skripchenko N.V., Klimkin A.V., Bedova M.A., Levina O.A., Ostapenko B.V. Comprehensive structural and functional approach to the noninvasive diagnosis of intracranial hypertension and its degree in meningitis and encephalitis in children. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 56–66)

Менингиты, энцефалиты в детском возрасте составляют до 20–30% случаев среди всех инфекционных поражений нервной системы. До настоящего времени эти тяжелые заболевания характеризуются высокой летальностью и частым формированием структурных (гидроцефалия, атрофия, субдуральный выпот, арахноидальные кисты, отек, дислокация головного мозга, вентрикулит, инфаркт) и клинических (симптоматическая эпилепсия, очаговая неврологическая симптоматика, астеновегетативная дисфункция, когнитивные и поведенческие нарушения) осложнений [1, 2]. Одним из звеньев патогенеза, определяющих течение и исход нейроинфекций является развитие синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ). В соответствии с гипотезой Монро — Кели объем и распределение физиологических компонентов внутричерепного пространства фиксировано и относительно постоянно: 80% составляет паренхима мозга, 10% — кровь, 10% — ликвор. Любое увеличение того или иного компонента или появление новых структур приводит к увеличению внутричерепного давления [3]. В патогенезе развития менингита и энцефалита имеет значение изменение каждого из компонентов внутричерепного пространства. Как результат развития воспалительных изменений наблюдается гиперпродукция и увеличение объема цереброспи-

нальной жидкости, усиление кровенаполнения мозга. При поражении вещества головного мозга (ГМ) и прогрессировании нейроинфекций наблюдается развитие вазогенного и далее цитотоксического отека. Отек головного мозга (ОГМ) и дислокационный синдром являются крайне тяжелым проявлением декомпенсации синдрома ВЧГ, приводящими к неблагоприятному исходу [4]. Поэтому своевременная оценка стадии компенсации синдрома ВЧГ является значимой не только для определения терапевтической тактики ведения пациентов с нейроинфекцией, но и важна для оценки прогноза течения и исхода заболевания. Однако анатомические особенности детского черепа, наличие экстра-интракраниальных сосудистых анастомозов в области мембранных соединений незаращенных швов, относительная ширина церебральных и эластичность спинальных субарахноидальных пространств (САП), наличие родничков и черепных швов создают условия и резерв для увеличения объема черепа, что в свою очередь при развитии ВЧГ способствует длительному периоду компенсации синдрома ВЧГ и доклинического течения церебральной патологии [5]. Для детей особенно характерно, что в условиях, когда резервные ликворные пространства исчезают, любое, даже минимальное увеличение одного из объемных внутричерепных составляющих (мозг, кровь,



ликвор) приводит к значительному, иногда стремительно повышению внутричерепного давления и развитию декомпенсации ВЧГ [3, 6].

Неинвазивные методы диагностики ВЧГ представляют собой комплекс методик, относящихся к разным отраслям медицины.

Экспертными методами неинвазивной диагностики ВЧГ являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) ГМ [7–9, 26]. Оценка размеров наружных САП, размеров базальных цистерн, желудочковой системы, рисунка ствола ГМ, мозговой ткани полушарий и мозжечка позволяет выявить признаки ВЧГ: уменьшение объема СПА и цистерн, увеличение объема паренхимы ГМ, утрата четкости границ между белым и серым веществом, сглаженность борозд, расширение супраселлярной цистерны, симптом «пустого турецкого седла», сужение желудочковой системы, уплощение глазного яблока в месте выхода зрительного нерва (ЗН), расширение ликворных пространств вокруг ЗН. МРТ и КТ ГМ позволяют исключить объемные образования (гематома, опухоль, кисты), нарушение гемодинамики по венозным синусам, ликвородинамические нарушения, отек ГМ и дислокационный синдром. Недостатком экспертных методов нейровизуализации в диагностике синдрома ВЧГ является лучевая нагрузка при КТ, невозможность проведения исследования у кровати пациента сразу при поступлении, необходимость транспортировки ребенка в отделение лучевой диагностики и проведение исследования под наркозом, что невозможно при декомпенсированной ВЧГ и нестабильности жизненно важных функций пациента ОРИТ. Проведение МРТ и КТ ГМ у детей до 5 лет возможно только под наркозом, что затрудняет использование методик у детей с инфекционным заболеванием ЦНС из-за высокой вероятности ухудшения состояния пациентов во время и после обследования. Также невозможно осуществление ежедневного КТ и МРТ мониторинга стадий синдрома ВЧГ.

Одним из известных способов неинвазивной диагностики ВЧГ является метод, основанный на сопоставлении неврологического статуса и данных офтальмоскопии, выявлении застойных дисков ЗН [10]. Недостатком данного метода являются поздние сроки формирования застойных дисков ЗН у детей, что связано с анатомо-физиологическими особенностями детского черепа. Таким образом, и данный способ не обеспечивает точности диагностики синдрома ВЧГ.

Ультразвуковая (УЗ) диагностика ввиду своей безопасности, неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки и необходимости в специальной подготовке пациентов детского возраста, анестезиологического сопровождения, кратковременности и возможности многократного повторения исследования остается наиболее востребованной и информативной на этапе скрининговой диагностики в условиях амбулаторной и стационарной педиатрической помощи [5, 11–13].

Нейросонография (НСГ) в настоящее время относится к «золотому стандарту» скрининговой диагностики патологии ГМ у новорожденных детей и детей раннего возраста [11–13]. Использование современных УЗ, оснащенных датчиками с высокой разрешающей способностью, позволяет оценивать структуры ГМ с чувствительностью до 86–90% и специфичностью до 92–100% [13, 14]. НСГ позволяет оценить каждую составляющую внутричерепного пространства: паренхиму ГМ, размеры и проходимость ликворосодержащих пространств.

Неоценимое значение методики состоит в возможности мониторинга патологии ЦНС.

Одним из методов неинвазивной диагностики ВЧГ является транскраниальная доплерография артериального и венозного кровотока [9, 15, 16]. По данным Росина Ю.А. с соавт. (2006), при легком повышении ВЧД (до 10–15 мм рт. ст.) артериальный кровоток значимо не меняется благодаря механизмам ауторегуляции. Повышение ВЧД до 15–25 мм рт. ст. приводит к истощению механизмом ауторегуляции, наблюдается предельная дилатация резистивных сосудов мозга, резкое ослабление посткомпрессионной гиперемической реакции, снижением реактивности на гиперкапнию. Выраженное повышение ВЧД (более 25–30 мм рт. ст.) приводит к снижению скорости мозгового кровотока, преимущественно за счет диастолической скорости кровотока, индекс сопротивления превышает 0,75–0,8 (паттерн затрудненной перфузии). Терминальное нарушение мозгового кровотока возникает при повышении ВЧД до уровня диастолического артериального давления. Венозный кровоток при ВЧГ характеризуется повышением венозного кровотока по базальным венам более 22 см/с, по прямому синусу — более 34 см/с [13].

Современным методом неинвазивной диагностики синдрома ВЧГ также является измерение толщины ЗН и его оболочек [17–25]. ЗН представляет собой не типичный черепной нерв, а как бы белое вещество мозга, вынесенное на периферию, и по своему ходу его ствол окружен внутренним влагаллием, представляющим собой вырост мягкой, паутинной и твердой оболочек. Таким образом, нерв имеет непосредственное сообщение с внутричерепным пространством, находится в тех же условиях что и ГМ с точки зрения ликвородинамики, и однонаправленно с ГМ реагирует на любые изменения ВЧД. По данным Amini A. et al. [21], метод оценки толщины ЗН обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Так, у пациентов с ВЧД менее 20 мм вод. ст. средний размер толщины ЗН составляет 4,6 мм. У лиц с повышенным ВЧД средний размер толщины ЗН составляет 6,6 мм. Анализ литературных данных, проведенный Dubourg J. et al. [18] показал, что чувствительность метода оценки толщины ЗН составила 90%, что свидетельствует о том, что до 10% пациентов с повышенным ВЧД остаются незамеченными. Исследователи утверждают, что из-за тяжелого характера нейрокритического состояния пропущенный диагноз повышенного ВЧД может быть катастрофическим. Поэтому УЗ-исследование ЗН следует использовать в сочетании с другими методами, например с методами нейровизуализации. В педиатрии по данным Susanne R. Kerscher (2019) [25], при определении ВЧД ≥ 10 мм рт. ст. толщина ЗН составила $5,7 \pm 0,81$ мм (чувствительность 79,2%, специфичность 84,2%); при ВЧД было < 10 мм рт. ст., толщина ЗН составила $4,77 \pm 0,65$ мм. Открытый большой родничок не выявил корреляции между толщиной ЗН и ВЧД, что объясняется податливостью костей черепа и подвижностью швов черепа. При определении возрастных особенностей выявлено, что у пациентов старше 1 года при ВЧД ≥ 10 мм рт. ст. толщина ЗН составила 5,28 мм (чувствительность 92,1%, специфичность 100%). У детей в возрасте ≤ 1 года достоверность выявленных показателей оказалась низкой (4,65 мм, 73,3 и 50% соответственно).

Поиск оптимального метода прикроватной диагностики синдрома ВЧГ в неотложной и критической медицине остается актуальной проблемой.

Целью нашего исследования стала разработка способа неинвазивной структурно-функциональной диагностики стадии ВЧГ при менингите, энцефалите у детей в остром периоде заболевания.

Материал и методы

Проведен анализ результатов комплексного структурно-функционального обследования 115 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших на отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (девочки — 52%, мальчики — 48%). Контрольную группу (I) группу составили 20 пациентов, поступивших в учреждение с инфекционным заболеванием без нейроинфекции; II группу — дети с менингитом и энцефалитом без клиники ОГМ (n = 72); в III группу вошли пациенты с менингитом и энцефалитом с клиникой ОГМ (n = 15); IV группа — дети с клиникой ОГМ и дислокацией (n = 8).

В соответствии с разработанным в ДНКЦИБ ФМБА России алгоритмом УЗ-диагностики нейроинфекций у детей [12], всем пациентам была проведена НСГ, дуплексное сканирование транскраниальных сосудов (ТКДС), УЗ-исследование толщины ЗН. УЗ-исследования в ОРИТ были проведены на портативном УЗ-аппарате Mindrey M7 (Китай). НСГ проводилась с использованием чрезродничкового (у детей до 2 лет) и транскраниального височного доступа [11]. Прежде всего оценивался рисунок базальных структур, а именно рисунок ствола ГМ (рис. 1А), который доступен визуализации при НСГ в любом возрасте путем использования транскраниального височного доступа и секторного датчика частотой 3 МГц (S3,5). Проводилось измерение размеров наружных САП (диастаз кость-мозг, ДКМ) (рис. 1Б) через большой родничок у детей до 2-х лет с использованием линейного датчика 5МГц (L5) и размеров боковых желудочков (рис. 1В) у детей с 1 ме-

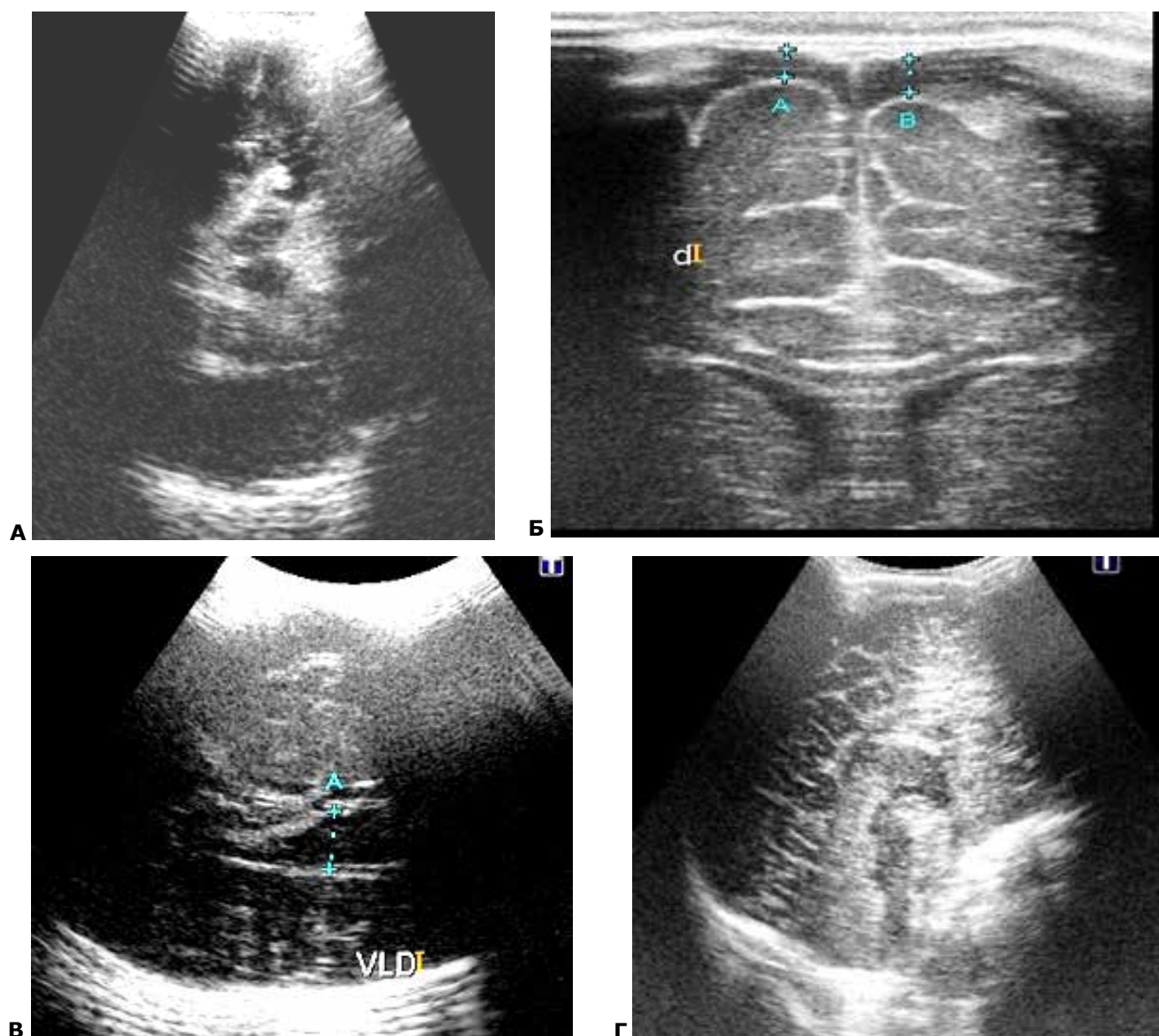


Рисунок 1. Нейросонография. А. — рисунок ствола ГМ в горизонтальной проекции (S3,5). **Б** — измерение размеров ДКМ в фронтальной проекции (L5). **В** — измерение размеров бокового желудочка в горизонтальной проекции (S3,5); **Г** — оценка проходимости ликворных путей в сагиттальной проекции (S3,5)

Figure 1. Neurosonography. A — brain stem pattern in horizontal projection (S3,5); **Б** — measuring the bone-brain diastasis in frontal projection (L5); **В** — measuring the size of the lateral ventricle in horizontal projection (S3,5); **Г** — measuring the patency of liquor paths in sagittal projection (S3,5)

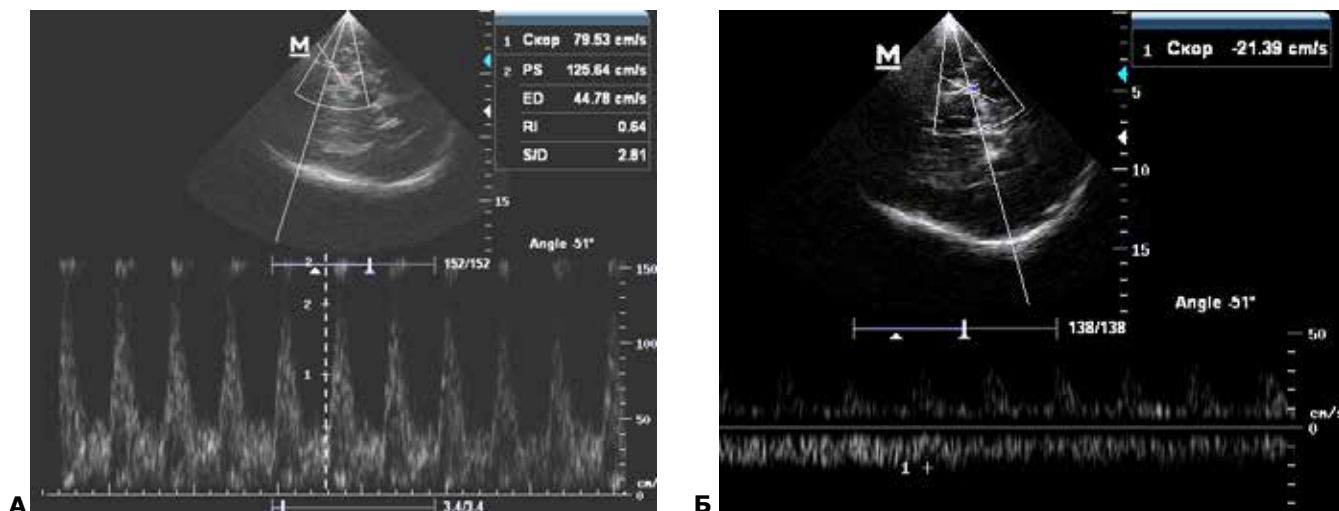


Рисунок 2. ТКДС + режим ЦДК (S3,5). А — измерение RI и скорости кровотока по СМА; Б — Измерение RI и скорости кровотока по ВР
Figure 2. TCDS + CFM (S3.5). A — measuring RI and blood flow velocity along middle cerebral artery; Б — measuring RI and blood flow velocity along Rosenthal's veins

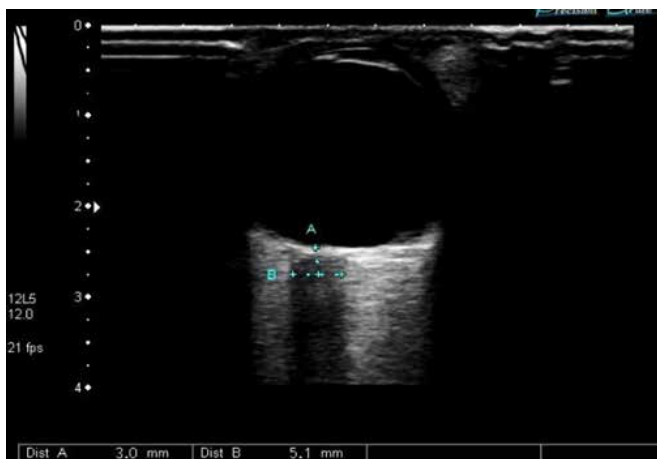


Рисунок 3. УЗ-измерение толщины ЗН и его оболочек (L10)
Figure 3. Ultrasound measurement of the thickness of optic nerve and its sheath (L10)

сяца до 17 лет через транскраниальный височный доступ с помощью секторного датчика ЗМГЦ (S3,5). Оценивалась проходимость ликворных путей (рис. 1Г), смещение срединных структур.

Одновременно на этом же УЗ-аппарате оценивался церебральный кровоток с помощью ТКДС и режима цветного доплеровского картирования (ЦДК) с использованием секторного датчика ЗМГЦ через транскраниальный височный доступ. Измерялась систолическая скорость артериального кровотока по средней мозговой артерии (СМА) (рис. 2А), скорость венозного кровотока по венам Розенталя (ВР) (рис. 2Б) и индекс резистентности (RI).

Далее проводилось измерение толщины ЗН с помощью линейного датчика 10МГц (L10) в В-режиме (рис. 3) в положении пациента на спине с закрытыми глазами при установке датчика на верхнее веко, в положении головы по средней линии. Измерение толщины ЗН проводилось на расстоянии 3 мм от глазного яблока.

Все дети были осмотрены офтальмологом с оценкой глазного дна. Статистический анализ и обработка полученных данных проводились с помощью

программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22. По получаемым параметрам просчитывались среднее арифметическое значение и стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

По данным НСГ в результате сравнения размеров наружных (ДКМ) и внутренних (боковые желудочки) ликворных пространств значимых различий в группах выявлено не было (рис. 4). Размеры САП в норме составили: диастаз кость-мозг (ДКМ) = $2,1 \pm 0,5$ мм, что соответствовало принятым нормам [11].

При менингитах и энцефалитах у детей размеры САП и желудочковой системы могут иметь как нормальные размеры, так и быть увеличены. И только в случаях развития ОГМ, дислокационного синдрома наблюдается сужение САП, желудочковой системы.

При анализе данных, полученных при проведении ТКДС, выявлено преимущественное преобладание при нейроинфекциях церебральной венозной дисциркуляции (рис. 5) — артериальный тип венозного кровотока (повышение RI выше 0,76).

В II и III группах мы обнаружили гиперкинетический тип артериального кровотока, повышение RI — паттерн артериального спазма. И только в IV группе наблюдалось прогрессирующее снижение скоростных параметров артериального и венозного кровотока.

При исследовании толщины ЗН были определены нормативные возрастные показатели толщины ЗН и его оболочек: у пациентов I группы в норме размеры толщины ЗН и его оболочек достоверно различались и составляли: от 1 месяца до 5 лет $4,8 \pm 0,6$ мм, с 5 до 17 лет — $5,5 \pm 0,8$ мм ($p = 0,0005$). В результате анализа показателей толщины ЗН и его оболочек у пациентов II группы с клиникой компенсированной ВЧГ были определены достоверные показатели толщины ЗН и его оболочек: в возрасте с 1 месяца до 5 лет — $5,5 \pm 0,6$ мм, с 5 лет до 17 лет — $5,8 \pm 0,8$ мм ($p = 0,006$). В III и IV группе при декомпенсации ВЧГ размеры ЗН варьировали от 4,7 до 7,2 мм.

При оценке глазного дна признаки расширения вен глазного дна были обнаружены у 40% пациентов III группы и 100% пациентов — IV группы.

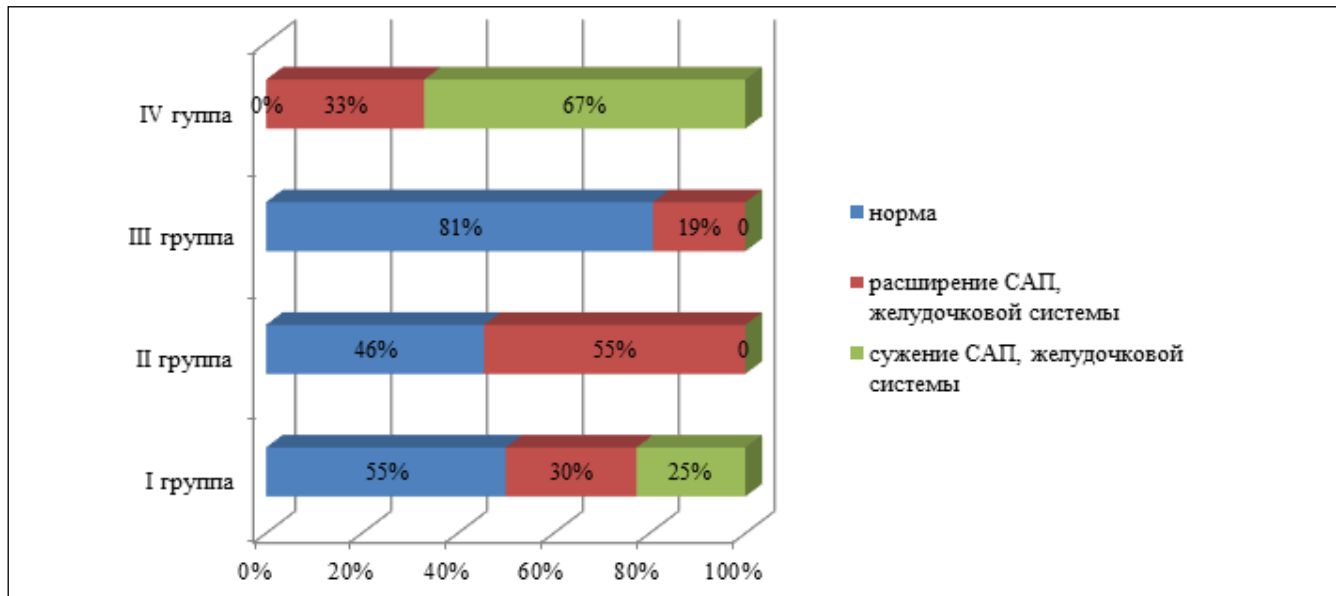


Рисунок 4. Сравнительная характеристика размеров САП, желудочковой системы
Figure 4. Comparative characteristics of the sizes of subarachnoid spaces and ventricular system

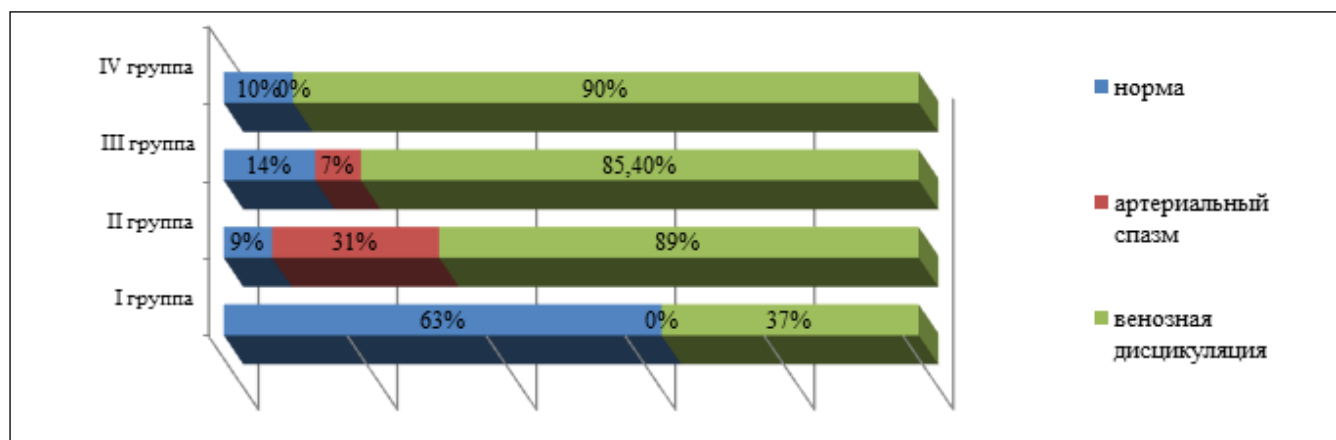


Рисунок 5. Данные ТКДС у пациентов с нейроинфекцией
Figure 5. TCDs data of patients with neuroinfection

Таким образом, ни одна из методик неинвазивной диагностики ВЧГ не дает полного представления о выраженности синдрома ВЧГ.

В результате сравнительного анализа методик между собой были выявлена достоверная корреляция между размерами ЗН и изменениями на глазном дне (рис. 6А); размерами ЗН и данными цереброспинальной пункции (рис. 6Б). Достоверной связи между методиками НСГ и измерением толщины ЗН выявлено не было (рис. 6В).

В результате сравнения информативности всех вышеописанных методов мы обнаружили умеренные корреляционные связи между методами диагностики синдрома ВЧГ (рис. 7), что диктует необходимость применения всех методов в комплексной диагностике.

Таким образом, обнаруженные данные позволяют констатировать значимость использования всех описанных методик неинвазивной диагностики ВЧГ и могут быть определены как комплексный подход к диагностике стадии ВЧГ у детей от 1 месяца до 17 лет при нейроинфекциях в острый период заболевания при развитии клиники общеинфекцион-

ного синдрома, общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, менингеального синдрома: сочетание НСГ с оценкой структуры ГМ и ликвородинамики, оценки церебральной гемодинамики с помощью ТКДС, измерение толщины ЗН и его оболочек, оценка глазного дна. Так, для синдрома ВЧГ в стадии компенсации характерно: по НСГ четкие контуры ствола головного мозга, размеры боковых желудочков от 12 до 16 мм, размер диастаз кость-мозг от 1 мм до 4 мм; толщина ЗН у детей в возрасте 1 месяца — 5 лет до 5,5 мм, в возрасте от 5 лет до 17 лет — до 5,8 мм; по ТКДС систолическая скорость кровотока по средней мозговой артерии от 60 см/с до 180 см/с, венам Розенталя — от 10 см/с до 20 см/с, повышение индекса резистентности в артериях до 0,8, в венах — до 0,5; расширение вен на глазном дне. Для синдрома ВЧГ в стадии декомпенсации характерно: по НСГ деформация рисунка ствола, сужение ликворных пространств: размеры боковых желудочков до 11 мм, размер диастаз кость-мозг менее 1 мм; утолщение ЗН $6,5 \pm 0,43$ мм с потерей четкости контуров ЗН; по ТКДС снижение систолической скорости кровотока по средней

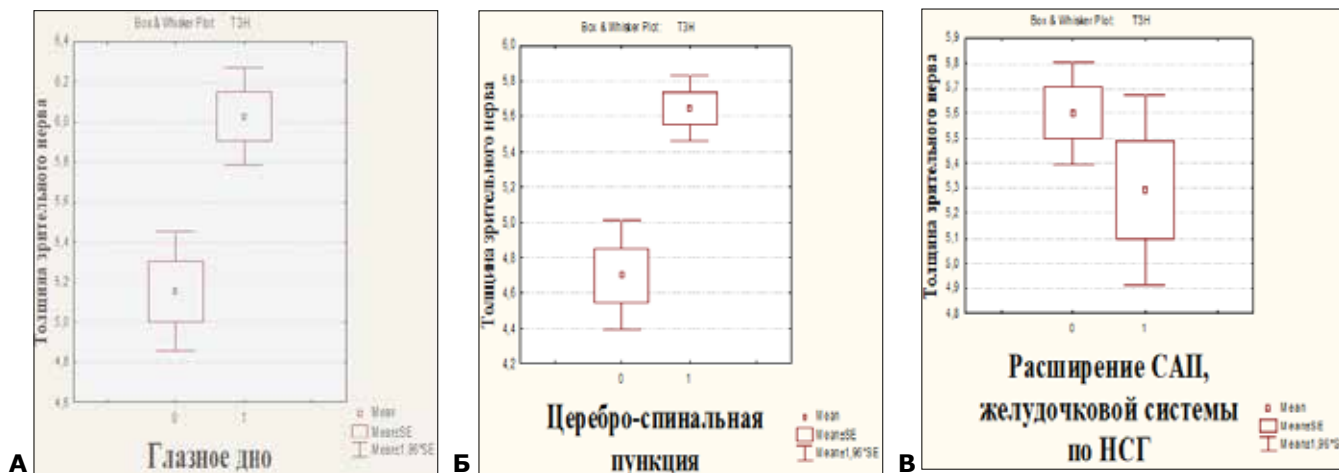


Рисунок 6. Сравнительный анализ методик
Figure 6. Comparative analysis of the techniques

Correlations (ВЧГ признаки1) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ (Casewise deletion of missing data)							
	Группа	ЦСП	ТЗН	гл_дно	НСГ	арт_кровоток	вен_кровоток
Группа	1,00	-0,21	0,29	-0,06	-0,37	0,20	0,13
ЦСП		1,00	0,01	0,33	0,33	-0,27	-0,28
ТЗН			1,00	0,02	-0,39	-0,01	-0,08
гл_дно				1,00	0,43	0,39	-0,10
НСГ					1,00	-0,04	0,01
арт_кровоток						1,00	0,32
вен_кровоток							1,00

Рисунок 7. Корреляции между методиками диагностики ВЧГ

Figure 7. Correlations between the techniques of ICH diagnostics

мозговой артерии до 60 см/с, венам Розенталя — до 10 см/с, паттерн реверберации; застой диска ЗН на глазном дне. [27]. Данный подход к диагностике ВЧГ позволяет в течение короткого времени без дополнительной подготовки и транспортировки пациента, с возможностью многократного повторения своевременно провести оптимизацию тактики ведения больных с нейроинфекциями.

Эффективность комплексного подхода к диагностике ВЧГ проиллюстрирована нижеследующими примерами.

Пример 1. Пациент П., 5 месяцев. Острое начало заболевания с развития клиники общинфекционного синдрома: температура тела до 39 °С, вялость, отказ от еды. Поступил в ОРИТ на 3 сутки заболевания. Состояние при поступлении тяжелое, сознание на уровне оглушения (13 баллов по шкале Глазго). В неврологическом статусе: большой ридничок умеренно выбухал, пульсация отсутствовала. Очаговая

неврологическая симптоматика характеризовалась правосторонним гемипарезом по пирамидному типу. Имел место выраженный менингеальный синдром. В крови выявлена лейкопения до $2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ с выраженным сдвигом формулы влево (п/я — 32%, с/я — 16%, лф — 50%, м — 2%), тромбоцитопения до $75 \cdot 10^9/\text{л}$. В условиях ОРИТ сразу при поступлении по данным НСГ рисунок ствола ГМ имел четкие контуры, боковые желудочки были в пределах нормы (14 мм), размер САП (ДКМ) составил 4 мм, одновременно были выявлены утолщенные оболочки ГМ — УЗ-признаки менингита (рис. 8А).

По ТКДС по СМА скорость кровотока составила 175 см/с, RI 0,8, скорость кровотока по ВР — 15 см/с, RI 0,2. Толщина ЗН составила 5,5 мм (рис. 8Б). При офтальмоскопии на глазном дне выявлено расширение вен. На основании УЗ-данных и данных офтальмоскопии диагностирован синдром ВЧГ в стадии компенсации. Ребенку была проведена цереброспинальная пункция, которая позволила поставить диагноз «Менингит». Однако на 5 сутки лечения на фоне этиотропной и симптоматической терапии имело место ухудшение состояния ребенка в виде нарастания клиники общинфекционного синдрома: вновь появилась фебрильная лихорадка. Неврологический статус, выраженность менингеального синдрома не изменились. При повторном обследовании выявлены УЗ-признаки нарастания синдрома ВЧГ за счет увеличения размера ДКМ до 9 мм, появления УЗ-признаков субдурального выпота (рис. 8В); боковые желудочки и скоростные характеристики кровотока по СМА и ВР остались прежними, толщина ЗН не изменилась. При офтальмоскопии сохранялись расширенные вены на глазном дне. Выявленные изменения при мониторинге свидетельствовали о нарастании синдрома ВЧГ, но также они свидетельствовали и о сохраняющейся компенсации синдрома ВЧГ и, соответственно, благоприятном прогнозе заболевания. Дальнейший мониторинг позволил выявить стабилизацию нарушений и регресс субдурального выпота, что исключило необходимость проведения экспертной нейровизуализации — КТ и нейрохирургического вмешательства.

Пример 2. Больной Б., 1 месяц, поступил на 8 сутки болезни с диагнозом «Герпетический энцефалит. Отек головного мозга». Из анамнеза заболевания было известно, что ребенок заболел остро с общемозговой симптоматикой: стал беспокойным,

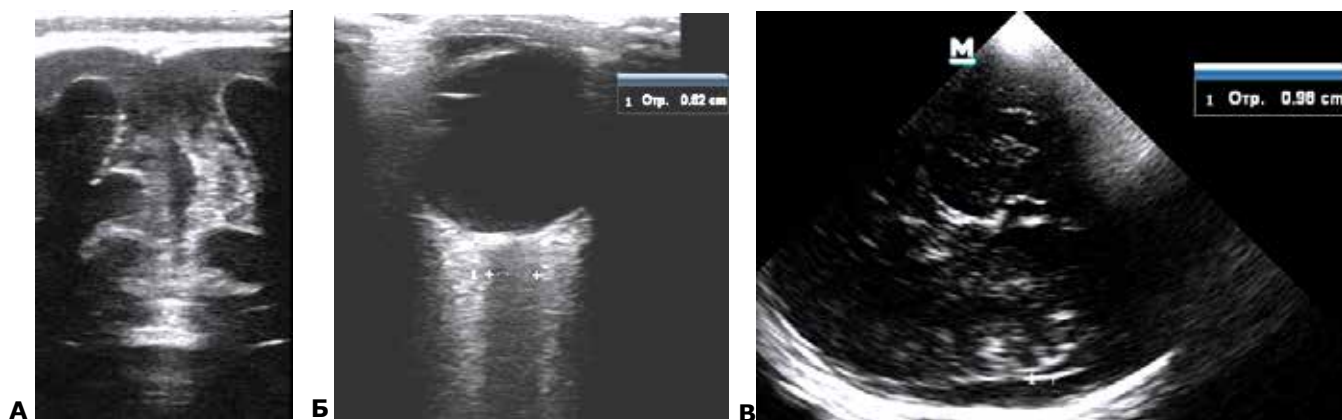


Рисунок 8. А — чрезродничковая НСГ, фронтальная плоскость сканирования (L5). Утолщение оболочек ГМ. Б — УЗ-измерение толщины ЗН (L10). В — транскраниальный височный доступ, горизонтальная плоскость сканирования (S3,5). УЗ-картина субдурального выпота

Figure 8. A — transfontanellar neurosonography, frontal plane of scanning (L5). Thickening of cerebral meninges. Б — ultrasound measuring of the thickness of optic nerve (L10). В — transcranial temporal access, horizontal plane of scanning (S3.5). Ultrasound of subdural emission

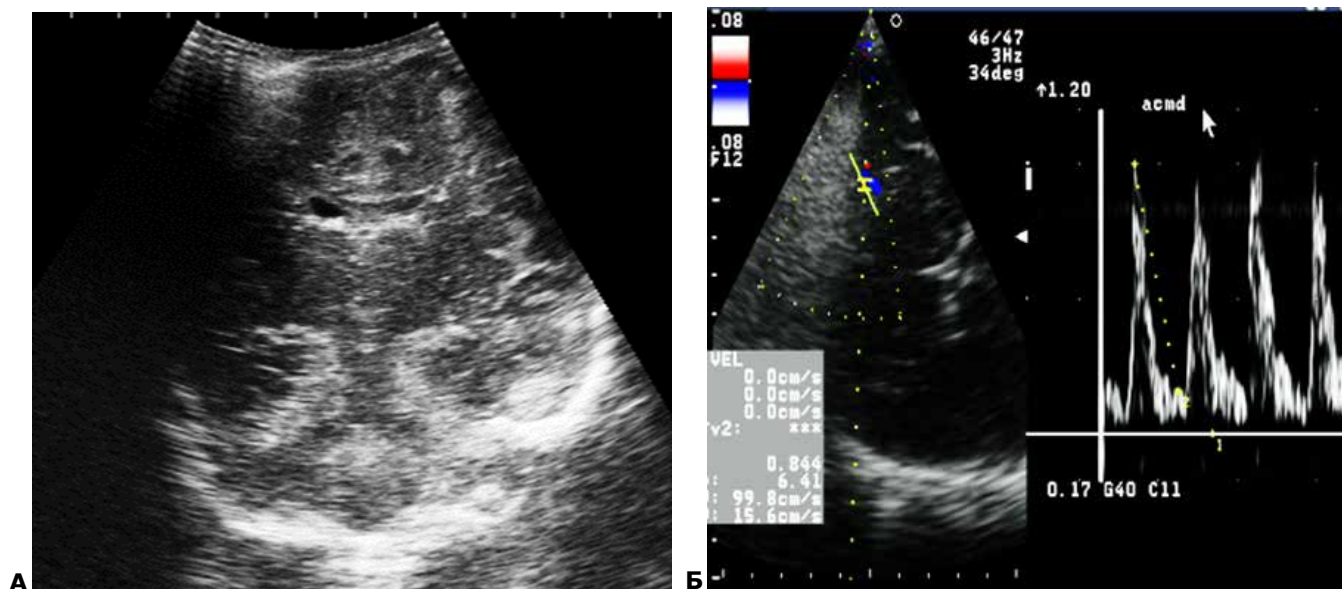


Рисунок 9. А — НСГ, фронтальная плоскость сканирования. Б — ТКДС + ЦДК. Объяснение в тексте

Figure 9. А — neurosonography, frontal plane of scanning. Б — TCDS + CFM. Explained in the text

отказался от еды, появилась сонливость, обильное срыгивание; появились признаки общеприобретенного синдрома: фебрильная лихорадка до 39 °С. На 3 сутки появилась очаговая неврологическая симптоматика: развились тонико-клонические судороги, кома, судорожный статус. При поступлении в ОРИТ состояние было крайне тяжелое, сознание на уровне 8 баллов по шкале Глазго, пульсация большого родничка резко снижена. Очаговая неврологическая симптоматика характеризовалась появлением центрального пареза левого лицевого нерва, снижением реакции зрачков на свет, гиперрефлексией D > S, гипертонусом D > S, повторяющимися эпилептиками с вовлечением оперкулярной мускулатуры D > S, клоническими подергиваниями в правых конечностях. Менингеальные симптомы были положительные. При проведении способа диагностики ВЧГ: по НСГ были локализованы четкие контуры ствола ГМ, размеры САП (ДКМ) были до 4 мм, но была выявлена компрессия левого бокового желудочка (11 мм) и отек левого полушария

(стусеванность рисунка борозд и извилин), гиперэхогенные очаги в проекции височной (рис. 9А), теменной, затылочной доли — очаги энцефалита. Выявленные признаки свидетельствовали о ВЧГ в стадии декомпенсации.

При этом показатели толщины ЗН, ТКДС и данные офтальмоскопии свидетельствовали о существовании компенсаторного резерва: толщина ЗН составила 5,2 мм, по ТКДС выявлен паттерн артериальной спазма (рис. 9Б) (систолическая скорость по СМА 100 см/с, IR 0,84), венозной дисциркуляции в бассейне внутренних вен (скорость кровотока по ВР была 20 см/с, IR 0,5); на глазном дне офтальмологом было описано расширение вен глазного дна. Дальнейший структурно-функциональный мониторинг позволил говорить о стабилизации нарушений. Таким образом, на основании клиники и данных, полученных при использовании способа диагностики стадии ВЧГ, диагностирован синдром ВЧГ в стадии декомпенсации. Коррекция терапии, дальнейший мониторинг позволили констатировать

положительную динамику синдрома ВЧГ в стадии компенсации.

Пример 3. Пациентка П., 8 месяцев. Ребенок заболел остро с общеинфекционного синдрома: подъема температуры тела до 39 °С, получала антипиретики. На 4 сутки заболевания отмечалось нарастание общемозговой симптоматики: стала вялая, отказалась от еды. На 5 сутки потеряла сознание. При поступлении в ОРИТ состояние было оценено как крайне тяжелое, гипотермия, сознание на уровне 5–6 баллов по шкале Глазго. В неврологическом статусе имелась очаговая неврологическая симптоматика в виде анизокории, мидриаза, снижения корнеальных и зрачковых рефлексов. В соматическом статусе отмечалось тахипное

(ЧД 80 в мин), тахикардия (ЧСС 180 в мин), повышение АД до 150/100 мм рт. ст. В клиническом анализе крови выявлена лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, повышение СОЭ до 49 мм/ч, СРБ до 298 мг/л. В условиях ОРИТ сразу при поступлении по данным НСГ выявлена деформация рисунка ножек мозга с нечеткими, размытыми контурами (рис. 10А), компримированные боковые желудочки (размеры до 10 мм), визуализировались суженные САП (ДКМ не определялся) (рис. 10Б), ступенчатый рисунок борозд и извилин.

При ТКДС регистрировался паттерн реверберации (рис. 10В). При УЗИ ЗН было выявлено утолщение ЗН и его оболочек до 6,6 мм (рис. 10Г). На глаз-

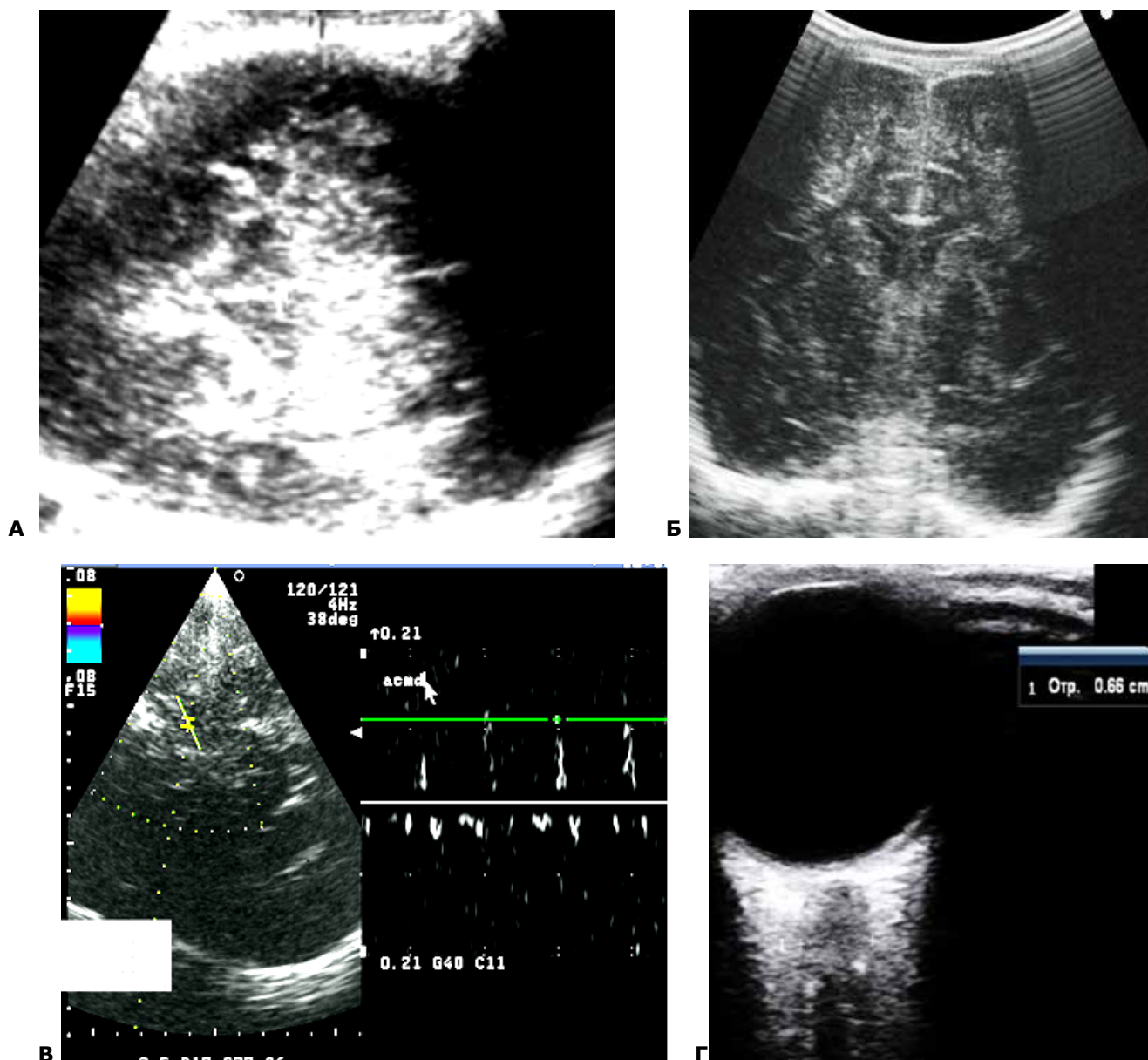


Рисунок 10. НСГ пациента П., 8 месяц. А — транскраниальный височный доступ, горизонтальная плоскость сканирования. Б — чрезродничковая НСГ, фронтальная плоскость сканирования. В — ТКДС + режим ЦДК, проекция СМА, транскраниальный височный доступ (S3,5). Г — утолщение ЗН (L10). Объяснения в тексте

Figure 10. Neurosonography of patient P., 8 months old. А — transcranial temporal access, horizontal plane of scanning. Б — transfontanelar neurosonography, frontal plane of scanning. В — TCDS + CFM, middle cerebral artery projection, transcranial temporal access (S3.5). Г — thickening of the optic nerve (L10). Explained in the text

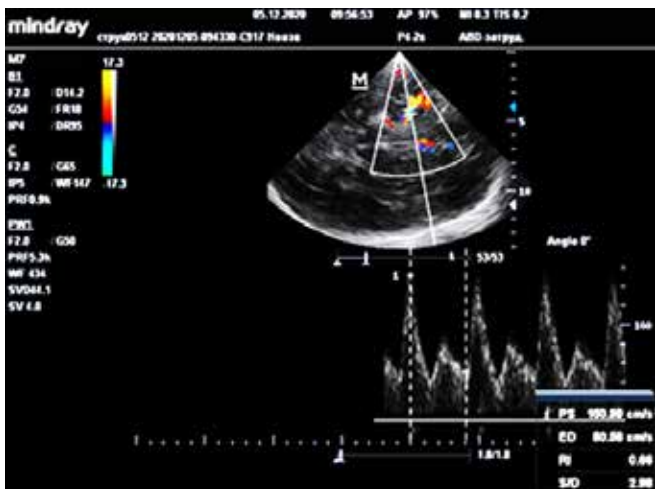


Рисунок 11. ТКДС + режим ЦДК у пациентки С., 8 лет. Объяснение в тексте

Figure 11. TCDS + CFM in patient S., 8 y. o. Explained in the text

ном дне при офтальмоскопии выявлены признаки застоя диска ЗН.

На основании клинической картины и данных структурно-функциональной УЗ-диагностики, офтальмоскопии диагностирован менингоэнцефалит, цитотоксический ОГМ, дислокационный синдром. Результаты комплексной диагностики позволили говорить о синдроме ВЧГ в стадии декомпенсации, что явилось абсолютным противопоказанием для проведения цереброспинальной пункции, показанием для дегидратации, позволило сделать прогноз неблагоприятного течения заболевания.

Пример 4. Пациентка, 8 лет, заболела остро с цефалгии и фебрильной лихорадки до 38,5 °С. Была госпитализирована в платный стационар, где после резкого повышения температуры тела до 39 °С, усиления головной боли, появления 3-кратной рвоты была сделана диагностическая цереброспинальная пункция и выявлен менингит неизвестной этиологии. На 6 сутки заболевания ребенок поступил в ОРИТ клиники Центра в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена общеинфекци-

онным синдромом и общемозговой симптоматикой, дегидратацией (4 балла по шкале дегидратации). В неврологическом статусе: сознание ясное (15 баллов по шкале Глазго), выраженный менингеальный синдром, без очаговой неврологической симптоматики. На фоне противовирусной, антибактериальной, нейрометаболической терапии и регидратации к концу первых суток лечения наблюдалось ухудшение состояния в виде скачка температуры до 40 °С, нарастания клиники синдрома ВЧГ (усиление цефалгии, многократная рвота, нарушение сознания), что повлекло за собой перевод на ИВЛ. При УЗИ в первые сутки госпитализации были выявлены УЗ-признаки синдрома ВЧГ в стадии компенсации: на НСГ рисунок базальных структур был четкий, желудочковая система не изменена (16 мм), размер ДКМ составил 2 мм. При оценке церебральной гемодинамики систолическая скорость по СМА не превышала 150 см/с (рис. 11) при RI 0,5; скорость венозного кровотока по ВР составила 12 см/с с RI 0,1; толщина ЗН — 5,8 мм. При офтальмоскопии выявлено расширение вен на глазном дне (соотношение артерии: вены — 2:3).

ВЧГ в стадии компенсации: локальный вазогенный ОГМ в проекции задних и передних рогов боковых желудочков, мозолистого тела, отек ЗН. В результате обследования был поставлен диагноз: листериоз, вторично-генерализованная форма, крайне тяжелое течение с поражением ЦНС (менингоэнцефалит), дыхательной системы (полисегментарная нижнедолевая правосторонняя пневмония), сердца (эндокардит, перикардит), ЖКТ. Использование предлагаемого подхода к диагностике синдрома ВЧГ позволило осуществить структурно-функциональный мониторинг церебральной недостаточности. В результате своевременной коррекции терапии имела место положительная динамика.

Пример 5. Пациент Л., 1 год 6 месяцев, поступил в первые сутки заболевания в тяжелом состоянии в ясном сознании с некупирующейся фебрильной лихорадкой до 39,5 °С, катаральным синдромом. Из анамнеза заболевания было известно, что ребенок заболел остро с фебрильной лихорадки до 41 °С, вялость; имел место отягощенный анамнез: болезнь Дауна, ВПС (АВ канал, полная форма, оперирован 3 месяца назад), гипотрофия 3 степе-

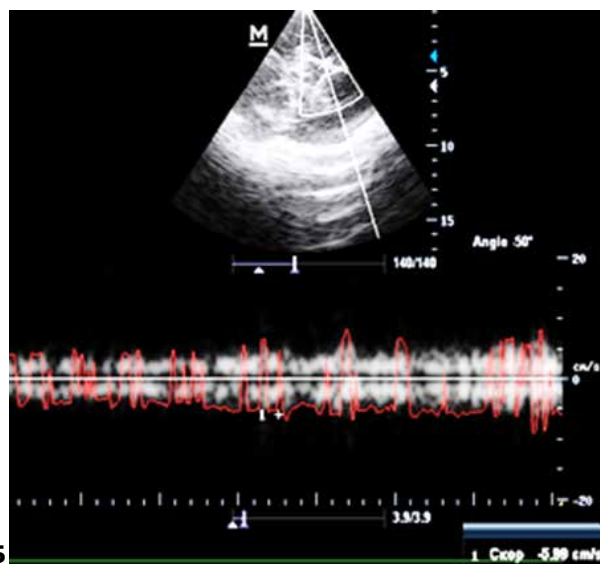
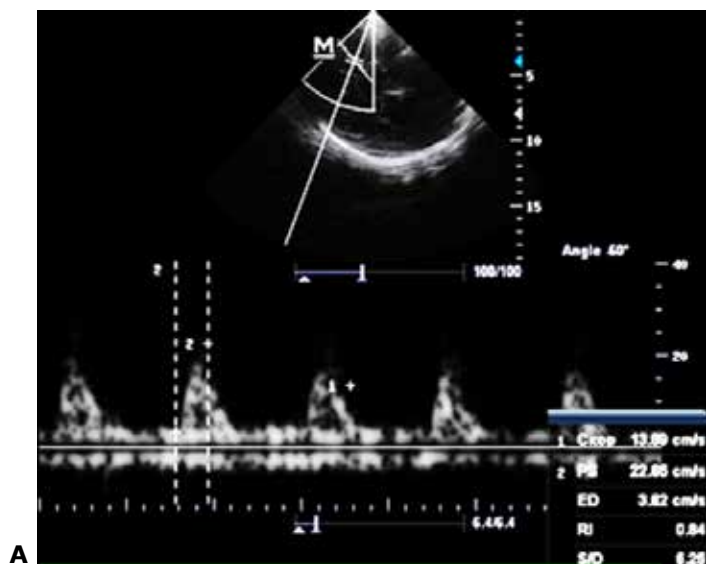


Рисунок 12. ТКДГ + режим ЦДК пациента Л., 1 год 6 месяцев. Объяснение в тексте
Figure 12. TCDS + CFM in patient L., 18 months old. Explained in the text



ни. При поступлении тяжесть состояния была обусловлена интоксикацией, компенсированной дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии. При поступлении при НСГ были обнаружены боковые желудочки размером 16 мм, при ТКДС скорость кровотока по СМА составляла 80 см/с, толщина ЗН — 4,0 мм. Фебрильная лихорадка, вялость, результаты УЗИ свидетельствовали о компенсации синдрома ВЧГ на момент осмотра. Но ухудшение состояния в течение первых суток лечения стало поводом для перевода пациента на аппарат ИВЛ. В течение последующих дней тяжесть состояния определялась развитием синдрома полиорганной недостаточности на фоне генерализованной бактериальной инфекции, тяжелого сепсиса с поражением ЖКТ, легких, сердца. В результате УЗ-мониторинга на 3 сутки госпитализации по НСГ наблюдалось исчезновение САП (ДКМ 0 мм), сужение боковых желудочков до 10 мм; паренхима ГМ приобрела «печеночный» рисунок (УЗ-признак ОГМ); регистрировалось снижение церебрального кровотока: систолическая скорость по СМА справа 22 см/с, слева — 20 см/с (рис. 12А), по венам Розенталя справа 2,5 см/с, слева — 5 см/с (рис. 12Б); толщина ЗН 6,5 мм; на глазном дне было обнаружено полнокровие венул, резкое сужение артериол.

Несмотря на то, что по клинико-лабораторным параметрам пациент хоть и находился в очень тяжелом состоянии, но был стабильным, данные УЗ-мониторинга позволили констатировать нарастание церебральной недостаточности, декомпенсации синдрома ВЧГ, высокую вероятность сомнительного исхода заболевания и необходимость коррекции терапии.

Выводы

Таким образом, использование комплексно-структурно-функционального подхода к неинвазивной диагностике ВЧГ у детей в возрасте с 1 месяца до 17 лет, включающего проведение НСГ с оценкой структуры ГМ и ликвородинамики, оценку церебральной гемодинамики с помощью ТКДГ, измерение толщины ЗН и его оболочек, оценку глазного дна позволяют диагностировать стадию ВЧГ при нейротрофических у детей в остром периоде, особенно при неотложных и критических состояниях, что дает возможность клиницисту своевременно выбрать целесообразную тактику обследования и лечения. Безопасность, относительно малая длительность проведения способа, возможность мониторинга делают предложенный способ желательным и доступным не только для врачей УЗ-диагностики, но и для врачей-реаниматологов. Основным условием практической реализации данного подхода к комплексной диагностике ВЧГ является необходимость наличия УЗ-аппарата экспертного класса и высококвалифицированного специалиста по УЗ-диагностике в учреждении.

Васильева Ю.П.

<https://orcid.org/0000-0002-4732-8623>

Скрипченко Н.В.

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

Климкин А.В.

<https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>

Бедова М.А.

<https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>

Литература

1. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2019. — 43 с.

2. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. — Издательство: Медицина, 2004. — 424 с.

3. Mokri B. The Monro — Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56 (12). — P. 1746–1748.

4. Нейроинфекции у детей / под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. — СПб.: «Тактик-Студио», 2015. — С. 282–297.

5. Ватолин К.В., Быкова Ю.К., Пыков М.И., Милованова О.А. Детская ультразвуковая диагностика: учебник. Т.3. Неврология. Сосуды головы и шеи. / под ред. М.И. Пыкова. — 2015. — С. 368.

6. Сергеев А.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2016. — № 5. — С. 93–97.

7. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: рук-во для врачей. Изд. 2-е, перераб. — СПб.: СИНЭЛ, 2017. — 404 с.

8. Древалль О.Н., Лазарев В.А., Джинджихадзе Р.С., Данченко И.А. Нейровизуализационная диагностика внутричерепной гипертензии (нейрохирургические аспекты) // *Медицинская визуализация*. — 2010. — № 4. — С. 40–51.

9. Батурова Е.А., Копяк В.А. Способ диагностики внутричерепной гипертензии в педиатрии. Заявка 2000102224/14, 01.02.2000.

10. Деев А.С., Карпиков А.В. Способ диагностики доброкачественно внутричерепной гипертензии. Заявка 93029526/14, 15.06.1993.

11. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В. Ультрасонография в нейроредиапии (новые возможности и перспективы) // *Ультрасонографический атлас*. — СПб.: Изд-во Петровской и К', 1997. — 160 с.

12. Васильева Ю.П., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., Вильниц А.А., Марченко Н.В., Остапенко Б.В. Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей. // *Практическая медицина*. — 2020. — Т. 18, № 6. — С. 83–96.

13. Иова А.С., Щугарева Л.М., Гармашов Ю.А., Лихтерман Л.Б. Новый принцип диагностики в нейроредиапии // *Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum)*. — 2017. — № 2. — С. 16–22.

14. Ольхова Е. Б., Дубасова Н. М. Преимущество полипозиционной нейросонографии в диагностике оболочечных кровоизлияний у детей раннего возраста // *Радиология-Практика*. — 2015. — № 5 (53). — С. 22–35.

15. Tao Chang, Xigang Yan, Chao Zhao, Yufu Zhang, Bao Wang, Li Gao. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasound // *Brain Behav*. — 2021. — 11 (12). — P. 2396.

16. Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. — 120 с.

17. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Климкин А.В., Васильева Ю.П., Остапенко Б.В., Иванова Г.П., Конев А.И. Ультразвуковая диагностика повышения внутричерепного давления у детей при критических состояниях // *Скорая медицинская помощь*. — 2014. — № 15 (3). — С. 60–63.

18. Dubourg J., Javouhey E., Geeraerts T. et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med*. — 2011. — Vol. 37. — P. 1059.

19. Остапенко Б.В., Войтенков В.Б., Марченко Н.В., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П., Климкин А.В., Бедова М.А. Современные методики мониторинга внутричерепного давления // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2019. — Т. 21, № 4. — С. 472–485.

20. Вики Е. Нобль, Брет Нельсон, А. Николас Сутингко. УЗИ при неотложных и критических состояниях // *Практическое руководство*. — 2009.

21. Amini A., Kariman H., Dolatabadi A.A. et al. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. // *Am J Emerg Med*. — 2013. — Vol. 31. — P. 236–239.

22. Christopher Hylkema. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound and the Diagnosis of Increased Intracranial Pressure // *Crit Care Nurs Clin N Am*. — 2016. — Vol. 28. — P. 95–99.

23. Skoloudik D. et al. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage // *Br J Ophthalmol*. — 2011. — Vol. 95. — P. 217–221.

24. Lochner P. et al. B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Ultraschall Med*. — 2018. DOI: 10.1055/a-0719-4903

25. Susanne R. Kerscher, Daniel Schöni, Helene Hurth, Felix Neunhoeffer, Karin Haas-Lude, Markus Wolff, Martin U. Schuhmann. The relation of optic nerve sheath diameter (ONSD) and intracranial pressure (ICP) in pediatric neurosurgery practice — Part I: Correlations, age-dependency and cut-off values // *Child's Nervous System*. — 2019.

26. Зартор К. Лучевая диагностика: Головной мозг / Клаус Зартор, Стефан Хэннел Бордо Кресс; пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 320 с.

27. Патент на изобретение № 2755648 «Способ диагностики стадии внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей в остром периоде» от 17.09.2021.



УДК 616.348-002

А.А. КАМАЛОВА^{1,2}, Э.Р. САФИНА¹, А.Р. ГАЙФУТДИНОВА^{1,2}¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Контактная информация:**Камалова Азлита Асхатовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 237-30-37, **e-mail:** aelitakamalova@gmail.com

Дефицит веса и задержка роста являются основными внекишечными проявлениями воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей и особенно распространены среди пациентов с болезнью Крона (БК). Антропометрия и лабораторные показатели не всегда могут выявить скрытые нарушения нутритивного статуса больных. В связи с этим в клиническую практику активно внедряется метод биоэлектрического импеданса для оценки компонентного состава тела. В литературе имеются немногочисленные публикации, согласно которым у детей с ВЗК нарушается компонентный состав тела — в основном изменяются показатели жировой и мышечной массы. Однако остается ряд вопросов, касающихся влияния терапии, длительности, периода и активности заболевания на нутритивный статус детей с ВЗК, в том числе на компонентный состав тела, которые требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценить компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 63 ребенка в возрасте от 5 до 18 лет с ВЗК: БК — 23 ребенка, с язвенным колитом (ЯК) — 40 детей. Компонентный состав тела определялся с помощью биоимпедансометрии.

Результаты. Компонентный состав тела отличался у детей с ВЗК в зависимости от заболевания. У детей с БК чаще встречался дефицит жировой массы, чем у детей с ЯК ($p = 0,014$), а у детей с ЯК чаще выявлялся избыток жировой массы ($p = 0,038$). Содержание жировой и активной клеточной массы было ниже при БК по сравнению с язвенным колитом. Более низкие показатели жировой массы определяли как в дебюте, так и в период ремиссии БК. Снижение фазового угла наблюдалось чаще у детей с БК в период обострения заболевания ($p = 0,029$). У трети детей с ЯК с нормальным физическим развитием имеются отклонения показателей компонентного состава тела по результатам биоимпедансометрии.

Выводы. Необходимы дальнейшие проспективные исследования компонентного состава тела и фазового угла у детей с ВЗК для анализа влияния терапии, продолжительности и периода заболевания.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, компонентный состав тела, жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса.

(Для цитирования: Камалова А.А., Сафина Э.Р., Гайфутдинова А.Р. Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Практическая медицина. 2022.Т. 20, № 1, С. 67–73)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-67-73

А.А. KAMALOVA^{1,2}, E.R. SAFINA¹, A.R. GAIFUTDINOVA^{1,2}¹Kazan State Medical University, Kazan²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan

Body composition in children with inflammatory bowel disease

Contact details:**Kamalova A.A.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 237-30-37, **e-mail:** aelitakamalova@gmail.com

Underweight and growth retardation are the main extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) in children and are especially common among patients with Crohn's disease (CD). Anthropometry and laboratory parameters cannot always reveal hidden violations of the nutritional status of patients. In this regard, the method of bioelectrical impedance is being actively introduced into clinical practice to assess the component composition of the body. There are few publications in the literature, according to which children with IBD have a disturbed body component composition; mainly it is the indicators of fat and muscle mass that change. However, a number of questions remain regarding the effect of therapy, duration, stage and activity of the disease on the nutritional status of children with IBD, including body composition, which require further study.

The purpose was to evaluate the body composition in children with inflammatory bowel diseases.

Material and methods. We observed 63 children aged 5 to 18 years with IBD: with CD — 23 children, with ulcerative colitis (UC) — 40 children. Body composition was determined using bioelectrical impedance analysis.

Results. Body composition differed in children with IBD depending on the disease. Children with CD were more likely to be fat deficient than children with UC ($p = 0.014$), and children with UC were more likely to have excess fat mass ($p = 0.038$). The content of fat and active cell mass was lower in CD compared with UC. Lower rates of fat mass were observed both at the onset and during remission of CD. A decrease in the phase angle was observed more often in children with CD during the disease exacerbation ($p = 0.029$). A third of children with UC with normal physical development have deviations in the indicators of the body component composition according to the results of bioelectrical impedance analysis.

Conclusions. Further prospective studies of body composition and phase angle in children with IBD are needed to analyze the effect of therapy, duration and period of the disease.

Key words: children, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, body composition, fat mass, lean mass, active cell mass.

(For citation: Kamalova A.A., Safina E.R., Gaifutdinova A.R. Body composition in children with inflammatory bowel disease. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 67–73)

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые включают язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), часто сопровождаются нарушениями нутритивного статуса. Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN) определяет нарушение нутритивного статуса, а именно недостаточность питания, как состояние, при котором дефицит питательных веществ или их недостаточное потребление приводит к изменениям состава тела, в частности уменьшению индекса безжировой массы тела или тощей массы, что в свою очередь влияет на физическое, психосоматическое состояние пациентов с ВЗК, а также на клинический исход заболеваний [1, 2]. Как показывают исследования, у части пациентов вовремя ремиссии сохраняются нарушения компонентного состава тела, несмотря на ежедневное сбалансированное питание [3]. В практическом здравоохранении для диагностики нарушений нутритивного статуса у детей используют антропометрические и лабораторные маркеры. Однако в последние годы внимание исследователей привлекают инструментальные методы определения компонентного состава тела. Такие показатели, как активная клеточная масса, жировая масса тела, скелетно-мышечная масса тела и фазовый угол, позволяют выявить нарушения нутритивного статуса не только при отклонениях в физическом развитии больного, но и при показателях, соответствующих нормальным значениям. По данным ранее опубликованных работ, наиболее распространенной методикой определения компонентного состава тела была двойная рентгеновская абсорбциометрия всего тела (Whole-body dual X-ray absorptiometry) [4]. Также применялись периферическая количественная компьютерная томография и биоимпедансометрия [4]. Большинство исследований проводилось преимущественно при БК. Из всех перечисленных исследований компонентного состава тела биоимпедансометрия является безопасным, неинвазивным и простым в исполнении методом, данное исследование предпочтительнее

использовать в педиатрической практике, особенно при динамическом наблюдении.

Цель исследования — оценить компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань. Под нашим наблюдением находились 63 ребенка в возрасте от 5 до 18 лет с ВЗК: БК — 23 ребенка, ЯК — 40 детей. Средний возраст детей с ЯК — 14 лет \pm 6 месяцев, с БК — 3 лет \pm 7 месяцев на разных стадиях заболевания. Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что среди детей с ВЗК преобладали дети с ЯК. Средний возраст детей с ЯК и БК был сопоставимым, $p = 0,39$. Большинство детей с ЯК и БК госпитализировались в активную стадию заболевания. Среди детей с ЯК преобладали пациенты с тотальным колитом, при БК — дети с илеоколитом. Параректальные проявления выявлены у 8 детей с БК.

Всем детям определяли компонентный состав тела с помощью аппарата «Анализатор биоимпедансный обменных процессов и состава тела АВС-01 "МЕДАСС"» (Россия). Оценивали ключевые показатели, отражающие состав тела: активная клеточная масса (АКМ) (кг), жировая масса тела (ЖМ) (кг, %), скелетно-мышечная масса тела (СММ) (кг, %), фазовый угол (ФУ). Показатели физического развития детей интерпретировали с помощью программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus [7], а также с применением центильных таблиц для детей. Для диагностики нарушений физического развития были использованы критерии ВОЗ.

Статистический анализ проводился с помощью программ SPSS (IBM Corporation, США) и StatTech



Таблица 1. Характеристика пациентов с ВЗК
Table 1. Characteristics of patients with IBD

Параметры	ЯК n = 40		БК n = 23	
	n	%	n	%
Пол				
Девочки	16	40	9	39,1
Мальчики	24	60	14	60,8
Активность заболевания*[5, 6]				
Неактивная стадия (ремиссия)	12	30	9	39,1
Минимальная активность (PUCAI) / легкая или средне-тяжелая форма (PCDAI)	9	22,5	5	21,7
Умеренная активность (PUCAI)	15	37,5		
Высокая активность(PUCAI) / тяжелая форма (PCDAI)	4	10	9	39,1
Продолжительность заболевания				
< 1 года	13	32,5	11	47,8
от 1 года до 3 лет	11	27,5	6	26
> 3 лет	16	40	6	26
Локализация [5, 6]				
Язвенный колит				
E1 — проктит	4	10		
E2 — левосторонний колит	7	17,5		
E3 — распространенный или тотальный колит	29	72,5		
Болезнь Крона				
Терминальный илеит — L1			2	8,6
Изолированный колит — L2			6	26
Илеит и колит — L3			8	34,7
Верхние отделы — L4:			1	4,3
L1 + L4			1	4,3
L3 + L4			5	21,7
Терапия на момент включения в исследование				
Препараты 5-аминосалициловой кислоты	40	100	6	26
Глюкокортикостероиды	11	27,5	5	21,7
Тиопурины	3	7,5	5	21,7
Биологическая терапия (антитела к фактору некроза опухоли α)			8	34,7

Примечание: * — активность ЯК оценивалась по индексу PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), активность БК — по индексу PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index).

Note: * — UC activity was estimated according to PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), CD activity — according to PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index).

в. 2.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при $n < 50$) или критерия Колмогорова — Смирнова (при $n > 50$). При нормальном распределении данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения — с помощью медианы (Me) и квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и

процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты

Пациенты с ВЗК относятся к группе высокого риска развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) с распространенностью до 75%. По данным литературы, до 85% больных с болезнью Крона имеют БЭН, из них треть — тяжелый дефицит массы тела [2, 3, 5, 6]. Нами проведена оценка



физического развития детей с ЯК и БК. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Мы не установили статистически значимые различия частоты отклонений физического развития в зависимости от заболевания ($p = 0,054$). Тем не менее отмечается тенденция увеличения частоты БЭН у детей с БК, что совпадает с данными литературы [8] и выявления избыточной массы только у детей с ЯК [9, 10].

Оценка компонентного состава тела позволяет выявить скрытые нарушения нутритивного статуса. Мы оценили компонентный состав тела детей с ВЗК с помощью биоимпедансометрии (табл. 3).

Согласно нашим данным, касающихся жировой массы (кг) у детей с ВЗК, можно выделить следующие особенности: у детей с ЯК избыток ЖМ в два раза преобладает над дефицитом, однако у большинства детей содержание ЖМ (кг) остается в пределах ре-

ференсных значений. У детей с БК дефицит ЖМ (кг) преобладает над его избытком, около половины детей с БК имеют нормальное содержание ЖМ (кг). Кроме того, в группе детей с БК чаще встречается дефицит жировой массы, чем у детей с ЯК ($p = 0,014$), а у детей с ЯК чаще встречается избыток ЖМ (кг) по сравнению с детьми с БК ($p = 0,038$). По данным систематического обзора, снижение жировой массы также наблюдалось в дебюте и при обострении БК [4]. Другие авторы описали снижение ЖМ только у девочек с вновь диагностированной БК с умеренно тяжелым и тяжелым течением заболевания ($n = 34$) [11]. В этих исследованиях для определения ЖМ применяли метод двойной рентгеновской абсорбциометрии.

Мы обнаружили, что дефицит и нормальное содержание ТМ встречались с одинаковой частотой у детей с ЯК, а у детей с БК дефицит ТМ преобладал.

Таблица 2. Сравнительный анализ физического развития детей с ВЗК
Table 2. Comparative analysis of physical development in children with IBD

Физическое развитие	Диагноз		p
	ЯК, n = 40 n (%)	БК, n = 23 n (%)	
БЭН легкой степени	9 (22,5)	11 (47,8)	0,054
БЭН умеренной степени	10 (25)	3 (13)	
БЭН тяжелой степени	1 (2,5)	3 (13)	
Избыточная масса тела	3 (7,5)	0 (0)	
Нормальное физическое развитие	17 (42,5)	6 (26,1)	

Таблица 3. Показатели компонентного состава тела (кг) детей с ВЗК
Table 3. Indicators of the component body composition (kg) of children with IBD

Показатели биоимпедансометрии	ЯК n = 40		БК n = 23		p
	n	%	n	%	
Жировая масса, кг					
Избыток ЖМ, кг	10	25	1	4,3	$p = 0,038$
N содержание ЖМ, кг	25	62,5	13	56,5	$p > 0,05$
Дефицит ЖМ, кг	5	12,5	9	39,1	$p = 0,014$
P = 0,016					
Тошная масса, кг					
N содержание ТМ, кг	20	50	8	34,8	$p > 0,05$
Дефицит ТМ, кг	20	50	15	65,2	$p > 0,05$
P = 0,242					
Активная клеточная масса, кг					
Избыток АКМ, кг	0	0	1	4,3	$p > 0,05$
N содержание АКМ, кг	16	40	4	17,4	$p > 0,05$
Дефицит АКМ, кг	24	60	18	78,3	$p > 0,05$
P = 0,09					
Скелетно-мышечная масса, кг					
Избыток СММ, кг	3	7,5	1	4,3	$p > 0,05$
N содержание СММ, кг	27	67,5	16	69,6	$p > 0,05$
Дефицит СММ, кг	10	25	6	26,1	$p > 0,05$
P = 0,885					



При этом показатели ТМ у детей с БК и ЯК не различались. Наши результаты отчасти согласуются с данными публикаций, где сообщалось о более низких значениях ТМ у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [12–14], и в частности с БК [15, 16]. В исследовании Więch P. и др. анализ показателей ЖМ, ТМ и индекса тощей массы показал значительно более высокую долю пациентов с индексом тощей массы ниже 9-го или 2-го перцентилей среди детей и подростков с БК по сравнению со здоровыми детьми [17]. Также были выявлены более низкие значения ТМ у детей с впервые выявленными ЯК и БК [18].

Из табл. 2 видно, что у детей с ВЗК отмечается преобладание дефицита АКМ над нормальным содержанием и избытком. Так, в работе Hill R. и др. у детей с ЯК (n = 18) было обнаружено значительное снижение АКМ, для ее определения использовали исследование изотопов калия всего тела [19]. В нашем исследовании статистически значимых различий в содержании АКМ и СММ у детей с БК и ЯК вы-

явлено не было. В целом для большинства детей с ВЗК были характерны нормальные показатели СММ (кг), примерно у четверти детей с ВЗК отмечался дефицит СММ (кг).

В следующей таблице представлены результаты оценки различных компонентов состава тела у детей в зависимости от заболевания и периода (табл. 4).

По нашим данным, процентное содержание ЖМ и АКМ было ниже при БК. Более низкие показатели ЖМ (%) наблюдались как в дебюте, так и в период ремиссии при БК.

ESPEN рекомендует использовать фазовый угол в качестве прогностического показателя состояния нутритивного статуса [20]. Нормальными считаются показатели фазового угла от 5,4° и выше, диапазон значений 4,4–5,4° косвенно свидетельствует о гиподинамии, ниже 4,4° – о катаболической направленности метаболизма [21].

Мы оценили фазовый угол в различные периоды ВЗК (табл. 5).

Таблица 4. Показатели компонентного состава тела (%) у детей с ВЗК в зависимости от стадии

Table 4. Body composition components (%) in children with IBD depending on the disease stage

Дебют n = 20					
Показатели, %	ЯК n = 9	БК n = 11		p	
	Me / M ± m	Q1–Q3 / 95% ДИ	Me / M ± m		Q1–Q3 / 95% ДИ
Жировая масса	24	22–27	17	14–21	0,036*
Активная клеточная масса	49,2	46,3–54,8	45,1	41,65–48,85	0,048*
Скелетно-мышечная масса	52 ± 6	47–56	55 ± 5	52–59	0,141
Обострение n = 22					
Показатели, %	ЯК n = 19		БК n = 3		p*
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Жировая масса	23	20–25	25	23–45	–
Активная клеточная масса	51,3	48,9–55,9	50,9	49,25–52	–
Скелетно-мышечная масса	59	53–63	56	50–58	–
Ремиссия n = 21					
Показатели, %	ЯК N = 12		БК N = 9		p
	Me / M ± m	Q1–Q3/ 95% ДИ	Me / M ± m	Q1–Q3/ 95% ДИ	
Жировая масса	24 ± 8	19–28	20	15–24	0,032*
Активная клеточная масса	49,9	46,7–53	51,9	51,2–55,2	0,18
Скелетно-мышечная масса	53 ± 4	50–56	55 ± 14	45–66	0,592

Примечание: * – статистический анализ в этой группе не проводился по причине недостаточной выборки.

Note: * – statistical analysis was not carried out in this group due to the insufficient sampling.

Таблица 5. Анализ значений фазового угла в различные стадии заболевания ВЗК
Table 5. Analysis of phase angle values at various stages of IBD disease

Показатель / период заболевания	Категории	Фазовый угол		p
		ФУ > 5,4 n (%)	ФУ > 5,4 n (%)	
Болезнь Крона				
Период заболевания	обострение	9 (90,0)	5 (38,5)	0,029*
	ремиссия	1 (10,0)	8 (61,5)	
Язвенный колит				
Период заболевания	обострение	10 (62,5)	17 (70,8)	0,733
	ремиссия	6 (37,5)	7 (29,2)	

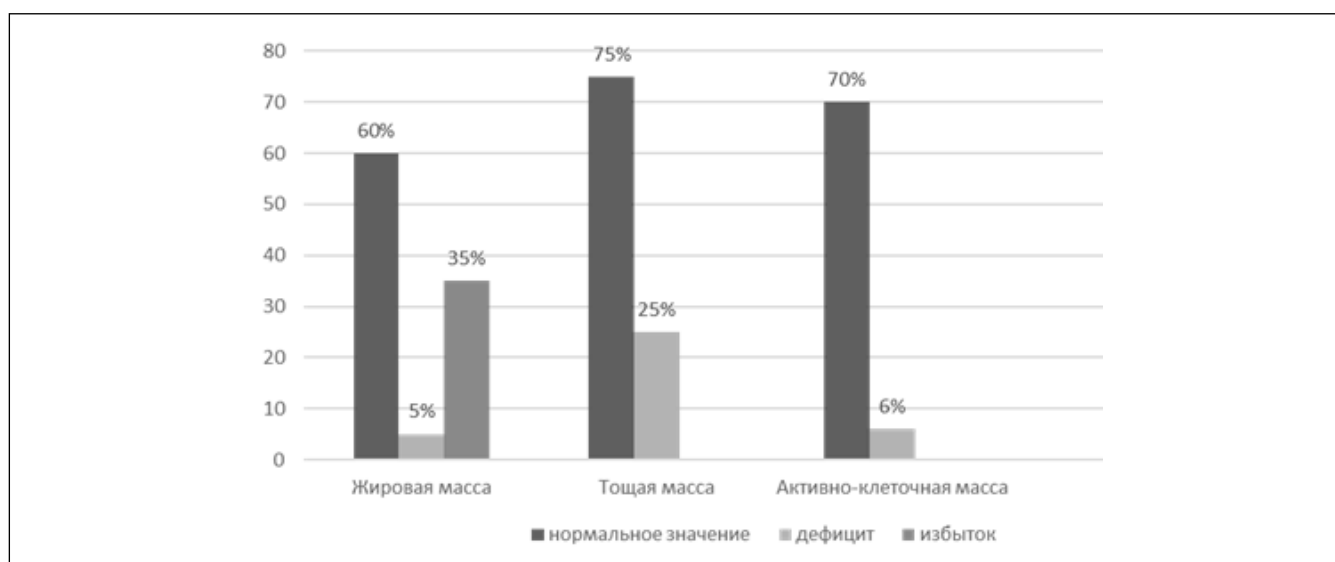


Рисунок 1. Показатели компонентного состава тела у детей с ЯК с нормальным физическим развитием

Figure 1. Body composition parameters in children with UC with normal physical development

Из таблицы видно, что частота снижения ФУ у детей с БК различалась в зависимости от периода заболевания и ФУ чаще снижался в период обострения заболевания ($p = 0,029$). В доступной литературе мало публикаций, посвященных изучению фазового угла у детей с ВЗК, в том числе оценивающих ФУ в разные периоды заболевания. По данным Werkstetter К. и др., у детей с ВЗК (27 детей с БК, 12 детей с ЯК) в период клинической ремиссии фазовый угол был значительно снижен по сравнению с контрольной группой, независимо от заболевания и пола [22]. Такие же результаты получены в другом исследовании — фазовый угол был достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми, как при ЯК ($5,34 \pm 1,34$ против $5,96 \pm 0,76$, $p = 0,040$), так и при БК ($5,16 \pm 1,18$ против $5,90 \pm 0,62$, $p = 0,009$), причем максимальное снижение наблюдалось у больных с БК. Значения фазового угла $< 5,4^\circ$ в сочетании с дефицитом компонентов состава тела у детей и подростков с ВЗК свидетельствуют о нарушениях нутритивного статуса и снижении функциональных возможностей по сравнению со здоровыми [23]. Кроме того, данный показатель может быть потенциальным маркером обострения ВЗК, так как не всегда клинические и лабораторные данные указывают на рецидив заболевания, а эндоскопи-

ческое исследование инвазивно и проводится повторно по строго определенным показаниям. В то же время, анализ ФУ у детей со стабильным ВЗК ($n = 97$, из них 62,9% с БК, 38,1% с ЯК) не обнаружил достоверной корреляции между показателями ФУ и активностью заболевания, $p = 0,32$ [24].

Доказательством того, что не всегда антропометрические показатели, такие как масса тела и рост ребенка и индекс массы тела, отражают нутритивный статус ребенка, являются полученные результаты анализа компонентного состава тела у детей с ЯК, имеющих нормальные параметры физического развития (рис. 1). Так, несмотря на нормальное физическое развитие по данным антропометрии, у детей с ЯК имеются скрытые нарушения нутритивного статуса, в частности избыток и дефицит ЖМ, дефицит ТМ и АКМ.

Выводы

Таким образом, частота нарушений нутритивного статуса наблюдались у 58% детей с язвенным колитом и 74% детей с болезнью Крона. В структуре нутритивных нарушений преобладала недостаточность питания. Избыточная масса тела диагностирована только у пациентов с язвенным колитом. Несмотря на отсутствие значимых раз-



личий частоты нутритивных нарушений в зависимости от заболевания нами выявлены особенности компонентного состава тела при язвенном колите и болезни Крона, в том числе и в разные периоды заболевания. Полученные результаты диктуют необходимость дифференцированного подхода к назначению лечебного питания, в том числе нутритивной поддержки. Наличие отклонений в компонентном составе тела детей с нормальным физическим развитием еще раз подчеркивает значение более углубленного изучения нутритивного статуса детей с ВЗК. Необходимы дальнейшие проспективные исследования компонентного состава тела и фазового угла у детей с ВЗК для анализа влияния терапии и продолжительности и периода заболевания.

Камалова А.А.

<http://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Литература

1. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. et al. Diagnostic criteria for malnutrition — An ESPEN Consensus Statement // *Clin Nutr.* — 2015. — Vol. 34. — P. 335–340. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.001
2. Forbes A., Escher J., Hebuterne X. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease // *Clinical Nutrition.* — 2017. — Vol. 36. — P. 321e347.
3. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases // *World J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15 (21). — P. 2570–2578. DOI:10.3748/wjg.15.2570
4. Thangarajah D., Hyde M.J., Konteti V.K. et al. Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* — 2015. — Vol. 42. — P. 142–157.
5. Клинические рекомендации Язвенный колит 2021 [Электронный ресурс]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/391_2
6. Клинические рекомендации Болезнь Крона 2021 [Электронный ресурс]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/682_1
7. Программа ВОЗ Anthro для персональных компьютеров, версия 3, 2009 г.: программное средство для оценки роста и развития детей во всем мире. — Женева: ВОЗ, 2009. [Электронный ресурс]. — URL: <http://who.int/childgrowth/software/en/>
8. Rocha R., Santana G.O., Almeida N. et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase // *ACBr J Nutr.* — 2009 Mar. — Vol. 101 (5). — P. 676–679.
9. Pituch-Zdanowska A., Banaszkiwicz A., Dziekiewicz M. et al. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease // *Adv Med Sci.* — 2016. — Vol. 61. — P. 28–31.
10. Chandrakumar A., Wang A., Grover K., El-Matary W. Obesity is more common in children newly diagnosed with ulcerative colitis as compared to those with Crohn disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2020. — Vol. 70. — P. 593–597.
11. Thayu M., Shults J., Burnham J.M. et al. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease // *Inflamm Bowel Dis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1121–1128.
12. Wiskin A.E., Wootton S.A., Hunt T.M. et al. Body composition in childhood inflammatory bowel disease // *Clin Nutr.* — 2011. — Vol. 30. — P. 112–115.
13. Hill R.J. Update on nutritional status, body composition and growth in pediatric inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 3191–3197.
14. Gerasimidis K., McGrogan P., Edwards C.A. The etiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease // *J Hum Nutr Diet.* — 2011. — Vol. 24. — P. 313–326.
15. Azcue M., Rashid M., Griffiths A. et al. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 203–208.
16. Burnham J.M., Shults J., Semeao E. et al. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease // *Am J Clin Nutr.* — 2005. — Vol. 82. — P. 413–420.
17. Więch P., Dąbrowski M., Bazaliński D. et al. Bioelectrical Impedance Phase Angle as an Indicator of Malnutrition in Hospitalized Children with Diagnosed Inflammatory Bowel Diseases—A Case Control Study // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10 (4). — P. 499. DOI: 10.3390/nu10040499
18. Więch P., Binkowska-Bury M., Korczowski B. Body composition as an indicator of the nutritional status in children with newly diagnosed ulcerative colitis and Crohn's disease — a prospective study // *Gastroenterology Rev.* — 2017. — Vol. 12 (1). — P. 55–59 DOI: 10.5114/pg.2016.64601
19. Hill R.J., Davies P.S.W. You look all right to me: compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2013. — Vol. 56. — P. 385–389.
20. Cederholm T.; Barazzoni R.; Austin, P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // *Clin. Nutr.* — 2017. — Vol. 36. — P. 49–64.
21. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина. — М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. — 152 с. — ISBN 5-94116-026-1
22. Werkstetter K.J., Ullrich J., Schatz S.B. et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls // *J Crohns Colitis.* — 2012 Jul. — Vol. 6 (6). — P. 665–673.
23. Więch P., Dąbrowski M., Bazaliński D. et al. Bioelectrical Impedance Phase Angle as an Indicator of Malnutrition in Hospitalized Children with Diagnosed Inflammatory Bowel Diseases — A Case Control Study // *Nutrients.* — 2018 Apr. — Vol. 10 (4). — P. 499. doi: 10.3390/nu10040499
24. James J. Ashton, Luise V. Marino, Mark J. Johnson et al. Bioelectrical spectroscopy impedance phase angle is not associated with nutritional status in a stable cohort of pediatric inflammatory bowel disease patients // *Clinical Nutrition ESPEN.* — 2021. — Vol. 44. — P. 276–281. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.06.003

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«Практическая медицина»

В каталоге «Пресса России»

Агентства «Книга-Сервис» 37140

УДК 618.191

Л.И. МАЛЬЦЕВА¹, Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА²¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Возможности ультразвукового исследования молочных желез в оценке эффективности лечения диффузной формы мастопатии витамином D

Контактная информация:

Мальцева Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Адрес: г. Казань, ул. Бултерова, д. 36, тел.: +7 (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru

Цель исследования — оценить эффективность терапии диффузной формы мастопатии (ДФМ) витамином D на основании анализа динамики толщины железистой ткани молочных желез по данным ультразвукового исследования.

Материал и методы. Обследовано 92 пациентки с ДФМ и 124 женщины без патологии молочных желез. Проведен физикальный осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез с определением толщины железистой ткани, цифровая маммография, в крови определены уровни витамина D и пролактина. Измерение толщины железистой ткани проводилось до начала терапии и через 6 месяцев лечения.

Результат. Коррекция имеющегося дефицита витамина D приводит к значимому снижению толщины железистой ткани и отражает нормализацию архитектоники в молочных железах.

Выводы. Оценка динамики толщины железистой ткани в процессе терапии ДФМ витамином D является высокоинформативным и доступным методом динамического наблюдения за эффективностью проводимого лечения.

Ключевые слова: мастопатия, витамин D, ультразвук.

(Для цитирования: Мальцева Л.И., Гарифуллова Ю.В. Возможности ультразвукового исследования молочных желез в оценке эффективности лечения диффузной формы мастопатии витамином D. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 74–79)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-74-79

L.I. MALTSEVA¹, Yu.V. GARIFULLOVA²¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Kazan State Medical University, Kazan, Kazan

Scope of breast ultrasound examination in estimating the efficiency of treating a diffuse mastopathy with vitamin D

Contact details:

Maltseva L.I. — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

Address: 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, tel.: +7 (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru

The purpose — to estimate the efficiency of treating a diffuse mastopathy (DM) with vitamin D based on the analysis of the dynamics of gland tissue thickness by the data of ultrasound examination.

Material and methods. 92 patients with DM and 124 women without breasts pathology were examined. They underwent physical examination, ultrasound of breasts with measurement of gland tissue, digital mammography, levels of vitamin D and prolactin in blood. Measurement of the gland tissue thickness was carried out before starting therapy and 6 months after treatment.

Results. Correction of the existing deficit of vitamin D leads to a significant decrease of the gland tissue thickness and reflects normalization of the architectonics of breasts.

Conclusion. Estimation of the gland tissue thickness during the DM with vitamin D is a highly informative and available method of dynamic observation of the treatment efficiency.

Key words: mastopathy, vitamin D, ultrasound.



(For citation: Maltseva L.I., Garifullova Yu.V. Scope of breast ultrasound examination in estimating the efficiency of treating a diffuse mastopathy with vitamin D. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 74–79)

На сегодняшний день в структуре доброкачественной патологии молочных желез диффузная форма мастопатии (ДФМ) занимает лидирующую позицию. Представляя собой заболевание, в основе которого лежит нарушение процессов пролиферации и апоптоза, ДФМ является, по сути, первой ступенью в процессе канцерогенеза молочных желез. В связи с этим современные программы первичной профилактики рака молочной железы направлены в первую очередь на раннюю диагностику и своевременное лечение ДФМ. Комплексное лечение патологии направлено на нормализацию гормонального дисбаланса и включает в себя широкий спектр лекарственных препаратов — гормональные контрацептивы, местные формы прогестерона, витамины, пролактин снижающие препараты, средства эпигенетической терапии. Проведенные нами исследования [1] показали, что пациентки с диффузной формой мастопатии характеризуются низкой обеспеченностью витамином D (VD) — более чем у половины женщин диагностируется дефицит витамина (VD < 20 нг/мл), что является самостоятельным доказанным фактором риска рака молочной железы в перименопаузе [2]. Оценка обеспеченности витамином D проводится согласно принятым клиническим рекомендациям по лечению дефицита витамина D: дефицит VD — менее 20 нг/мл в крови, недостаточность — 20–29 нг/мл, нормальная обеспеченность — VD ≥ 30 нг/мл [3].

К основным биологическим эффектам витамина D в ткани молочной железы относят антипролиферативный, способность регулировать апоптоз и неангиогенез. Реализация данных эффектов определяется доказанной возможностью подавления витамином D экспрессии эстрогеновых рецепторов, генов, кодирующих ароматазу, и инсулинподобного фактора роста [4–7]. Коррекция имеющегося дефицита с целью лечения ДФМ у таких пациенток показала высокую эффективность по данным динамического маммографического исследования и выражалась в снижении рентгенологической плотности молочных желез по системе ACR, отражающей степень пролиферации железистой ткани [8]. Однако не менее чем у трети пациенток ДФМ диагностируется в возрасте до 40 лет, когда использование цифровой маммографии затруднено ввиду физиологически высокой плотности молочной железы, обусловленной большим процентом железистой ткани. Поэтому основным методом диагностики и оценки эффективности проводимого лечения у пациенток в возрасте до 40 лет остается ультразвуковое исследование молочных желез. Работа Солнцевой И.А. (2002) показала, что ультразвуковое исследование позволяет точно дифференцировать различные формы мастопатии у женщин любого возраста с учетом следующих показателей: толщина железистой ткани, выраженность кистозного компонента и дуктэктазий, степень возрастной инволюции и экзогенность молочных желез, линейный фиброз. При этом измеряемая толщина железистой ткани в местах ее максимальной выраженности является не только высокоинформативным критерием

диагностики диффузной формы мастопатии, но и достоверным, широкодоступным способом оценки эффективности проводимой терапии [9–12].

Цель исследования — оценить эффективность терапии диффузной формы мастопатии витамином D по данным динамики толщины железистой ткани молочных желез.

Материал и методы

Обследовано 92 пациентки с диффузной формой мастопатии и 124 женщины без патологии молочных желез. Всем проведено комплексное обследование: физикальный осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез с определением толщины железистой ткани по методике Солнцевой, методом ИФА в крови определяли уровень пролактина. Уровень циркулирующей формы VD в сыворотке крови оценивали методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA) системы ARCHITECT 25-OH Vitamin D (Abbott Laboratories, США) трижды: исходный уровень, через 1–2 месяца приема лечебной дозы и через 6 месяцев терапии.

Оценка болевого синдрома проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): 1–3 балла — слабая боль, 4–7 баллов — умеренно выраженный болевой синдром, 8 и более баллов — сильная боль.

Измерение толщины железистой ткани (фиброглангулярной зоны — FGR) выполняли в области наружного верхнего квадранта на 5–7 день менструального цикла с расчетом средней величины показателей обеих молочных желез до начала терапии и через 6 месяцев лечения. Цифровая маммография использована у 63 пациенток с ДФМ и у 54 здоровых женщин на аппарате «Маммоскан», фирмы «Адони» с выполнением двух снимков: в прямой и косой проекции. Оценка плотности молочных желез проведена по системе ACR [13]: ACR 1 — преобладание жировой ткани, железистая ткань составляет < 25%, ACR 2 — фиброзно-железистая ткань, железистая ткань 25–50%, ACR 3 — негетогенная плотная ткань, железистая ткань составляет 50–75%, ACR 4 — чрезмерно плотная ткань, железистая ткань составляет > 75%.

Обработку полученных результатов проводили в статистической среде R в программе RStudio. Для визуализации количественных данных использовали боксплоты (коробчатые графики). Проверка на нормальность распределения изучаемых количественных признаков с использованием теста Шапиро — Уилка свидетельствует, что распределения этих признаков отличаются от нормальной модели, поэтому описание количественных признаков дается с использованием медианы (Me) и квартилей, а для сравнения групп применяются непараметрические критерии (ранговые критерии Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса). Для попарного множественного сравнения использовали тест Тьюки. Для оценки величины различий строились 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ). Для выявления статистической связи между признаками

проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена и оценивали их значимость.

Результаты

При сравнении клинико-anamnestических данных больных с диффузной мастопатией и женщин группы сравнения было обнаружено, что пациентки с диффузной мастопатией отличаются повышенным уровнем гинекологической патологии — 100% наблюдений ($p < 0,001$), большей частотой (55,5%) высокой плотности молочных желез по данным цифровой маммографии ($p = 1.091e-07$), значительным увеличением частоты искусственного прерывания беременности ($p < 0,001$).

Основным клинически проявлением (98,9% пациенток) диффузной мастопатии явился болевой синдром разной степени выраженности: слабую боль отметили 12 (13%), умеренный болевой синдром — 74 (80,4%), сильные боли — 6 (6,5%) женщин. Уровень болевого синдрома находился в прямой связи с возрастным фактором: пациентки до 40 лет (34 наблюдения) характеризовались более выраженным болевым синдромом, по сравнению с лицами старшей возрастной группы (58 наблюдений). При этом женщины в возрасте менопаузального перехода 46–50 лет (30 наблюдений) чаще других отмечали слабую выраженность болевого синдрома. Проведенный анализ доказал достоверную ($r_s = -0,55$, $p = 2.301e-08$) отрицательную корреляцию уровня шкалы ВАШ и возраста.

Исследование гормонального статуса больных показало достоверное ($p = 0,024$) увеличение уровня пролактина у пациенток с ДФМ по сравнению со здоровыми: медиана уровня пролактина у здоровых женщин составила 256,6 мМЕ/л, в группе ДФМ — 290,8 мМЕ/л (95% ДИ -117,33 – -6,27 мМЕ/л, средняя величина отличий 61,8 мМЕ/л).

При изучении обеспеченности витамином D установлена высокая распространенность дефицита витамина у женщин с ДФМ — 66,3%. В группе сравнения частота дефицита составила всего 7,3%, основная же масса пациенток находилась в диапазоне недостаточности витамина D — 68,5%. С целью оценки значимости различий в уровне VD у больных с ДФМ и здоровых женщин также был

применен метод расчета хи-квадрата с построением мозаичного плота (рис. 1). Как следует из рисунка, пациентки с ДФМ характеризовались достоверно ($p < 2.2e-16$) большей частотой дефицита VD по сравнению со здоровыми женщинами [14].

При проведении ультразвукового исследования, помимо определения выраженности кистозного компонента и дуктэктазий, средней эхогенности ткани, выраженности явлений жировой инволюции, проводилась оценка толщины фиброглангулярной зоны (FGR). Как показали исследования, толщина FGR у женщин с ДФМ во всех возрастных группах (до 40 лет, 41–45 лет, 46–50 лет) превышала показатели здоровых женщин (табл. 1). Средний уровень различий показателя между группой ДФМ и группы сравнения в возрасте до 40 лет составил 5,29 мм (95% ДИ 4,49–6,0 мм), 41–45 лет — 7,1 мм (95% ДИ 6,4–7,79 мм), 46–50 лет — 5,4 мм (95% ДИ 4,5–6,39 мм). Анализ толщины FGR у пациенток с ДФМ в указанные возрастные периоды позволил установить значимое ($p = 2.856e-05$) снижение показателя в период менопаузального перехода — 46–50 лет (Me — 13,3 мм), в то время как женщины до 40 лет (Me — 15,3 мм) и в возрасте 41–45 лет (Me — 14,75 мм) не отличались друг от друга по этому признаку [14].

В группе ДФМ выявлена прямая корреляция толщины FGR со шкалой ВАШ ($r = 0,54$, $p = 2,738e-08$, 95% ДИ 0,383–0,678): пациентки с сильным болевым синдромом (ВАШ ≥ 8) имели максимальные показатели толщины FGR — 16,3 мм, ВАШ 4–7 — 14,8 мм, ВАШ 1–3 — 12,6 мм (рис. 2).

Изучение связи между плотностью молочной железы (ACR) и FGR показало, что увеличение толщины FGR сопровождается статистически значимым ($r_s = 0,0275$, $p = 0,03783$) повышением плотности молочной железы, однако такая взаимосвязь выявлена только у женщин до 45 лет ($p = 0,031$), у лиц старшего возраста (46–50 лет) значимой зависимости выявлено не было ($p = 0,603$) (рис. 3).

При оценке толщины фиброглангулярной зоны (FGR) у больных с ДФМ и разной обеспеченностью VD было установлено, что в среднем толщина FGR достоверно не меняется ($p = 0,174$) в зависимости от уровня VD, но при этом наибольший разброс 9,4–18,5 мм показателя выявлен в группе дефицита

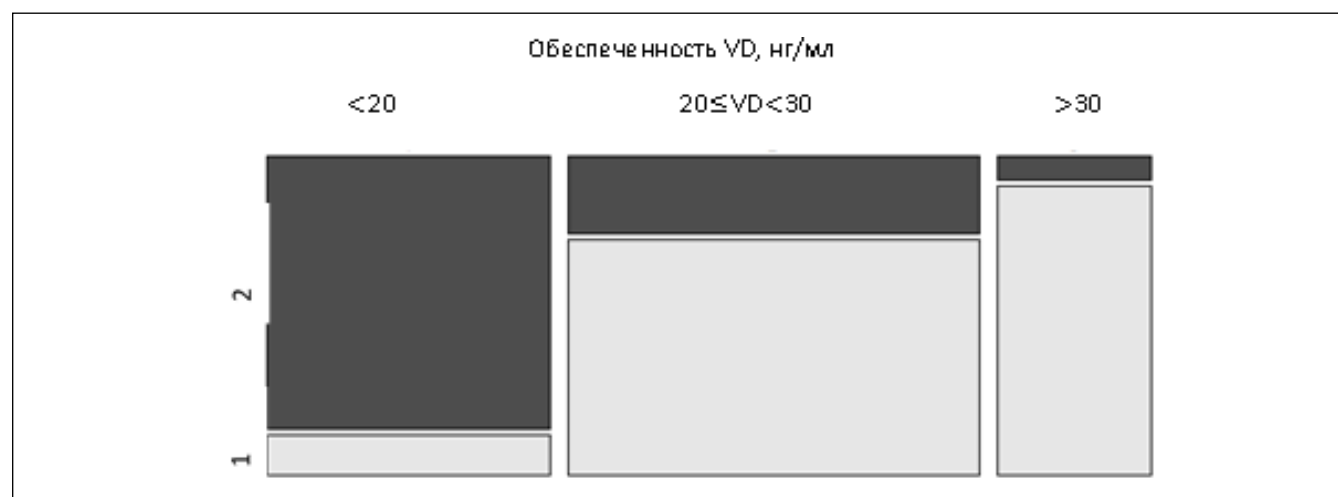


Рисунок 1. Частота разной обеспеченности VD у пациенток с ДФМ и здоровых женщин: 1 — группа сравнения; 2 — ДФМ

Figure 1. Frequency of different vitamin D adequacy in patients with DM and healthy women: 1 — comparison group, 2 — DM

Таблица 1. Характеристика толщины фиброгландулярной зоны (FGR) у пациенток с ДФМ и здоровых женщин

Table 1. Characteristics of the thickness of fibroglandular zone in patients with DM and healthy women

Толщина железистой ткани FGR	Диффузная форма мастопатии (n = 92), возраст, лет			Группа сравнения (n = 124), возраст, лет		
	≤ 40	41–45	46–50	≤ 40	41–45	46–50
Min.	12,8	9,4	11	7,2	6,6	5,6
1stQu	14,3	13,68	12,1	8,7	7,4	6,975
Median	15,3*	14,75*	13,3*	9,8	8,0	7,5
Mean	15,28	14,72	13,36	10,16	8,25	7,764
3rd Qu	16,35	16,2	14,05	11,2	9,15	8,3
Max	18,4	18,6	17,5	14,7	10,4	9,8

Примечание: статистическая значимость различий показателей с группой сравнения: * – $p < 0,001$.
 Note: statistical significance of differences with the group of comparison: * – $p < 0,001$.

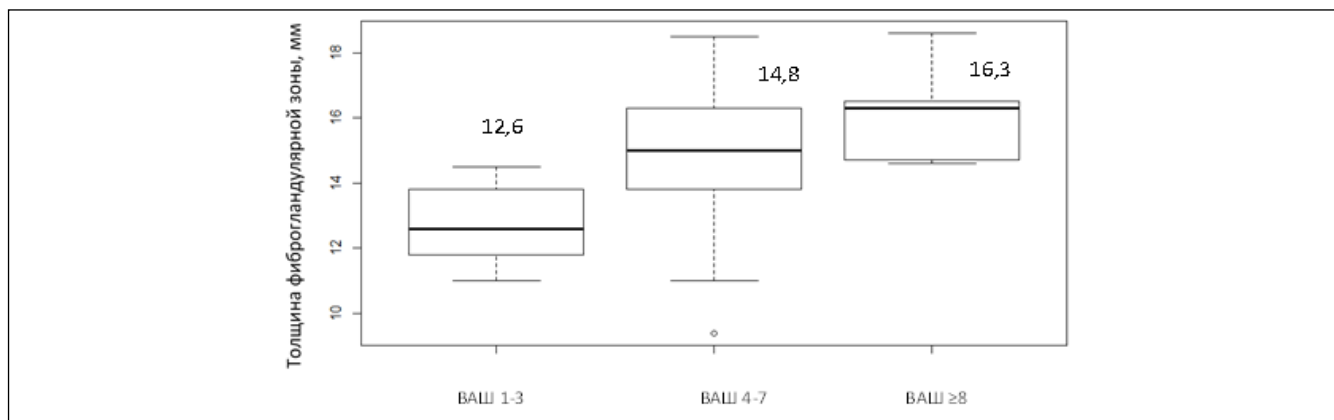


Рисунок 2. Зависимость уровня ВАС от толщины FGR у пациенток с ДФМ
Figure 2. Correlation between VAS levels and fibroglandular zone thickness (FGR) in patients with DM

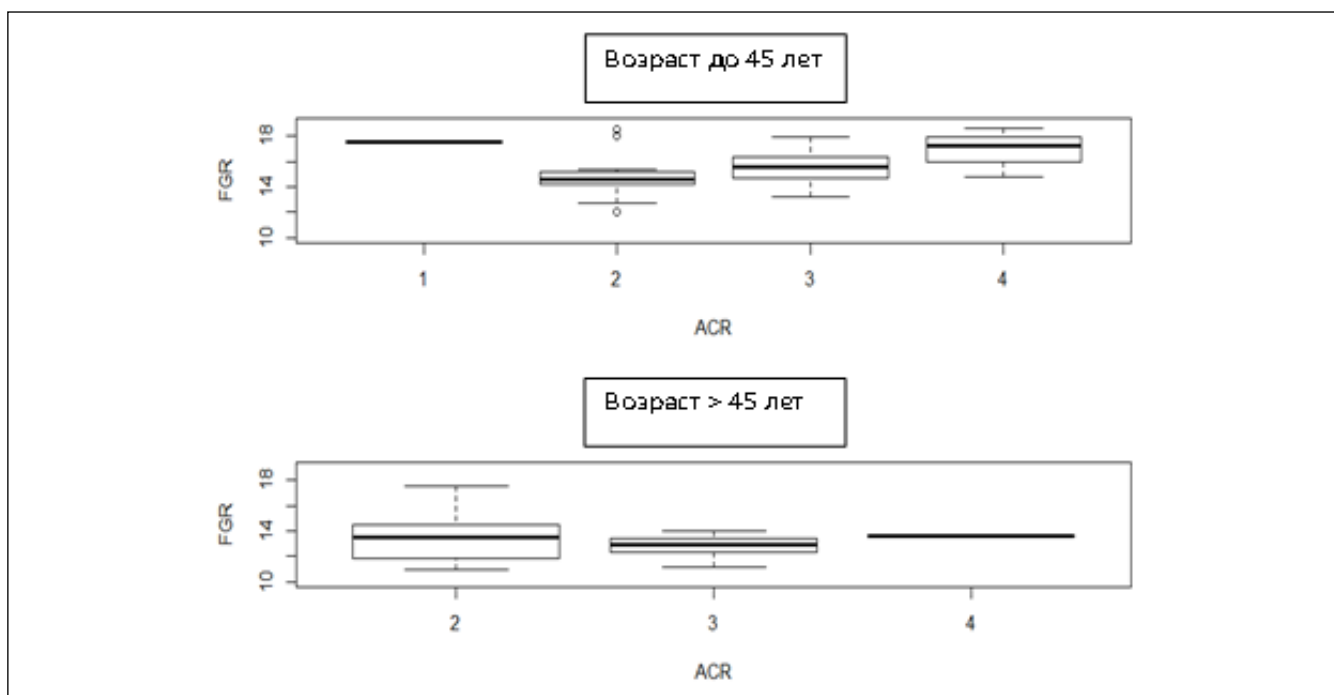


Рисунок 3. Толщина фиброгландулярной зоны (FGR) при разной плотности молочных желез (ACR) у пациенток до 45 и старше 45 лет
Figure 3. Thickness of fibroglandular zone (FGR) under different density of lacteal glands (ACR) in patients with DM before and after 45 y. o.

витамина D < 20 нг/мл. Вместе с тем изучение корреляции толщины железистой ткани и обеспеченности VD в разные возрастные периоды показало значимую отрицательную связь уровня VD и толщины FGR у женщин до 45 лет ($r_s = -0,312$, $p = 0,018$) особенно очевидную в процессе лечения витамином D [14]. При этом нами не выявлена связь между толщиной FGR и уровнем пролактина.

Все пациентки с диффузной мастопатией начинали монотерапию VD со стартовой дозы 5000 МЕ, через 1 или 2 месяца эта доза снижалась до поддерживающей в 2000 МЕ если значения витамина D в крови достигали уровня 30–60 нг/мл. Через 2 месяца терапии пациентки с ДФМ и исходным дефицитом VD показали максимальный подъем VD: медиана витамина D через 1 месяц — 39,24 нг/мл, через 2 месяца — 53,45 нг/мл (p -value = 0,0001). На фоне нормализации обеспеченности VD все женщины были переведены на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сут., которую получали в дальнейшем. Характеристика толщины фиброгланулярной зоны (FGR) в процессе лечения представлена в табл. 2.

Анализ динамики ультразвуковой картины показал, что в целом у всех пациенток с ДФМ через 6 месяцев терапии витамином D произошло значимое уменьшение FGR в среднем на 2,9 мм (95% ДИ 2,3–3,5 мм). Медиана FGR до начала терапии составила 14,75 мм, через 6 месяцев — 12,0 мм

($p = 5.567e-15$). Наиболее точную характеристику эффективности лечения VD дает показатель, характеризующий разницу толщины железистой ткани в начале лечения (FGR) и через 6 месяцев терапии (FGR6) в разных возрастных группах (FGR-FGR6). Характеристика выраженности уменьшения толщины железистой ткани (FGR-FGR6) в разных возрастных группах представлены в табл. 3. Как следует из таблицы, женщины в возрасте 46–50 лет имели значительно меньшую степень снижения показателя FGR (Me — 2,05 мм) по сравнению с пациентками до 40 лет (Me — 3,55 мм) и 41–45 лет (Me — 3,0 мм, $p = 0,0003$), что можно расценить как большую эффективность лечения [14].

Показательно также, что более выраженное уменьшение FGR было связано с максимальным снижением болевого синдрома по шкале ВАШ на 4–6 баллов ($p = 0,0098$).

Обсуждение

Доказательство влияния дефицита витамина D на клиническое течение диффузной мастопатии является несомненно значимым этапом в изучении этиологических и патогенетических механизмов развития доброкачественной патологии молочных желез. Ультразвуковая диагностика с измерением толщины фиброгланулярной зоны показала себя высокоинформативным и надежным методом кон-

Таблица 2. Характеристика толщины фиброгланулярной зоны через 6 месяцев терапии (FGR6) у пациенток с ДФМ в разные возрастные периоды

Table 2. Characteristics of the fibroglandular zone thickness (FGR6) after six months of therapy in patients with DM at different ages

Толщина железистой ткани FGR, мм	Min	1stQu	Median	Mean	3rdQu	Max
Исходная толщина FGR (n = 92)	9,4	13,62	14,75	14,71	16,15	18,6
Толщина FGR6 (n = 63)	6,5	10,7	12,0*	11,82	13,0	16,0
Толщина FGR6 у пациенток ≤ 40 лет (n = 25)	9,0	11,42	12,25	12,1	12,92	15,0
Толщина FGR6 у пациенток 41–45 лет (n = 22)	6,5	11,0	12,5	12,23	13,35	16
Толщина FGR6 у пациенток 46–50 лет (n = 16)	9,4	10,25	10,75**	10,86	11,3	13,5

Примечание: статистическая значимость различий: * — $p < 0,001$ по сравнению с исходной толщиной FGR; ** — $p < 0,01$ по сравнению с пациентками ≤ 40 и 41–45 лет.

Note: statistical significance of differences: * — $p < 0,01$ compared to the initial thickness of fibroglandular zone (FGR); ** — $p < 0.01$ compared to patients ≤ 40 and 41-45 y.o.

Таблица 3. Характеристика степени уменьшения толщины фиброгланулярной зоны (FGR-FGR6) у пациенток разных возрастных групп

Table 3. Characteristics of the degree of reduction of the fibroglandular zone thickness (FGR-FGR6) in patients of different age groups

Степень уменьшения толщины железистой ткани (FGR-FGR6), мм	Min.	1stQu	Median	Mean	3rdQu	Max
FGR-FGR6 у пациенток < 40 лет (n = 25)	1,1	2,85	3,55*	3,586	4,050	5,2
FGR-FGR6 у пациенток 41–45 лет (n = 22)	1,7	2,7	3,0*	3,174	3,9	4,8
FGR-FGR6 у пациенток 46–50 лет (n = 16)	0,4	1,4	2,05	1,95	2,4	4

Примечание: достоверность различий по сравнению с пациентками 46–50 лет: * — $p < 0,001$.

Note: statistical significance of differences compared to patients of 46–50 y. o.: * — $p < 0,001$.



троля терапии у пациенток до 45 лет при оценке эффективности лечения диффузной мастопатии витамином D. Данный факт объясняется большей эстрогенной насыщенностью женщин молодого возраста, что и определяет реализацию антипролиферативного эффекта витамина D. В процессе лечения именно у этой категории лиц произошло максимальное уменьшение железистой ткани. У пациенток с высокой плотностью молочных желез по данным цифровой маммографии именно наличие прямой связи между толщиной железистой ткани, измеренной при ультразвуковом исследовании, и рентгенологической плотностью молочных желез у женщин до 45 лет позволяет рекомендовать данную методику в целях динамического наблюдения. Подтверждает важную взаимосвязь этих диагностических приемов при диффузной мастопатии и купирование болевого синдрома при максимальном снижении толщины железистой ткани в процессе лечения витамином D.

Выводы

Доступность диагностики дефицита витамина D и его коррекции у пациенток с диффузной мастопатией для нормализации процессов пролиферации в ткани молочных желез, а также возможность ультразвукового контроля эффективности лечения являются важной составляющей патогенетического лечения доброкачественных заболеваний молочных желез.

Мальцева Л.И.

<http://orcid.org/0000-0003-0999-4374>

Гарифуллова Ю.В.

<http://orcid.org/0000-0002-4336-7828>

Литература:

1. Мальцева, Л.И., Гарифуллова Ю.В. Клинико-генетические параллели обеспеченности витамином D и доброкачественных заболеваний молочных желез // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 1. — С. 91–95.

2. Nuria Estébanez, Inés Gómez-Acebo, Camilo Palazuelos et al. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis // Scientific Reports. — 2018. — Vol. 8. — P. 9039. DOI: 10.1038/s41598-018-27297-1

3. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62, № 4. — С. 60–84.

4. Swami S., Kishnan A.V., Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D downregulates estrogen receptor abundance and suppress estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells // Clin. Cancer. Res. — 2000. — Vol. 6 (8). — P. 3371–3379.

5. Welsh J., Wietzke J.A., Zinser G.M., Byrne B., Smith K., Narvaez C.J. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention // J Nutr. — 2003. — Vol. 133 (7 Suppl). — P. 2425S–2433S.

6. Banerjee P., Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs — a brief overview. // Mol Cell Biochem. — 2003. — Vol. 253. — P. 247–254.

7. Lundqvist J., Kirkegaard T., Laenkhölm A.V. Williams syndrome transcription factor (WSTF) acts as an activator of estrogen receptor signaling in breast cancer cells and the effect can be abrogated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (3) // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2017. — Vol. 177. — P. 171–178.

8. Мальцева Л.И., Гарифуллова Ю.В., Калинин М.Г. Роль витамина D в снижении плотности молочных желез у женщин с диффузной формой мастопатии // Практическая медицина. — 2018. — Т. 16, № 6. — С. 111–117.

9. Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О., Тарасова М.А., Солнцева И.А. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Вып. 2. — С. 60–65.

10. Коган И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, вып. 1. — С. 66–70.

11. Соломонова А.М. Прогностическая значимость диагностических критериев оценки эффективности лечения диффузных гиперпластических процессов молочной железы // Врач-аспирант. — 2014. — Т. 65, № 4.3. — С. 355–363.

12. Шахов Б.Е., Терентьева О.И. Итоги динамического наблюдения за состоянием молочных желез у женщин, принимавших заместительную гормональную терапию в течение пяти лет по данным ультразвукового исследования // Медицинский альманах. — 2014. — №5 (35) ноябрь. — С. 179–181.

13. Фишер У., Баум Ф. Маммография: 100 клинических случаев / пер. с англ. / под общ. ред. проф. Н.В. Заболотской. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 368 с.

14. Гарифуллова Ю.В. Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2019. — 24 с.

WWW.PMARCHIVE.ru

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

УДК 616.831-002

Н.В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, Г.П. ИВАНОВА³, Н.Ф. ПУЛЬМАН¹, А.А. ВИЛЬНИЦ^{1,2}, Е.Ю. СКРИПЧЕНКО^{1,2}¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, г. Санкт-Петербург²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург³Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Санкт-Петербург

Экстренная профилактика клещевого энцефалита у детей: ретроспективный анализ и случаи из практики

Контактная информация:

Скрипченко Наталья Викторовна — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая кафедрой инфекционных болезней

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, **тел.:** +7 (812) 234-10-38, **e-mail:** snv@niidi.ru

Цель исследования — провести ретроспективный анализ эффективности применения противоклещевого иммуноглобулина (ПКГ) и технологически обработанных антител к гамма интерферону (ТОАГИ) (анаферон детский) для экстренной профилактики клещевого энцефалита (КЭ) у детей.

Материал и методы. Проведен анализ медицинской документации больных КЭ, пострадавших от клещей и получивших различную экстренную профилактику: ПКГ в дозе 0,1 мл/кг массы тела в/м однократно ($n = 626$) или ТОАГИ в течение 21 суток ($n = 354$) или ПКГ вместе с ТОАГИ ($n = 56$). Группу сравнения составили 351 пациент с КЭ, госпитализированных в клинику для лечения и не получивших никакой профилактики. В группах детей, получивших различные схемы экстренной профилактики, исследовали кровь методом ПЦР на вирус КЭ через 1, 2 и 6 месяцев после присасывания клеща.

Результаты. Как среди пострадавших от клещей детей, так и среди заболевших преобладал возраст от 7 до 17 лет, составивший 76,1 и 93% соответственно. Среди больных КЭ 77,6% не получили никакой профилактики, а 22,4% имели различную тактику экстренной профилактики. При назначении ПКГ детям, пострадавшим от клещей, инфицированных вирусом КЭ, инфекция развивалась в 27,3% случаев ($n = 93$); при приеме ТОАГИ — у 1,7% ($n = 3$), а при совместном применении ПКГ и ТОАГИ — в 8,9% случаев ($n = 5$). При применении ТОАГИ наблюдались только 3 случая бессимптомной острой (инаппарантной) инфекции, установленной по результатам ПЦР. После введения ПКГ из 93 детей у 1/2 развились манифестные формы КЭ, в том числе в 16,1% — менингеальные формы, а у 5,4% — формы с очаговой неврологической симптоматикой и отеком головного мозга. При применении ПКГ вместе с ТОАГИ в 40% случаев ($n = 2$) развивалась лихорадочная, а в 60% ($n = 3$) — инаппарантная форма КЭ. В статье приведены 4 клинических случая КЭ, связанных с неэффективностью применения ПКГ с профилактической целью.

Выводы. Наибольшую эффективность (98,3%) для экстренной профилактики показал препарат с противовирусным и иммуномодулирующим действием — ТОАГИ (анаферон детский), тогда как после введения ПКГ у 21,5% детей (20 случаев из 93) развились клинические формы КЭ с синдромами поражения ЦНС, а число не заболевших составило 72,7%.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, экстренная профилактика, технологически обработанные антитела к гамма интерферону, анаферон детский, противоклещевой иммуноглобулин, дети.

(Для цитирования: Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пульман Н.Ф., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Экстренная профилактика клещевого энцефалита у детей: ретроспективный анализ и случаи из практики. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 80–88)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-80-88

N.V. SKRIPCHENKO^{1,2}, G.P. IVANOVA³, N.F. PULMAN¹, A.A. VILNITS^{1,2}, E.Y. SKRIPCHENKO^{1,2}¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg²Saint Petersburg Pediatric Medical University, Saint Petersburg³RZhD-Medicsina Clinical Hospital, Saint Petersburg



Emergency prevention of tick-borne encephalitis in children: retrospective analysis and clinical cases

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

Address: 9 Professor Popov St., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022, **tel.:** +7 (812) 234–10–38, **e-mail:** snv@niidi.ru

The purpose — to conduct a retrospective analysis of the effectiveness of anti-tick borne immunoglobulin (IgG) and technologically processed antibodies to interferon gamma (TOAIG) (anaferon for children) for the emergency prevention of tick-borne encephalitis (TBE) in children.

Material and methods. The analysis of medical documentation of patients with TBE who received various emergency prevention: anti-tick-borne IgG in the dose of 0.1 ml/kg i/m once ($n = 626$) or TOAIG during 21 days ($n = 354$) or anti-tick-borne IgG together with TOAIG ($n = 56$). The comparison group consisted of 351 patients with TBE who were admitted to the clinic and had not received any prevention. In groups of children who received various emergency prevention regimens, blood was examined by PCR method for the TBE virus at 1, 2 and 6 months after a tick bite.

Results. Both the children affected by ticks and among those who got ill were predominantly 7 to 17 years old, 76.1 and 93%, respectively. Among the patients with TBE, 77.6% had not received any prevention, and 22.4% had different emergency prevention tactics. When prescribing anti-tick-borne IgG to children affected by ticks infected with the TBE virus, infection developed in 27.3% of cases ($n = 93$); when taking TOAIG — in 1.7% ($n = 3$), and when using anti-tick-borne IgG and TOAIG together — in 8.9% of cases ($n = 5$). The implementation of TOAIG resulted in only 3 cases of asymptomatic acute (inapparent) infection identified by PCR results. After the introduction of anti-tick-borne IgG to 93 children, a half of them developed manifest forms of TBE, including 16.1% — meningeal forms and 5.4% — forms with focal neurological symptoms and brain edema. When anti-tick-borne IgG was used together with TOAIG, fever form was observed in 40% ($n = 2$) and inapparent form in 60% ($n = 3$) of cases. The article presents 4 cases of severe focal cerebrospinal forms of tick-borne encephalitis associated with the ineffectiveness of the anti-tick-borne IgG for preventive purposes.

Conclusions. The maximum effectiveness (98.3%) for emergency prevention was shown by an immunomodulator TOAIG (anaferon for children), while 21.5% of children (20 cases out of 93) developed clinical forms of tick-borne neuroinfection with CNS damage syndromes and the number of non-patients was 72.7%.

Key words: tick-borne encephalitis, emergency prevention, technologically processed antibodies to interferon gamma, anaferon for children, anti-tick-borne immunoglobulin, children.

(For citation: Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pulman N.F., Vilnits A.A., Skripchenko E.Y. Emergency prevention of tick-borne encephalitis in children: retrospective analysis and clinical cases. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 80–88)

Клещевой энцефалит (КЭ) — зоонозная, трансмиссивная инфекция, которая вызывается РНК-содержащим вирусом КЭ и передается человеку преимущественно при присасывании иксодовых клещей. Почти 1/2 манифестных случаев КЭ протекает с поражением структур ЦНС и может приводить к летальному исходу и необратимым неврологическим дефицитам. КЭ регистрируется на территории Евро-Азиатского континента, и случаи инфекции тесно взаимосвязаны с обитанием клещей-переносчиков, показателями их инфицированности вирусом, которая колеблется от 1 до 40% и более, контактами людей с природой, а также профилактическими мероприятиями [1, 2]. Российским (советским) ученым принадлежит приоритет в установлении этиологии, изучении эпидемиологии и в описании клинической картины этой инфекции на Дальнем Востоке в период 30–40-х гг. прошлого века [3]. В настоящее время известно, что КЭ регистрируется во многих регионах РФ, а также более чем в 30 странах, включая Европу, Азию (в том числе Казахстан, Северо-Восточный Китай) и Японию [4–6]. Заболеваемость КЭ на территории РФ имеет тенденцию к снижению с 2000 г., что связано с широким внедрением профилактических мероприятий, среди которых основным, безусловно, является

вакцинация. В РФ зарегистрированы и многие годы применяются несколько российских и зарубежных вакцин, часть из которых разрешены у детей с 1 года. Вакцинация в РФ, как и в большинстве других стран, проводится по эпидемиологическим показаниям и на эндемичных территориях должна быть привиты до 95% населения, включая детей, начиная с 4 лет или младше согласно инструкции к применяемой вакцине [7–9]. Отсутствие вакцинации, неполная или нарушенная схема вакцинации лиц, подвергшихся нападению инфицированных вирусом КЭ клещей, определяет необходимость применения мер экстренной профилактики: введение противоклещевого иммуноглобулина (ПКГ) в течение 96 ч после присасывания клеща или назначение препаратов с иммуномодулирующим и противовирусным действием [10, 11]. При этом выбор наиболее эффективного и безопасного для ребенка препарата остается по-прежнему спорной задачей, в том числе ввиду многолетней приверженности медработников к серопротекции. В качестве альтернативной ПКГ схеме профилактики сотрудниками НИИ детских инфекций в 2003–2005 гг. впервые был применен препарат, представляющий собой технологически обработанные антитела к гамма интерферону (ТОАГИ) «Анаферон

детский» у детей, пострадавших от укусов клещей, и установлена его эффективность и безопасность. На основании полученных результатов авторы получили патент на изобретение [12, 13]. В настоящее время авторы имеют уже многолетний опыт применения ТОАГИ в профилактических целях у детей после присасывания клещей. С другой стороны, назначение ПКГ далеко не всегда оказывается результативным и в ряде случаев имеет место развитие тяжелой нейроинфекции после применения ПКГ с целью профилактики, что авторы решили осветить в данной работе.

Цель исследования — провести ретроспективный сравнительный анализ эффективности применения противоклещевого иммуноглобулина и технологически обработанных антител к гамма интерферону (препарат «Анаферон детский») для экстренной профилактики клещевого энцефалита у детей.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей с КЭ, получавших лечение в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, а также медицинской документации пациентов, обратившихся за помощью в амбулаторно-поликлиническое отделение центра после присасывания клеща. Дети имели различную тактику экстренной профилактики. 626 детей получили ПКГ, который вводился из расчета 0,1 мл/кг однократно в/м в течение 96 ч после присасывания клеща, в Санкт-Петербурге на базе ДИБ № 3. Исследование удаленных с детей клещей на наличие антигена вируса КЭ методом ИФА проводилось на базе Центра гигиены и эпидемиологии г. Санкт-Петербурга, а также в других учреждениях города, имеющих лицензию на исследование клещей. До 2011 г. введение ПКГ проводилось всем детям, пострадавшим от клещей, а с 2012 г. — только детям, пострадавшим от инфицированных вирусом КЭ клещей. ТОАГИ («Анаферон детский») был назначен 354 детям, обратившимся за помощью в амбулаторно-поликлиническое отделение ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в следующих случаях: 1) при отсутствии данных об обследовании клещей, 2) при наличии противопоказаний для введения ПКГ (аллергических реакций на введение препаратов крови, в том числе на введение иммуноглобулинов в анамнезе), 3) при позднем обращении за помощью после присасывания клеща (через 4 и более суток, когда введение ПКГ не проводится), 4) а также при отказе родителей от введения ПКГ. Препарат «Анаферон детский» (Материал Медика Холдинг НПФ ООО, Россия) содержит технологически очищенные антитела к интерферону γ и обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, влияет на систему эндогенных интерферонов и сопряжен-

ных с ним цитокинов, оптимизирует как врожденный, так и приобретенный иммунитет. ТОАГИ назначались детям до 12 лет по 1 табл. 3 раза/сут., с 12 лет и старше — по 2 табл. 3 раза/сут. в течение 21 дня после присасывания клеща. 56 пациентов получили ПКГ в/м однократно из расчета 0,1 мл/кг массы тела, а также «Анаферон детский» в течение 21 суток. Все дети, получившие экстренную профилактику, не имели вакцинации против КЭ. Эффективность профилактики оценивались клинически в течение всего инкубационного периода после присасывания клеща, а также через 1, 2 и 6 месяцев. В случаях развития лихорадки и/или других инфекционных симптомов пациенты госпитализировались в стационар ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, диагноз КЭ устанавливался на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных тестов (серологических — ИФА IgM, IgG и ПЦР) при исследовании крови, а при подозрении на нейроинфекцию — крови и ЦСЖ. Группу сравнения составили 351 пациент с КЭ, госпитализированных в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА и не получивших никакой профилактики согласно данным анамнеза и медицинской документации. Детям, не имевшим клинических проявлений инфекции после экстренной профилактики, кровь обследовалась методом ПЦР амбулаторно через 1, 2 и 6 месяца. Для ПЦР-исследования на вирус КЭ использовались тест-системы ООО «AmpliSens», ООО «ИнтерЛабСервис» (г. Москва), а для ИФА — тест-системы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Статистический анализ полученных данных осуществлялся с применением прикладных программ Microsoft Excel Office 365 для Windows 10. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Как среди пострадавших от всех клещей, часть из которых была не обследована, так и среди пострадавших от клещей, инфицированных вирусом КЭ, преобладали дети школьного возраста (7–17 лет), составившие в группах 76,1 и 93% соответственно. Схожая ситуация наблюдалась и среди детей, заболевших КЭ, где школьники составили 82,1% (табл. 1). Однако число пострадавших от клещей имело тенденцию к росту с возрастом детей, а среди заболевших КЭ отмечалось увеличение числа случаев КЭ с 7 до 12 лет. В ходе анализа установлено, что не только возрастающая частота контактов ребенка с природой по мере взросления, но и, вероятно, изменения иммунной системы в разные возрастные периоды влияют на заболеваемость КЭ у детей.

При анализе различных схем экстренной профилактики, которые включали: 1) введение ПКГ в течение 96 ч после присасывания клеща; 2) назначение ТОАГИ в течение 21 суток после присасывания клеща или 3) одновременно применение

Таблица 1. Возраст детей, пострадавших от клещей, пострадавших от клещей, инфицированных вирусом КЭ, больных КЭ, n/%

Table 1. Age of the children bitten by ticks infected with the TBE virus, suffering from TBE, n/%

Возраст	до 1 г	1–3 г	4–6 л	7–9 л	10–12 л	13–15 л	16–17 л
Пострадавшие от клещей, n = 1036	10/1,0	75/7,2	162/15,6	191/18,4	215/20,8	248/23,9	135/13,0
Пострадавших от инфицированных клещей, n = 298	0/0	5/1,7	16/5,4	70/23,5	69/23,2	80/26,8	58/19,4
Больные КЭ, n = 346	0/0	12/3,5	50/14,5	93/26,8	84/24,3	69/19,9	38/10,9



ПКГ и ТОАГИ, установлено, что их эффективность существенно различается (табл. 2). Так, среди детей, пострадавших от клещей, при назначении ПКГ, развитие инфекции наблюдалось в 14,9% случаев, при применении ТОАГИ — в 0,8%, а при назначении ПКГ вместе с ТОАГИ — в 8,9%. Включение в схему профилактики одновременно с ПКГ и ТОАГИ способствовало повышению ее эффективности, однако наиболее эффективной была схема с ранним применением ТОАГИ без ПКГ. Среди детей, пострадавших от клещей, инфицированных вирусом КЭ, число заболевших составило в группах: 27,3, 1,7 и 8,9% соответственно.

Однако кроме частоты развития КЭ при различных схемах экстренной профилактики, одним из важных аспектов ее эффективности является тяжесть инфекции, которая развивалась у ребенка, несмотря на проведение экстренной профилактики. Формы и тяжесть случаев, вовлеченность нервной системы при КЭ также являются важными характеристиками, позволяющими оценить эффективность профилактических мер, поскольку даже вакцинация не обеспечивает 100% защиту от инфекции. Результаты анализа выявили, что КЭ чаще болеют дети, не получившие никакой профилактики. У большинства пациентов этой группы (n = 351) отсутствие профилактики было связано с тем, что родители не знали о факте присасывания клеща, так как ребенок не сообщил (n = 228, 64,9%). Реже, у 73 пациентов (20,7%), факт присасывания клеща прошел незамеченным как для ребенка, так и для его родителей; у 19 детей (5,4%) причиной заражения был алиментарный (молочный) путь, о рисках которого родители не знали; и только в 8,8% случаев (n = 30) родители просто не обратились за помощью в медучреждение. Среди пациентов, не

получивших профилактику, клинически манифестные формы составили 94,1%, формы с поражением ЦНС — более 1/2 случаев, в том числе в 13,7% наблюдалась очаговая форма с поражением структур головного или реже — головного и спинного мозга, у 27,4% — менингеальная, у 3,4% — стертая формы (табл. 3). Однако среди детей, получивших с профилактической целью ПКГ, также развивались как очаговые, так и менингеальные формы инфекции, но они встречались реже, чем среди детей, не получивших никакой профилактики. Дети, получившие ТОАГИ, только в 3 случаях развили бессимптомные острые (инаппарантные) формы КЭ, выявленные при исследовании крови методом ПЦР. При этом во всех случаях при назначении ТОАГИ отсутствовали клинические проявления инфекционного процесса. Пациенты, имевшие положительные результаты ПЦР крови на вирус КЭ, начали получать ТОАГИ через 5–7 суток после присасывания клеща, то есть на поздних сроках, но при этом течение инфекционного процесса было благоприятным и при катamnестическом наблюдении клинически не проявлялась. Достаточно эффективным оказалось сочетание применения ПКГ и ТОАГИ, но результат оказался хуже, чем при назначении только ТОАГИ без ПКГ, так как у 40% детей этой группы наблюдалась манифестация инфекции с развитием лихорадочной формы.

У детей, не имевших клинических проявлений инфекции и получивших различную тактику экстренной профилактики, проводилось исследование крови методом ПЦР на наличие вируса КЭ через 1, 2 и 6 месяцев (табл. 4).

Выявлено, что среди пациентов, не имевших клинических проявлений инфекции в течение периода мониторинга, частота и продолжительность виремии

Таблица 2. Клиническая эффективность различных схем экстренной профилактики клещевого энцефалита у детей, n/%

Table 2. Clinical efficiency of various forms of emergency prevention of TBE in children, n/%

Тактика экстренной профилактики	Число детей, n	В том числе детей, пострадавших от инфицированного клеща (n)	Заболевшие КЭ среди всех пострадавших от клещей*, n / %	Заболевшие КЭ среди пострадавших от инфицированных клещей, n/%
ПКГ	626	340	93/14,9%	93/27,3%
ТОАГИ	354	168	3/0,8%	3/1,7%
ПКГ+ ТОАГИ	56	56	5/8,9%	5/8,9%

Примечание: * — клещей, инфицированных вирусом КЭ и необследованных.

Note: * — ticks infected with TBE virus and unexamined.

Таблица 3. Структура форм клещевого энцефалита у детей, получивших ПКГ или ТОАГИ, или ПКГ + ТОАГИ с профилактической целью, и детей, не получивших никакой экстренной профилактики, n/%

Table 3. Structure of the forms of TBE in children who received anti-tick-borne IgG, TOAIG, or anti-tick-borne IgG together with TOAIG for prevention, and those receiving no emergency prevention, n/%

Клиническая форма КЭ	Очаговая	Менингеальная	Лихорадочная	Стертая	Инаппарантная
ПКГ, n = 93	5/5,4%	15/16,1%	27/29%	0/0	46/49,5%
ТОАГИ, n = 3	0/0	0/0	0/0	0/0	3/100%
ПКГ + ТОАГИ, n = 5	0/0	0/0	2/40%	0/0	3/60%
Гр. сравнения (отсутствие профилактики), n = 351	48/ 13,7%	96/ 27,4%	174/49,6%	12/3,4%	21/5,9%

Таблица 4. Частота и продолжительность вiremии методом ПЦР при различной тактике профилактики КЭ у детей с отсутствием клинических симптомов инфекции, n/%

Table 4. Frequency and duration of viremia identified with PCR method under various tactics of TBE prevention in children with no clinical signs of infection, n/%

№	Тактика профилактики	РНК (+) вируса КЭ методом ПЦР в крови		
		Через 1 мес., n / %	Через 2 мес., n / %	Через 6 мес., n / %
1	ТОАГИ n = 92	3/3,6%	0/0	0/0
2	ПКГ, n = 160	46/28,8%	20/12,5%	8/5,0%
3	ПКГ + ТОАГИ, n = 45	3/6,6%	2/4,4%	2/4,4%
P1-P2		0,002	-	-
P1-P3		> 0,05	-	-
P2-P3		0,006	0,01	> 0,05

различалась в зависимости от примененной тактики экстренной профилактики. Так, в группе пациентов, получавших ТОАГИ, вiremия встречалась достоверно реже и при повторном исследовании через 2 и 6 месяцев не выявлялась. Наиболее часто и продолжительно вiremия встречалась среди детей, получивших ПКГ. Выявление в сыворотке крови РНК вируса КЭ через 6 месяцев при отсутствии клинических проявлений инфекции свидетельствовало о бессимптомном хроническом течении КЭ. В группе детей, получивших ПКГ и ТОАГИ, вiremия встречалась реже ($p = 0,006$), чем при применении только ПКГ, но также сохранялось более продолжительный период. Прием ТОАГИ всеми пациентами хорошо переносился и побочных реакций не наблюдалось. Тогда как среди детей, получивших ПКГ, 2,4% ($n = 16$) сообщили о местных реакциях и/или об обострении хронических аллергических заболеваний кожи и легких после его введения.

В качестве иллюстрации приводим 4 случая КЭ у детей, которые развились после применения ПКГ с целью экстренной профилактики.

Случай 1. Ребенок С., 9 лет, находился на лечении в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 23.08.2010 по 18.09.2010. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, затяжное течение. Эпилепсия Кожевникова. Из анамнеза известно, что 10.05.2010 был обнаружен клещ в теменной области головы у ребенка, проживающего в Солигаличском районе Костромской области. Согласно медицинской документации известно, что клещ был удален, и с профилактической целью введен ПКГ на 2 сутки. Симптомы нейроинфекции развились остро через 15 дней (25.05.): повысилась температура тела до 39 °С, появилась головная боль, рвота, тонико-клонические судороги. Пациент был госпитализирован в Солигаличскую ЦРБ, а затем — в больницу г. Костромы. На 4 сутки (29.05.) состояние ребенка ухудшилось: появилось спутанное сознание, нарушение дыхания, не купирующийся судорожный синдром, правосторонний гемипарез, в связи с чем была проведена ИВЛ. В ЦСЖ — плеоцитоз 708 клеток в 1 мкл (65% — нейтрофилы, 35% — лимфоциты), белок 0,36 г/л, глюкоза 4,0 ммоль/л. ИФА крови: IgM (+) к вирусу КЭ. МРТ головного мозга — признаки очаговых изменений в левом таламусе. На основании эпидемиологических, клинико-лабораторных данных установлен диагноз «клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма». Получал терапию: ПКГ, иммуномодуляторы, антибактериальные, патогенетиче-

ские и симптоматические средства. Находился на ИВЛ в течение 13 суток, после экстубации и восстановления сознания сохранялся правосторонний гемипарез, появился миоклонический гиперкинез правой руки. Несмотря на проводимую терапию, очаговые симптомы лишь частично регрессировали, и больной был направлен в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России г. Санкт-Петербурга. При поступлении 23.08. (через 3 месяца от начала заболевания) сохранялись жалобы на двигательный дефицит, гиперкинезы, эпилептические приступы с частотой 1–3 раза в неделю. В статусе: моторная афазия, правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 3 баллов, больше в руке; постоянный миоклонический гиперкинез правой кисти и мимической мускулатуры лица справа. ЦСЖ — лейкоцитоз 122 клетки в 1 мкл (лимфоциты — 61%, нейтрофилы — 39%), белок 0,33 г/л. ПЦР ликвора на вирус КЭ (-). ИФА крови от 24.08 — обнаружены IgM и IgG к вирусу КЭ. На МРТ: киста в левом зрительном бугре, расширение желудочковой системы. ЭЭГ — диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, вспышки острых волн и пик-волновых комплексов в центрально-височных и теменных отделах, $D > S$. По совокупности данных, учитывая сохраняющийся воспалительный процесс в ЦСЖ, а также продукцию как IgG, так и IgM через 3 месяца от начала нейроинфекции было установлено затяжное течение менингоэнцефалитической формы КЭ с формированием характерной для данной инфекции эпилепсии Кожевникова у ребенка, получившего ПКГ с профилактической целью. Данный случай подтверждает неэффективность введения ПКГ как с лечебной, так и профилактической целью.

Случай 2. Ребенок Н., 11 лет, находился в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 06.07.2011 по 10.08.2011 с диагнозом: клещевой энцефалит, менингополиоэнцефаломиелитическая форма, от мая 2011 г., ранний восстановительный период. Из анамнеза болезни известно, что 30.04.2011 во время посещения леса в Вологодской области наблюдалось присасывания клеща в голову. Клещ был удален на 2 сутки и введен ПКГ. Через 19 суток (19.05.2011) повышение температуры до 37,8–38 °С, интенсивная головная боль. 20.05 — эпилептический приступ, сохранялась лихорадка, головная боль и рвота, ребенок был госпитализирован в стационар г. Вологда. При поступлении состояние больного тяжелое, сознание угнетено до уровня сопора, левосторонний гемипарез, па-



рез мимической мускулатуры слева, менингеальные симптомы. С поступления больной переведен на ИВЛ. В ЦСЖ плеоцитоз 599 клеток в 1 мкл смешанного характера (нейтрофилы — 71%, лимфоциты — 29%); белок — 0,74 г/л. ИФА крови и ЦСЖ: КЭ IgM(+), IgG(-). Исследование ликвора бактериологическими, молекулярно-генетическими и серологическими тестами на другие актуальные вирусные и бактериальные инфекции дало отрицательный результат. МРТ головного мозга — очаги гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешанных изображениях в области зрительных бугров, очаг в белом веществе правой теменной области. На основании совокупности эпидемиологических (факт присасывания клеща), клинических (инкубационный период — 19 суток, лихорадка, тонико-клонические судороги, гемипарез, отек головного мозга), а также лабораторных данных был поставлен диагноз «клещевой энцефалит». Больной получал терапию: ПКГ, рекомбинантные интерфероны, иммуномодуляторы, антиконвульсанты, патогенетические и симптоматические средства. В течение 7 дней ребенок находился на ИВЛ, после экстубации выявлен бульбарный синдром, парезы и атрофии мышц шеи, конечностей. При повторном исследовании ЦСЖ через 20 суток: цитоз 31/3 (нейтрофилы — 3%, лимфоциты — 97%); белок 0,408 г/л. ИФА крови и ЦСЖ: КЭ IgM(+); IgG(+). В течение последующих 1,5 месяцев получал комплексную противовирусную, антибактериальную и патогенетическую терапии. При поступлении в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в неврологическом статусе у ребенка сохранялись: вялые парезы рук и спастические ног, парезы и атрофия мышц шеи, плечевого пояса, спины, стволотая симптоматика (парез зрения вверх, бульбарный синдром). Больной не мог самостоятельно удерживать голову, сидел и передвигался с поддержкой. На МРТ головного мозга — мелкие кисты в зрительных буграх, внутренняя заместительная гидроцефалия, $S > D$; уменьшение поперечного размера шейного отдела спинного мозга. В ЦСЖ: плеоцитоз 5 клеток в 1 мкл; белок — 0,25 г/л; ПЦР ликвора и крови на вирус КЭ(-), ИФА крови IgM(-), IgG(+). На ЭНМГ признаки денервационно-реиннервационного процесса мотонейронов спинного мозга на уровне шейного утолщения. На ЭЭГ: диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, единичные острые волны, без типичных эпилептических комплексов. Учитывая отсутствие клинического прогрессирования симптомов, отрицательные результаты исследования крови и ЦСЖ методом ПЦР на вирус КЭ, наличие в крови только IgG, можно говорить о раннем восстановительном периоде КЭ, протекающего с развитием полиоэнцефаломиелита. Как и в предыдущем случае, применение ПКГ с профилактической целью не позволило защитить ребенка от развития тяжелой генерализованной вирусной нейроинфекции, а введение с лечебной целью также было неэффективным.

Случай 3. Больной Л., 8 лет, находился на лечении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 14.11.2018 по 17.12.2018. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма от августа 2018 г., вторично-хроническое течение, эпилепсия Кожевникова. Из анамнеза известно, что 31.07.2018 наблюдалось присасывание клеща в подмышечную область в Костромской области, после удаления клеща с профилактической целью был введен ПКГ на 2 сутки. Через 17 суток (17.08.) появилась ли-

хорадка до 38,9 °С, головная боль, многократная рвота, и больной госпитализируется в стационар г. Костромы. При поступлении состояние тяжелое, за счет симптомов интоксикации (Т — 39 °С), общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики. При осмотре выявлялись положительные менингеальные симптомы, постоянные миоклонии мимической мускулатуры лица, языка, правых конечностей, снижение мышечной силы в правой руке до 2 баллов. На 4 сутки состояние больного ухудшилось — наросли симптомы отека головного мозга, что потребовало перевода на ИВЛ. В анализе крови: IgM(+) к вирусу КЭ. На МРТ — очаговые изменения в таламусах, явления отека мозга с сужением боковых желудочков и субарахноидальных пространств. Диагноз «клещевой энцефалит, очаговая форма» был установлен на основании эпидемиологических данных, клинической картины (характерных для данной инфекции симптомов — лихорадка, гемипарез, эпилептические приступы, нарушение сознания, возникшие через 17 дней после присасывания клеща) и был подтвержден лабораторными методами. При исследовании ЦСЖ (10 суток) — плеоцитоз 145 клеток в 1 мкл, белок 0,32 г/л. После перевода на самостоятельное дыхание через 12 суток сохранялась очаговая неврологическая симптоматика: брадипсихия, постоянный миоклонический гиперкинез мимической мускулатуры лица, языка, мягкого неба, кистей $D > S$. При осмотре выявлены высокие рефлексы и патологические стопные знаки $D > S$, мозжечковая симптоматика. В стационаре больной получал: ПКГ, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2$, рибонуклеазу, ацикловир, антибактериальную терапию, антиконвульсанты. В ЦСЖ (через 1 месяц) плеоцитоз — 9 клеток в 1 мкл, белок — 0,45 г/л. ПЦР ликвора на вирус КЭ(+). Поступил на лечение в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 4 месяца от развития нейроинфекции с жалобами на эпилептические приступы, слабость в руках, гиперкинезы. В неврологическом статусе доминировал гиперкинетический и эпилептический синдромы: миоклонии, преимущественно в правой половине лица, языке, правой кисти; с частотой 1–2 раза в неделю эпилептические приступы с нарушением сознания тонико-клонического характера, часть из которых начиналась с правых конечностей. ЭЭГ: дезорганизация альфа-ритма, сглаженность зональных различий, пик-волновые комплексы в лобно-центральных, центрально-височных отделах отдела $S > D$, периодически генерализация эпилептической активности. В крови IgM(+) и IgG(+) к вирусу КЭ. ПЦР крови на вирус КЭ(-), в ПЦР ЦСЖ(+). По совокупности данных больному был поставлен диагноз хронического течения КЭ. Несмотря на стихание воспалительного интратекального процесса, инфекционный процесс не был завершен, так как сохранялась репликация вируса КЭ в ЦСЖ, что потребовало продолжения противовирусной терапии. Данный случай также подтверждает неэффективность ПКГ, вводимого как с профилактической, так и с лечебной целью.

Случай 4. С., 9 лет, находился на лечении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 11.01.2018 по 04.08.2018. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма от июня 2017 г., ранний восстановительный период. Состояние после клинической смерти от 21.07.2017. Спастический тетрапарез, тяжелый когнитивный дефицит. Кардиомиопатия смешанного генеза, НК0. Из анамнеза известно, что 30.05.2017 наблюдалось присасывание клеща в Тверской обл., после удаления которого



31.05. был введен ПКГ. На 17 сутки (16.06.) — повышение температуры до 38 °С, головная боль, рвота. 20.06.2017 (5 сутки) фокальный эпилептический приступ, начавшийся с сокращений мышц правой половины лица и руки с последующей генерализацией и утратой сознания. Пациент был госпитализирован в стационар г. Тверь и с поступления переведен на ИВЛ. ИФА крови к вирусу КЭ IgM(+), IgG(-). В ЦСЖ наблюдался плеоцитоз — 900 клеток в 1 мкл. (в том числе нейтрофилы — 79%, лимфоциты — 21%). На МРТ головного мозга — очаговые изменения в базальных ядрах, в левой височной доле, правой гемисферы мозжечка. По совокупности клинико-эпидемиологических и лабораторных данных был поставлен диагноз «клещевой энцефалит» и больному была начата противовирусная, антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапии. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента оставалось крайне тяжелым, лихорадило, сохранялись симптомы отека головного мозга. После прекращения медикаментозной седации и купирования отека мозга, самостоятельное дыхание и сознание не восстанавливалось, периодически повторялись эпилептические приступы. На фоне терапии 21.07.2017 наблюдался эпизод остановки сердечной деятельности, констатирована клиническая смерть. Пациент находился в реанимационном отделении стационара г. Тверь в течение 6,5 месяцев, 11.01.2018 был переведен санитарным авиатранспортом на аппарате ИВЛ в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России для дальнейшего лечения. При поступлении в крови ИФА IgM(-) не определялись, но были выявлены IgG(+) к вирусу КЭ. В ЦСЖ: плеоцитоз — 12 клеток в 1 мкл (лимфоциты — 100%), белок — 0,98 г/л (протеиноралия). В ликворе и в крови ПЦР к вирусу КЭ(-). На МРТ — множественные очаги глиоза, кисты в лобных и теменных долях, таламусах, гемисферах мозжечка, внутренняя и наружная гидроцефалия заместительного характера. В неврологическом статусе при поступлении: спастическая тетраплегия, псевдобульбарный синдром, кратковременная фиксация взгляда на предмете, у больного отсутствует контакт с окружающими, не выполняет инструкции. Совокупность эпидемиологических, клинических и лабораторных данных свидетельствуют о крайне тяжелом осложненном течении КЭ у ребенка. Выявленные изменения головного мозга на МРТ у больного в январе 2018 г. являются нехарактерными для КЭ, вызваны остановкой сердечной деятельности, которая оказалась фактором, усугубившим течение нейроинфекции, и привел к дополнительным распространенным гипоксическим-ишемическим поражениям головного мозга. Совокупность клинико-лучевых изменений позволили говорить о неблагоприятном прогнозе для восстановления неврологического и психического статуса у ребенка с сочетанным инфекционно-гипоксическим поражением ЦНС. Как и в предыдущих случаях у ребенка развилась тяжелая клещевая вирусная нейроинфекция, осложнившаяся отеком головного мозга и остановкой сердечной деятельности, а назначение ПКГ оказалось неэффективным.

Обсуждение

Данные о том, что могут быть подвержены укусам клещей дети разного возраста, в том числе и до 1 года, но чаще от 7 до 14 лет подтверждают и другие авторы [14]. В связи с чем особенно важно, чтобы именно к школьному возрасту или рань-

ше дети были привиты от КЭ в эндемичных регионах. Однако среди невакцинированных по разным причинам детей свою актуальность сохраняет экстренная профилактика. ПКГ с целью экстренной профилактики применяется в РФ многие годы, тогда как в Европе, производимый ранее противоклещевой иммуноглобулин FSME-Bulin (ФСМЕ-Булин), который получали из крови доноров, иммунизированных западным штаммом вируса КЭ (Найдорф), в настоящее время не выпускается. Причиной отказа от производства ПКГ, который имел высокий титр содержания IgG к вирусу КЭ (1:640 — 1:2560 в РТГА) связано с отсутствием необходимости, так как 90–95% населения Австрии было вакцинировано. В Австрии, так же как и еще в нескольких Европейских странах (Чехия, Латвия), вакцинация против КЭ включена в национальный обязательный прививочный календарь. Также одной из причин отказа от производства австрийского ПКГ считается возможность утяжеления инфекционного процесса после его введения [15, 16]. В РФ эффективность отечественного ПКГ в титре 1:80 — 1:160, который получают у доноров, иммунизированных вакциной, содержащей дальневосточный штамм вируса КЭ (штамм 205), колеблется от 70 до 98%, а в среднем составляет около 80% [10, 17]. Однако отношение к его использованию у специалистов остается неоднозначным. Так, при расчете критерия значимости введения ПКГ 2358 детям и 5135 взрослым не было выявлено профилактического эффекта по сравнению с группой контроля, включающую 27 242 ребенка и 144 621 взрослых, не получивших ПКГ [18]. Проведенный нами анализ случаев заболевания КЭ у детей говорит, что чаще болеют лица, не получившие никакой профилактики. Однако эффективность ПКГ недостаточная, поскольку сохраняются риски развития не только бессимптомных (инаппарантных) и лихорадочных форм, но и тяжелых случаев нейроинфекции после его применения. Исследование крови методом ПЦР подтверждает возможность персистенции вируса КЭ даже через 6 месяцев после применения ПКГ с профилактической целью. Представленные авторами клинические примеры подтверждают вышесказанное. Теоретическими предпосылками, объясняющими неэффективность ПКГ, могут быть следующие данные: 1) ПКГ не связывает вирус КЭ, попадающий в ЦНС периневральным путем, минуя системный кровоток; 2) введение чужеродных антител может угнетать синтез собственных антител; 3) IgG не проникает внутрь инфицированных клеток, а вирус КЭ является нейротропным и способен встраиваться в геном человека [19]. Одним из важнейших причин отсутствия эффекта от профилактики является возможность периневрального распространения вируса после его репликации в коже, непосредственно в нервную систему, что, как известно, может наблюдаться как совместно с гематогенной диссеминацией вируса, так и изолированно. Это свидетельствует также, что необходимо применение других препаратов, обеспечивающих защиту клеток нервной системы от инфицирования и блокирующих репликацию вируса. Имеются и ряд других характеристик ПКГ, которые ограничивают его применение как средства экстренной профилактики: 1) введение препарата проводится в течение 72–96 ч после присасывания клеща, что не позволяет охватить профилактическими мерами всех пострадавших; 2) применение ПКГ противопоказано пациентам с предшествующими аллергиче-



скими реакциями на введение препаратов крови; 3) известно, что введение ПКГ может приводить к развитию различной по тяжести аллергических реакций вплоть до анафилактического шока. Кроме недостаточной эффективности и ограничений для использования имеются и другие опасения относительно безопасности его применения. Так, ПКГ является препаратом, для производства которого используется кровь клинически здоровых доноров, которые обследуются на ряд инфекций: на поверхностный антиген вируса гепатита В, на антитела к вирусам гепатита С, ВИЧ-1, ВИЧ-2, на антитела к возбудителю сифилиса. Однако известно, что препараты крови могут быть причиной передачи некоторых представителей семейства *Herpesviridae*, парвовируса В19, вируса КЭ, бабезиоза и других инфекций, которые могут не иметь клинической манифестации у доноров, но способны персистировать многие годы в клетках крови, костного мозга и лимфоидной ткани [20, 21]. Все это свидетельствует о том, что препарат крови — ПКГ при недостаточной профилактической эффективности имеет ограниченный контингент и сроки для назначения, а также является небезопасным с точки зрения передачи инфекций, передаваемых парентеральным путем. Безусловно, что на рубеже открытия КЭ, в условиях отсутствия других возможностей профилактики, применение ПКГ было целесообразным. В настоящее время в арсенале врачей имеются более эффективные и безопасные средства, относящиеся к группе иммуномодуляторов, с противовирусным действием, среди которых для профилактики КЭ используются следующие: ТОАГИ, йодантипирин, циклоферон, римантадин. В отличие от ПКГ, иммуномодуляторы с противовирусным действием стимулируют синтез собственных интерферонов клетками макроорганизма, препятствуют проникновению вируса внутрь клеток, блокируют репликацию вируса [22]. Поскольку в патогенезе вирусных инфекций большое значение имеет развитие интерферонового дефицита, так как от скорости включения системы интерферона в процесс противовирусной защиты организма зависят течение и исход заболевания, а отсроченная или сниженная продукция эндогенных интерферонов может привести злокачественному острому развитию инфекционного процесса, а также к его затяжному течению и хронизации. Предполагают, что одной из причин развития тяжелой клещевой нейроинфекции может быть как врожденный дефицит синтеза интерферонов, так и приобретенный, в том числе в результате воздействия вируса КЭ на иммунную систему пострадавшего [23, 24]. Оценивая направленность иммунного ответа на основании синтеза цитокинов при вирусных энцефалитах разной этиологии, нами было показано, что Th1 клеточный иммунный ответ обеспечивает наиболее благоприятный прогноз течения, тогда как Th2 гуморальный сопряжен с затяжным и хроническим течением энцефалитов у детей [25]. Для профилактики КЭ у детей эффективным оказалось назначение ТОАГИ — отечественного противовирусного и иммуномодулирующего препарата, содержащего сверхмалые дозы антител к гамма-интерферону, технологически очищенные. Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 0,003 г и 10⁻¹⁵нг/г активной формы действующего вещества, обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, является смешанным индуктором Th1 и Th2 типа иммунного

ответа с преобладанием индукции Th1, индуцирует образование эндогенных α и β , но, преимущественно, γ -интерферона, усиливает фагоцитарную активность макрофагов, натуральных киллеров и нейтрофилов; повышает продукцию антигенспецифических антител, снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. ТОАГИ рекомендованы для профилактики и лечения ОРВИ, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, простого герпеса 1–2 типа и другими герпесвирусами, энтеровирусами, респираторно-синтициальными, рота-, корона-, калици- и аденовирусами. Преимуществом ТОАГИ является то, что он разрешен к использованию у детей с 1 месяца, не имеет побочных эффектов, а эффективность сверхмалых доз антител препарата идентична эффективности этих антител в терапевтических дозах. Впервые ТОАГИ были апробированы в НИИ детских инфекций у 82 детей [26]. Настоящее исследование охватывает более продолжительный временной период и подтверждает эффективность ТОАГИ для профилактики КЭ у 354 детей. В отечественной литературе также имеются публикации, свидетельствующие об эффективности применения ТОАГИ пострадавшим от клещей. Так, в Республике Алтай назначение ТОАГИ детям и взрослым (всего 1165 человек) с 2013 г. обеспечило 100% профилактику [27].

Выводы

Таким образом, проведенное сравнительное ретроспективное исследования по оценке эффективности различной тактики экстренной профилактики свидетельствует, что среди детей, пострадавших от клещей, инфицированных вирусом КЭ и получивших ПКГ, в 27,3% развивается инфекционный процесс, имеющей нередко необратимые последствия для ребенка. Применение ПКГ для лечения КЭ также часто остается безуспешным, о чем свидетельствует опыт авторов [28]. Приведенные в статье клинические примеры подтверждают необходимость отказа от применения ПКГ с профилактической целью у детей. Одновременное назначение ПКГ и ТОАГИ не имеет преимуществ по эффективности перед применением ТОАГИ без ПКГ, так как может пролонгировать виремиею, а также несет риски заражения инфекциями, передающимися через препараты крови, обследование на которые согласно существующим рекомендательным документам среди доноров не проводится. ТОАГИ как лекарственный препарат комплексного действия может быть рекомендован для профилактики КЭ детям с 1 месяца, которые не вакцинированы или имеют неполный курс вакцинации, подверглись нападению клещей, как обследованных на наличие вируса, так и необследованных, поскольку применение данного препарата не только высокоэффективно, особенно в ранние сроки от момента укуса клеща, но и абсолютно безопасно.

Скрипченко Н.В.

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

Иванова Г.П.

<http://orcid.org/0000-0003-1496-8576>

Пульман Н.Ф.

<http://orcid.org/0000-0001-7965-7001>

Вильниц А.А.

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

Скрипченко Е.Ю.

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



Литература

1. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Ч. 1. Вирусные инфекции. Клещевой энцефалит. — Новосибирск, 2015. — С. 12–44.
2. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2008. — 424 с.
3. Зильбер Л.А. Весенне-летний клещевой энцефалит / Архив биол. Наук. — 1939. — № 56. — С. 255–261.
4. Beauté Julien, Spiteri Gianfranco, Warns-Petit Eva, Zeller Hervé. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. Euro Surveill. — 2018. — Vol. 23 (45). — P. 1–9. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.45.1800201
5. Dace Zavadska, Zane Odzelevica, Guntis Karelis et al. Tick-borne encephalitis: A 43-year summary of epidemiological and clinical data from Latvia (1973 to 2016) / PLoS ONE. — 2018. — Vol. 13 (11). — P. e0204844. DOI: 10.1371/journal.pone.0204844
6. Xiaojing Chen, Fan Li, Qikai Yin et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis in China, 2007–2018 / PLOS ONE. — 2019. — Vol. 14 (12).
7. Иммунопрофилактика-2018: справочник. / В.К. Таточенко, Н.А. Озерковский. — М.: Боргес, 2018. — С. 129–132.
8. СП 3.1.3.2352-08 Профилактика клещевого вирусного энцефалита.
9. Lindquist L. Tick-borne encephalitis // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 1861–1871.
10. СП 3.1.3310-15 Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами.
11. Пеньевская Н.А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики / под ред. проф. Н.В. Рудакова. — Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2010. — 232 с.
12. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А. и соавт. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей / Ж. инфекц. болезни. — 2005. — Т. 3, № 4. — С. 5–12.
13. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Иванова Г.П. Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей. Патент на изобретение № 2281784 от 20.04.2006.
14. Козлова И.В., Злобин В.И., Воробьева М.С., Верхозина М.М. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций. — М.: ООО «Компания Боргес», 2009. — 216 с.
15. Robert Steen Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations // Tick-borne and Tick-borne Diseases. — 2019. — Vol. 10. P. 100–110.
16. Сомова-Исачкова Л.М., Фролова М.П., Погодина В.В., Леонова Г.Н. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами

комплекса клещевого энцефалита: монография-атлас / под ред. д.м.н., проф., член-корр. РАН А.А. Ишмухаметова. — М., 2018. — 344 с.

17. Глинских Н.П., Кокарев В.С., Пацук Н.В. и соавт. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика. — Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2006. — 164 с.
18. Окунева И.А. Характеристика эпидемических проявлений клещевого вирусного энцефалита у детей и оптимизация мер профилактики: автореф. дис. ... к.м.н. — Пермь, 2018. — 23 с.
19. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. — Новосибирск: Наука (Сиб. отд.), 1986. — 221 с.
20. Giovanni Di Minno, Carlo Federico Perno, Andreas Tied et al. Current concepts in the prevention of pathogen transmission via blood / plasma — derived products for bleeding disorders (review) // Blood Reviews. — 2016. — Vol. 30. — P. 35–48.
21. Aronson J.K. Immunoglobulins. Meyler's Side Effects of Drugs, Sixteenth Editions. — 2016. — P. 28–46.
22. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. — М., Изд. Дом «Русский врач», 2005. — 244 с.
23. Lubick K.J., Robertson S.J., Nally K.L. et al. Flavivirus antagonism of type I interferon signaling reveals prolidase as a regulator of IFNAR1 surface expression // Cell Host Microbe. — 2015. — Vol. 18 (1). — P. 61–74.
24. Ruzek D., AvsicZupanc T., Borde J. et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines // Antiviral Res. — 2019. — Vol. 164. — P. 23–51. Doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
25. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф. Иммунный ответ цитокинов при различном течении вирусных энцефалитов у детей // Мед. акад. журнал. Матер. VII Междунар. симпозиума «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», 27–31 мая 2019. — С. 141–143.
26. Моргацкий Н.В. Возрастная клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей: автореф. дис. ... к.м.н. — СПб., 2006. — 26 с.
27. Щучинова Л.Д. Эпидемиология и комплексная профилактика клещевого энцефалита и других инфекций, передающихся клещами на высокоэндемичной территории с выраженным горным рельефом: автореф. дис. ... д.м.н. — Омск, 2018. — 40 с.
28. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. и соавт. Эффективность противовирусной и серотерапии клещевого энцефалита у детей / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2019. — Т. 119, № 7. — С. 40–51.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«Практическая медицина»

В каталоге «Пресса России»

Агенства «Книга-Сервис» 37140



ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 616.12-089.82:616.24-002

М.Х. ВАЛЕЕВ, Н.Р. ХАСАНОВ

Казанский (Приволжский) Федеральный университет Минобрнауки РФ, г. Казань

Удержание синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и различной выраженностью COVID-пневмонии

Контактная информация:**Валеев Марат Хазибович** — врач-кардиолог**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Чехова, д. 1а, **тел.:** +7-917-882-82-41, **e-mail:** vmh89@mail.ru

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее частых нарушений ритма у пациентов с COVID-инфекцией. Восстановление и сохранение синусового ритма способствует улучшению гемодинамики и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В статье представлены данные по восстановлению синусового ритма при помощи фармакологической кардиоверсии у пациентов, перенесших COVID-инфекцию с различной выраженностью поражения легких, и продолжительности удержания синусового ритма в течение 12 месяцев наблюдения. Результаты исследования показали связь возобновления фибрилляции предсердий с выраженностью поражения легких на фоне перенесенной COVID-инфекции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, фармакологическая кардиоверсия, удержание синусового ритма, COVID-19-пневмония.

(Для цитирования: Валеев М.Х., Хасанов Н.Р. Удержание синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и различной выраженностью COVID-пневмонии. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 89–92)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-89-92

M.Kh. VALEEV, N.R. KHASANOV

Kazan (Volga region) Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Kazan

Maintaining the sinus rhythm after pharmacological cardioversion in patients with atrium fibrillation and varied intensity of COVID pneumonia

Contact details:**Valeev M.K.** — cardiologist**Address:** 1a Chekhov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-882-82-41, **e-mail:** vmh89@mail.ru

Atrium fibrillation is one of the most frequent rhythm disruptions in patients with COVID infection. Restoration and maintenance of the sinus rhythm helps to improve hemodynamics and reduce the risks of cardiovascular complications. The article presents the data of restoring the sinus rhythm with a pharmacological cardioversion in patients after COVID infection with varied intensity of lung lesions and the duration of the sinus rhythm maintenance during 12 months of observation. The research results showed the connection between atrium fibrillation restoration with the intensity of lung lesions against the background of the past COVID infection.

Key words: atrium fibrillation, pharmacological cardioversion, maintenance of the sinus rhythm, COVID-19 pneumonia.

(For citation: Valeev M.Kh., Khasanov N.R. Maintaining the sinus rhythm after pharmacological cardioversion in patients with atrium fibrillation and varied intensity of COVID pneumonia. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 89–92)

Современная эпидемия, вызванная COVID-19, сопровождается не только тяжелым острым респираторным синдромом, но и приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений [1]. Пациенты с коронавирусной инфекцией и сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) имеют повышенный риск заболеваемости и смертности от миокардита, хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромбоемболии и аритмии [2]. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, наблюдаемой у тяжелобольных пациентов [3]. Так, еще в начале пандемии распространенность нарушений сердечного ритма составляла до 16,7% у госпитализированных пациентов и до 44,4% — в отделении интенсивной терапии [4].

Из антиаритмических препаратов, рекомендуется использование амиодарона для контроля ритма пациентов с ФП, ХСН с низкой фракцией выброса (менее 35%) и COVID-пневмонией как в краткосрочном, так и долгосрочном периоде [5]. Тем не менее остается нерешенным вопрос о наличии связи между COVID-пневмонией и частотой рецидивов срыва ритма у пациентов с ФП после фармакологической кардиоверсии.

Цель исследования — изучить связь поражения легких при COVID-инфекции с удержанием синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с пароксизмальной или персистирующей формами неклапанной ФП после успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном, подтвержденной коронавирусной инфекцией и данными РКТ легких. В исследовании приняли участие 49 пациентов, средний возраст составлял $61,6 \pm 11,2$ лет, в том числе 19 мужчин (38,8%) и 30 женщин (61,2%), госпитализированных с эпизодом ФП. Пациенты с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт в течение последних 6 месяцев, с онкологическими заболеваниями в активной стадии в исследование не включались. Период поступления пациентов с момента COVID-пневмонии до поступления с рецидивом ФП был от 1 до 9 месяцев. ФП была установлена на основании критериев диагностики действующих Российских рекомендаций [6]. Из 49 пациентов у 8 пациентов (16,3%) по данным РКТ поражения легких выявлено не было, у 16 пациентов объем поражения соответствовал КТ-1, КТ-2 — 18 пациентов, КТ-3 — 6 пациентов и КТ-4 было выявлено у 1 пациента (2%). В связи с тем, что только у 1 пациента наблюдалось поражение легких, соответствующее КТ-4, в дальнейшем пациенты с поражением легких КТ-3 и КТ-4 были объединены в одну группу.

У всех пациентов были собраны данные анамнеза, включая перенесенные заболевания, наличие симптомов ФП на момент осмотра. Степень тяжести поражения легких была определена по данным медицинских документов. Среди перенесенных заболеваний регистрировались: гипертоническая болезнь (ГБ), инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), выставленные на основании имеющейся документации. Перенесенная COVID-19 пневмония была установлена по представленной выписке. Рассчи-

тывался риск инсульта и системных эмболий по шкале CHA2DS2-Vasc в баллах. Всем пациентам проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (уровни глюкозы, креатинина, мочевины, калия), анализ крови на определение мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, нг/мл). Всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с определением объема левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), фракции выброса левого желудочка (ФВ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), признаков диастолической дисфункции ЛЖ (ДД). Нами учитывалась доза амиодарона, использованная для фармакологической кардиоверсии. Регистрировалась продолжительность сохранения синусового ритма после выписки (месяцы). Максимальная длительность наблюдения составила 12 месяцев с момента госпитализации в стационар по поводу пароксизмальной / персистирующей формы ФП.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSSv23.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные были представлены в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), 25 и 75-процентного квартилей (Q1–Q3): Me [Q1; Q3]. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента, а в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна — Уитни. Статистическая значимость различий количественных показателей при ненормальном распределении оценивалась с помощью критерия Краскела — Уоллеса. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона, при отсутствии нормального распределения — ранговая корреляция Спирмена. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса либо точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Казанского ГМУ.

Результаты

В среднем пациенты поступали с пароксизмом ФП через $4 \pm 1,9$ месяца после госпитализации по поводу COVID-инфекции (табл. 1).

Статистически значимой связи между сроками поступления и возрастом, полом не обнаружено. Среди сопутствующих заболеваний ГБ страдали 41 человек (83,7%), перенесенный инфаркт миокарда был зарегистрирован у 10 человек (20,4%), острое нарушение мозгового кровообращения у 8 (16,3%) и признаки анемии — среди 27 человек (55,1%). При этом статистически значимого разли-

Таблица 1. Распределение пациентов по давности перенесенной COVID-инфекции
Table 1. Distribution of patients by the remoteness of the past COVID infection

Период между перенесенной COVID-инфекцией и пароксизмом ФП (месяцы)	Число пациентов (чел.)
1	6
2	11
3	11
4	7
5	6
6 и более	8

чия между группами пациентов с ФП не выявлено.

Всем пациентам был определен риск развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA2DS2-VASc. Среди мужчин (19 человек) сумма баллов < 2 была у 11 (57,9%) и ≥ 2 баллов — у 8 человек (42,1%); у женщин (30 человек) сумма баллов < 3 баллов определена у 20 человек (66,6%) и ≥ 3 баллов — у 10 женщин (33,4%).

Пациенты были поделены на 4 группы в зависимости от выраженности стадии поражения легких (табл. 2). В группу без поражения вошли 8 пациентов (16,3%), группа с КТ-1 — 16 пациентов (32,7%), группа КТ-2 — 18 человек (36,7%), группу пациентов с КТ-3 (6 человек) и КТ-4 (1 человек) составили 7 человек (14,3%).

Ритм не был восстановлен у 3 пациентов (у 1 пациента не было поражения легких, еще по 1 пациенту — с КТ-1 и с КТ-2). Медиана времени на восстановление ритма у остальных 46 пациентов составила 6 (3; 10) ч, у пациентов без поражения

Таблица 2. Клинико-диагностические характеристики пациентов с COVID-пневмонией и пароксизмальной / персистирующей формой ФП
Table 2. Clinical-diagnostic characteristics of patients with COVID pneumonia and paroxysmal / persistent arterial fibrillation

Степень поражения	Без поражения (n = 8 чел.)		КТ-1 (n = 16 чел.)		КТ-2 (n = 18 чел.)		КТ3 + КТ4 (n = 7 чел.)	
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ
Критерии								
Возраст (лет)*	57,5	11,2	56,2	10,4	64,2	10,3	71,6	7,1
Рост (см)	167,3	11,7	167,7	8,9	169,6	8,0	164,7	9,4
Вес (кг)	76,3	7,7	75,7	11,7	75,8	11,6	76,1	12,5
Hb г/л	117,3	18,9	108,9	16,4	114,7	19,0	117,0	15,6
Leu (10*9/л)	7,6	1,6	8,1	2,5	7,0	1,6	8,2	1,5
Er (10*12/л)	4,2	0,5	4,0	0,7	4,2	0,8	4,3	1,0
Tr (10*9/л)	280,9	79,8	259,4	55,2	249,2	50,6	292,3	49,1
глюкоза (ммоль/л)	7,3	2,4	6,4	1,2	6,3	1,4	6,9	2,4
Креатинин (мкмоль/л)	66,2	20,4	60,8	9,2	73,8	17,6	67,8	18,0
Мочевина (ммоль/л)	6,1	1,4	4,7	1,5	5,8	1,5	5,8	1,1
Калий (ммоль/л)	4,3	0,4	4,0	0,4	4,1	0,3	4,3	0,3
ТТГ, (ммоль/л) (Ме (Q1; Q3))	1,35 (1,15; 2,15)		3,1 (1,7; 4)		2,15 (0,6; 5,7)		0,9 (0,5; 1,1)	
Масса миокарда ЛЖ (гр)	132,5	38,7	132,6	39,8	135,6	28,8	148,9	39,1
ЛП (мл)	84,1	8,0	71,6	17,7	77,8	29,7	74,3	16,5
ФВ (%)	60,7	4,1	58,0	5,0	58,5	7,5	57,0	5,4
КДР (см)	4,9	0,5	4,9	0,4	5,1	0,6	4,9	0,3
КСР (см)	3,3	0,4	3,4	0,4	3,5	0,6	3,4	0,3
СД ЛА (мм рт.ст.)	32,1	8,0	32,3	6,6	35,3	11,3	37,3	7,0
NT-proBNP (при поступлении) пг/мл	346,4	284,0	268,0	184,4	310,2	184,5	312,9	314,6
NT-proBNPпг/мл (через 1 месяц)	152,0	133,4	131,9	86,4	122,7	75,1	122,7	106,7

Примечание: *отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$), Hb — гемоглобин, Leu — лейкоциты, Er — эритроциты, Tr — тромбоциты, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ЛА — легочная артерия, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид.

Note: *statistically significant differences noted ($p < 0.05$), Hb — hemoglobin, Leu — leukocytes, Er — erythrocytes, Tr — thrombocytes, ЛЖ — left ventricle, ЛП — left atrium, ФВ — ejection fraction, КДР — end-diastolic dimension of left ventricle, КСР — end-systolic dimension of left ventricle, ЛА — pulmonary artery, NT-proBNP — brain natriuretic peptide.

Таблица 3. Сводная характеристика сроков срыва ритма после госпитализации

Table 3. Integral characteristic of the period of rhythm disruption after hospitalization

Период с момента первой госпитализации до повторного поступления	Число пациентов со стадией поражения легких по данным КТ	
	КТ-2	КТ-3 + КТ-4
1 месяц	–	3
2–6 месяцев	13	2
7–12	4	1

легких — 10,0 (5,5; 16) ч, с КТ-1 — 3 (2; 4,5) ч, для пациентов с КТ-2 — 7 (3; 12) ч, КТ 3+4 — 10 (8; 10) ч. Для восстановления ритма при этом понадобилось 600 (600; 1200) мл для пациентов с КТ-0, немного меньше амиодарона для пациентов с КТ-1 — 450 (262,5; 450) мл, с КТ-2 — 600 (300; 900) мл и КТ 3+4 — 600 (562,5; 600) мл.

Сохранить синусовый ритм за период наблюдения (12 месяцев) удалось 24 пациентам (52,2%), однако остальные 22 человека повторно были госпитализированы в среднем через $5 \pm 2,9$ месяца. Имеется достоверная ассоциация между степенью поражения легких при COVID-пневмонии и сроками срыва ритма ($\chi^2 = 234,5$, $p < 0,05$, табл. 3). Все пациенты со степенью поражения легких КТ-1 и КТ-0 сохранили синусовый ритм после госпитализации в течение всего периода наблюдения.

Наибольшее число пациентов с КТ-2 поступали повторно с нарушением ритма в течение 2–6 месяцев, и не было срыва синусового ритма в первый месяц, в то время как в группе КТ-3 + КТ-4 большинство пароксизмов ФП развилось в первый месяц после выполненной кардиоверсии. Была установлена связь степени поражения легких по данным КТ со «скоростью» срыва ритма за период наблюдения — сроки возобновления у пациентов ФП прямо коррелировали с объемом поражения легких, обусловленного COVID-инфекцией ($r = 0,571$, $p < 0,01$).

Обсуждение

Возникновение острой сердечной недостаточности у пациентов с COVID-инфекцией в значительной мере связано с развитием цитокинового шторма. Проведение кардиоверсии у пациентов с ФП играет важную роль в поддержании гемодинамики и профилактики сосудистых осложнений.

В нашем исследовании пациенты с COVID-пневмонией статистически значимо различались по возрасту. Пациенты без поражения легких были моложе на 17 лет по сравнению с пациентами с КТ3 и КТ4 ($57,5 \pm 11,2$ года против $71,6 \pm 7,1$, $p < 0,05$). Большая часть пациентов — 22 из 49 человек, поступила с пароксизмом ФП через 2–3 месяца с момента госпитализации по поводу COVID-инфекции. Большинство составляли пациенты с поражением КТ-2 — 36,2%. Среднее число баллов по шкале CHA2DS2Vasc составило $4,23 \pm 1,71$. При поступлении низкий риск по шкале CHA2DS2-VASc был у 66,6% женщин и 57,9% мужчин. Из всех включенных в исследование пациентов с ФП у 83% в анамнезе была ГБ, ИМ — 20,4%, ОНМК — 16,3%. В анализе Denegri A. et al., 2021, пациенты с ФП и отягощенным кардиоваскулярным анамнезом (ГБ, ИБС, хроническая болезнь почек) были на 12 лет старше тех, у кого не было ранее пароксизма ФП [7]. Однако в нашем исследовании среди включенных в ис-

следование пациентов коморбидные заболевания и состояния встречались с одинаковой частотой.

Для пациентов после COVID-пневмонии стадии КТ-1 понадобилась небольшая доза амиодарона для восстановления ритма — 450 (262,5; 450) мг и время — 3 (2; 4,5) ч. Стоит отметить, что объем ЛП увеличен во всех группах с незначительными различиями. В исследовании Rattanawong P. Et al, 2019, ФП была ассоциирована с внутриспиральной смертностью и развитием миокардита [8]. Препаратом выбора авторы предложили амиодарон для контроля ритма и рецидивов ФП у критически больных пациентов с COVID-19, ХСН или пограничными значениями артериального давления. При этом информация о применении амиодарона и его фармакотерапевтическом воздействии при COVID-19 пневмонии ограничена. Не следует забывать о токсичном воздействии на печень, легкие и щитовидную железу, особенно при длительной терапии амиодароном. В некоторых версиях рекомендаций по лечению COVID-пневмонии назначаемая комбинация лопинавира / ритонавира при одновременном применении с амиодароном приводит к удлинению интервала QT. Подобная реакция возможна при использовании с гидроксихлорохином, хлорохином или макролидами.

При этом за 12 месяцев наблюдения пациенты с КТ-0 и КТ-1 сохранили синусовый ритм. Без учета тех пациентов, которые при первой госпитализации не восстановили ритм, ни у одного пациента с КТ-2 не было срыва ритма в 1 месяц, 13 (72%) пациентов были повторно госпитализированы с пароксизмом ФП только через 2–6 месяцев, в то время как у пациентов с КТ-3 и КТ-4 нарушение ритма наблюдались с первого месяца после кардиоверсии — у 3 (43%) человек и еще у 2 (29%) пациентов через 2–6 месяцев. Таким образом, чем более выражена COVID-пневмония, тем быстрее развивался пароксизм ФП.

Выводы

Выраженность поражения легких при COVID-инфекции ассоциирована со сроками развития пароксизма ФП в течение 12 месяцев после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Литература

1. Manolis A.S., Pantos C., Mourouzis I., Pastromas S., Triantafyllou K., Anninos H., Rouska E. Cardiovascular complications of the Coronavirus (COVID-19) infection // *Rhythmios*. — 2020. — Vol. 15 (2). — P. 23–28.
2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G., Brown T.S., Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic // *J Am Coll Cardiol*. — 2020. — Vol. 75. — P. 2352–2371.
3. Bosch N.A., Cimmini J., Walkey A.J. Atrial fibrillation in the ICU // *Chest*. — 2018. — Vol. 154. — P. 1424–1434.
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. — 2020. — Vol. 323. — P. 1061–1069.
5. Kow C.S., Thiruchelvam K., Hasan S.S. Pharmacotherapeutic considerations for the management of cardiovascular diseases among hospitalized COVID-19 patients. Expert Review of Cardiovascular Therapy [Online journal]. — 2020. — 1797492.
6. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. [Электронный документ]. — 2020. — 184 с. — URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf
7. Denegri A., Morelli M., Pezzuto G., Malavasi V.L., Boriani G. Atrial fibrillation increases mortality in COVID-19 // *Cardiology Journal*. — 2021. — Vol. 28 (6). — P. 1–3. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0102
8. Rattanawong P., Shen W., Masry H.E., Sorajja D., Srivathsan K., Valverde A., Scott L.R., Guidance on Short-Term Management of Atrial Fibrillation in Coronavirus Disease 2019 // *J Am Heart Assoc*. — 2020. — Vol. 9 (14). — P. 017529. DOI: 10.1161/JAHA.120.017529



УДК 612.648.1

В.А. ПРИЛУЦКАЯ, А.В. СУКАЛО

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Прогностические модели для определения вероятности ранней неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа

Контактная информация:**Прилуцкая Вероника Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры детских болезней**Адрес:** 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, **тел.:** +375-173-695-761, **e-mail:** 2489861@rambler.ru

Цель исследования — установить ключевые предикторы неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа (СД1), и разработать прогностические модели для определения вероятности ранней гипогликемии.

Материал и методы. Обследовано 130 детей от матерей с СД1, рожденных и получавших лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» Минска. Основную группу составил 101 младенец, рожденный матерями с прегравидарным СД1. Пациенты разделены на группу 1 (Гр1, n = 56) с диагностированной ранней гипогликемией и группу 2 (Гр2, n = 45) без гипогликемии.

Результаты. Наиболее значимыми клинико-биохимическими предикторами, ассоциированными с риском гипогликемии в первые часы жизни младенцев, являются недостаточная компенсация СД у женщин (средний уровень HbA1c во 2–3 триместрах более 6,5%), уровни холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови матери накануне родов, величина z-score массы тела ребенка при рождении, уровень лептина пуповинной крови, наличие признаков перинатального инфекционного заболевания у ребенка. Разработаны математические модели вероятности ранней гипогликемии у новорожденных от матерей с СД1. Контроль корректной работы моделей проведен на выборке, которая включала 29 детей от женщин с СД. Установлена высокая воспроизводимость разработанных прогностических моделей.

Выводы. Прогностическая точность моделей определения вероятности ранней гипогликемии у новорожденных от матерей с СД1 составила 83,1% (95% ДИ 74,1–92,0) и 83,2% (95% ДИ 74,1–92,3), что обосновывает целесообразность их использования в организациях здравоохранения различных уровней перинатальной помощи.

Ключевые слова: прогностическая модель, факторы риска, новорожденные, неонатальная гипогликемия, сахарный диабет.

(Для цитирования: Прилуцкая В.А., Сукало А.В. Прогностические модели для определения вероятности ранней неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 93–99)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-93-99

V.A. PRYLUTSKAYA, A.V. SUKALO

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Predictive models for determining the likelihood of early neonatal hypoglycemia in children born to mothers with type 1 diabetes

Contact details:**Prylutskaya V.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the 1st Department of Pediatrics**Address:** 83 Dzerzhinsky Av., Minsk, Belarus, 220116, **tel.:** +375-173-695-761, **e-mail:** 2489861@rambler.ru

The purpose — to identify the key predictors of neonatal hypoglycemia in children born to mothers with type 1 diabetes mellitus (DM1) and to develop predictive models to determine the likelihood of early hypoglycemia.

Material and methods. We examined 130 children of mothers with DM1, who were born and treated in the «Mother and Child» Republican Scientific and Practical Center in Minsk. The main group consisted of 101 infants born to mothers with pregravid DM1. The patients were divided into group 1 (Gr1, n = 56) with diagnosed early hypoglycemia and group 2 (Gr2, n = 45) without hypoglycemia.

Results. The most significant clinical and biochemical predictors associated with the risk of hypoglycemia in the first hours of life of infants are insufficient compensation for DM in women (the average level of HbA1c in the 2–3rd trimesters is more than 6.5%), levels of cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol in the mother's serum on the eve of childbirth, the value of the z-score of the child's body weight at birth, the level of cord blood leptin, the presence of signs of a perinatal infectious disease in the child. Mathematical models of the probability of early hypoglycemia in newborns of mothers with DM1 were developed. The control of the models' correct operation was carried out on a sample of 29 children of women with DM. The high reproducibility of the developed prognostic models was established.

Conclusion. The predictive accuracy of models for determining the likelihood of early hypoglycemia in newborns of mothers with DM1 was 83.1% (95% CI 74.1–92.0) and 83.2% (95% CI 74.1–92.3), which justifies the expediency of their use in healthcare organizations offering perinatal care of various levels.

Key words: predictive model, risk factors, newborns, neonatal hypoglycemia, diabetes mellitus.

(For citation: Prylutskaya V.A., Sukalo A.V. Predictive models for determining the likelihood of early neonatal hypoglycemia in children born to mothers with type 1 diabetes. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 93–99)

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, представляющее собой серьезную медико-социальную проблему. Применение современных лекарственных средств и способов введения инсулина, методов контроля компенсации диабета и его осложнений позволило обеспечить возможность материнства у женщин с данной патологией [1]. Наиболее частыми ранними осложнениями для ребенка являются макросомия, неонатальная гипогликемия, респираторный дистресс-синдром, патология сердечно-сосудистой и нервной систем [2]. Гипогликемией новорожденного принято считать снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л [3]. В большинстве случаев неонатальные гипогликемии протекают без клинически значимой симптоматики, даже при существенном отклонении уровня глюкозы крови от нижнего референсного значения [3, 4]. Гипогликемия встречается примерно у 18–65% детей от матерей с диабетом [4–6]. Хотя считается, что предрасполагающие факторы риска развития неонатальной гипогликемии при СД в основном связаны с плохим гликемическим контролем матери, весом и гестационным возрастом ребенка при рождении, полная степень индивидуальных и средовых факторов риска остается неясной.

Основными питательными веществами для плода служат глюкоза и аминокислоты. Глюкоза, включая продукт ее метаболизма — лактат, представляет собой основной энергетический субстрат для плода, участвующий в поддержании основного обмена, хранении запасов энергии, необходимой для синтеза белков и роста. Жирные кислоты (ЖК) используются как структурные компоненты мембран и для роста жировой ткани. Степень перфузии свободных ЖК в кровотоки плода возрастает в течение беременности в ответ на усиление активности липопротеиновой липазы плаценты, которая стимулируется глюкозой и инсулином. Большому переносу липидов через плаценту у женщин с СД способствует также увеличение экспрессии плацентарного переносчика жирной кислоты протеина L-FAB [7], что также благоприятствует формированию диабетической макросомии. Следует подчеркнуть, что инсу-

лин снижает уровень глюкозы и содержание свободных ЖК в крови, но не влияет на триглицериды плазмы [8, 9], в связи с чем при инсулинотерапии у беременных с СД1 часто регистрируется гипертриглицеридемия [7].

В последние годы активно обсуждаются вопросы прогнозирования и лечебно-диагностической тактики при гипогликемическом синдроме у детей групп риска, профилактики нарушений в нейронах головного мозга при дефиците глюкозы [10]. Дальнейшее совершенствование методик прогнозирования перинатальных осложнений будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи и снижению неонатальной заболеваемости.

Цель исследования — установить ключевые предикторы неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с СД 1 типа и разработать прогностические модели для определения вероятности ранней гипогликемии у данной категории новорожденных.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование проведено на клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» Минска в период с 2018 по 2021 гг. Выполнено медицинское обследование и проанализирована медицинская документация 130 доношенных новорожденных детей. Основную группу составил 101 младенец, рожденный матерями с прегравидарным СД 1 типа (классифицируемого международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10): P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом). Новорожденные были разделены на группу 1 (Gr1, n = 56) — с диагностированной ранней гипогликемией с уровнем глюкозы сыворотки 1,30 (0,90–2,20) ммоль/л и группу 2 (Gr2, n = 45) — без гипогликемии (3,43 (2,90–4,20) ммоль/л, p < 0,001). Рассматриваемые группы сопоставимы по полу и гестационному возрасту (табл. 1). Наблюдение за пациентами и их обследование начиналось непосредственно в родильном зале, при



Таблица 1. Характеристика обследованных новорожденных, Ме (25–75%)
Table 1. Characteristics of the examined newborns, Me (25–75%)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Уровень значимости
Гестационный возраст, недели	37,8 (37,0–38,0)	38,0 (37,5–38,5)	U = 1063,0 p = 0,179
Масса тела, кг	3,80 (3,57–4,25)	3,70 (3,34–4,00)	U = 971,0 p = 0,049
Центили МТ	96,9 (89,9–99,8)	91,6 (77,8–99,0)	U = 879,5 p = 0,009
z-score МТ	1,87 (1,27–2,82)	1,38 (0,77–2,32)	U = 879,5 p = 0,009
Длина тела, см	53,5 (52,0–55,0)	53,0 (51,0–54,0)	U = 1076,0 p = 0,210
ИМТ, кг/м ²	13,5 (12,8–14,4)	13,1 (12,2–14,0)	U = 961,5 p = 0,042
Окружность головы, см	35,0 (35,0–36,0)	35,0 (35,0–36,0)	U = 1185,0 p = 0,611
Окружность груди, см	35,0 (34,0–36,0)	35,0 (34,0–36,0)	U = 1208,5 p = 0,727

необходимости продолжалось в отделениях новорожденных родильного дома и стационара. В соответствии с «Клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» [11] первое определение глюкозы проводилось в пуповинной крови, затем не позднее 1 ч после рождения и далее на 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24 ч в первые сутки жизни, далее 2–3 раза в сутки. Ранней неонатальной гипогликемией считали снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л в первые 6–12 ч жизни.

Масса тела (МТ) при рождении составила в Гр1 — 3,80 (3,57–4,25) кг, в Гр 2 — 3,70 (3,34–4,00) кг, $p = 0,049$. Производные антропометрические показатели (центили МТ, z-score МТ, ИМТ) были статистически значимо выше у младенцев с ранней неонатальной гипогликемией. Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программы ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st [12]. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей анализируемых групп не имела значимых различий.

Основными заболеваниями в обеих группах были: врожденная пневмония (код МКБ-10: P23); инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ-10: P37, P39); дыхательные расстройства (код МКБ-10: P22); умеренная асфиксия при рождении (код МКБ-10: P21.1); гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного (код МКБ-10: P91.6); неонатальная желтуха (код МКБ-10: P59); кефалогематома при родовой травме (код МКБ-10: P12.0). Контроль корректной работы регрессионных моделей проведен на экзаменационной выборке, которая включала 29 новорожденных от женщин с СД1.

Критерии включения: прегестационный СД 1 типа у матери, письменное информированное согласие матери ребенка. Критериями исключения: срок гестации менее 37 недель, новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, наличие гемолитической

болезни, выявленных генетических заболеваний, болезней обмена, врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у ребенка. Программа исследования одобрена и утверждена на заседании комитета по этике при РПНЦ «Мать и дитя».

Заборы крови у обследованных новорожденных детей проводили из пуповины при рождении, у женщин — накануне родов. Уровни лептина, адипонектина, ИФР-1, витамина D в сыворотке крови женщин и пуповинной крови детей определяли иммуноферментным методом наборами DRG (Германия). Биохимические исследования (определение содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов «Анализ X» (Беларусь) и Bio Systems (Испания).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10, SPSS 26. Проверку на нормальность распределения количественных признаков осуществляли по критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При отличии от нормального распределения величин рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75%), критерий Манна — Уитни (U). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Для отбора предикторов мультивариантной модели проводили однофакторный анализ, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ) и уровень статистической значимости. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [13]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов определяли с помощью статистики Вальда, стандартизованного коэффициента регрессии. Интегральную диагностическую точность оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последую-

щим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О клинической информативности и полезности разработанных моделей судили по чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, прогностической точности и клинической полезности [13]. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клинические проявления гипогликемии зарегистрированы у 12 (21,4%) детей Гр1 (у 9 — снижение двигательной активности и/или мышечная гипотония, у 3 — тремор конечностей). У подавляющего большинства младенцев (78,6%) гипогликемия носила бессимптомный характер, что отмечалось и при других исследованиях [2, 14]. Содержание глюкозы в пуповинной крови детей Гр1 составило 3,90 (3,00–5,40) ммоль/л и не отличалось от показателя Гр2 (4,45 (3,40–5,90) ммоль/л, $U = 634,5$, $p = 0,325$). Гипогликемия развивалась чаще через 2 ч (21 случай), 4 ч (19), 6 ч (14) и 8 ч (2). Минимальный зарегистрированный уровень глюкозы был 0,9 ммоль/л. В Гр1 лептин пуповинной крови статистически значимо превышал аналогичный показатель Гр2 (23,0 (10,0–52,0) против 12,0 (5,0–20,0) нг/мл, $U = 516,5$, $p = 0,028$). У младенцев с гипогликемией чаще отмечались симптомы перина-

тальных инфекционных заболеваний (внутриутробная инфекция БДУ, пневмония, ринит, дакриоцистит), составив 64,3% в Гр1 против 31,1% в Гр2, $\chi^2 = 11,58$, $p < 0,001$, ОШ 3,99 (95% ДИ 2,47–6,42).

Значимых различий возраста, основных антропометрических характеристик, класса и стажа СД1, потребности в инсулинах накануне родов у матерей Гр1 и Гр2 не выявлено. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) сыворотки крови женщин Гр1 во 2 и 3 триместрах беременности были выше показателей Гр2, что отражено в табл. 2. С целью оценки влияния степени компенсации СД1 в период беременности на вероятность гипогликемии у детей в каждой из групп выделены женщины со средним уровнем HbA1c за 2 и 3 триместры беременности 6,5% и более. Установлено, что у матерей, родивших детей с постнатальной гипогликемией, значимо чаще отмечалась недостаточная компенсация углеводного обмена во 2–3 триместрах гестации (33,9% против 8,9%, ОШ=5,3 (95% ДИ 1,9–14,4), $F_{дв} = 0,09$, $p = 0,004$), что согласуется с результатами других авторов и наших предыдущих исследований [5, 14]. Кратность беременности, родов, осложнения гестации (плацентарная недостаточность, анемия, преэклампсия), способ родоразрешения в группах не различались. Выявлены значимые различия в исследуемых группах уровней общего холестерина ($p < 0,001$), триглицеридов

Таблица 2. Характеристика состояния здоровья, течения беременности и некоторых результатов лабораторного обследования матерей новорожденных обследованных групп, Ме (25–75%)
Table 2. Characteristics of the state of health, course of pregnancy and some results of laboratory examinations of the mothers of newborns of the examined groups, Me (25–75%)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Уровень значимости
Возраст матери, лет	28,0 (26,0–31,0)	28,0 (26,0–33,0)	$U = 1130,5$ $p = 0,378$
Прегавивидарная масса тела, кг	64,0 (59,0–73,5)	70,0 (63,0–73,6)	$U = 1003,0$ $p = 0,080$
Рост, м	1,65 (1,60–1,69)	1,67 (1,58–1,70)	$U = 1146,5$ $p = 0,440$
Прегавивидарный ИМТ, кг/м ²	23,7 (22,0–26,1)	25,1 (23,0–26,9)	$U = 1028,0$ $p = 0,114$
Прибавка массы тела за беременность, кг	13,0 (8,6–16,0)	11,0 (9,0–15,0)	$U = 1211,5$ $p = 0,743$
Стаж СД, лет	13,5 (8,0–16,5)	13,0 (6,5–18,0)	$U = 1257,5$ $p = 0,989$
HbA1c в 1-м триместре, %	6,9 (6,2–8,1)	6,7 (6,1–7,7)	$U = 969,0$ $p = 0,455$
HbA1c во 2-м триместре, %	6,8 (6,4–7,4)	6,2 (5,5–6,8)	$U = 860,0$ $p = 0,043$
HbA1c в 3-м триместре, %	6,9 (6,5–7,9)	6,5 (5,8–7,2)	$U = 955,5$ $p = 0,047$
Общий холестерин крови, ммоль/л	9,15 (7,70–10,15)	7,50 (6,20–8,00)	$U = 424,5$ $p < 0,001$
Триглицериды крови, ммоль/л	3,81 (2,91–5,03)	2,91 (2,26–3,77)	$U = 476,5$ $p = 0,002$
ЛПНП крови, ммоль/л	4,80 (4,07–5,54)	4,23 (3,73–4,72)	$U = 521,5$ $p = 0,009$
Лептин крови, нг/мл	3,40 (1,87–4,90)	1,86 (0,59–2,17)	$U = 40,0$ $p = 0,025$

($p = 0,002$), ЛПНП ($p = 0,009$) и лептина ($p = 0,025$) сыворотки крови накануне родов.

Математические модели вероятности ранней гипогликемии у доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа разработаны на основе мультивариантной логистической регрессии. В качестве предикторов для моделей прогноза в разных сочетаниях рассматривались все выявленные факторы риска. Выбор наилучшего варианта основывался на достижении максимальных уровней значимости коэффициентов логистической регрессии и максимальной диагностической точности. Получено 2 варианта прогностических моделей с высокой прогностической точностью. В первую модель вошло четыре предиктора: низкая степень компенсации СД у матери во 2–3 триместрах беременности, общий холестерин и триглицериды сыворотки беременной накануне родов, признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного. Параметры мультивариантной модели вероятности ранней неонатальной гипогликемии у ребенка, рожденного матерью с СД1 отражены в табл. 3.

Вероятность ранней неонатальной гипогликемии у доношенных новорожденных от матерей с СД1 можно вычислить по формуле:

$$P = \frac{e^{(-3,46+2,727X1+0,12X2+0,46X3+1,288X4)}}{(1 + e^{(-3,46+2,727X1+0,12X2+0,46X3+1,288X4)})}$$

где p — интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; e ($\approx 2,718$) — основание натурального логарифма; $X1$ — недостаточная компенсация СД, $X2$ — общий холестерин в сыворотке крови матери, $X3$ — триглицериды в сыворотке матери, $X4$ — признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного; числа перед значениями переменных $X1$ – $X4$ — коэффициенты логистической регрессии.

При построении ROC-кривой AUC составила $0,831 \pm 0,066$ (95% ДИ $0,741$ – $0,920$), $p < 0,001$. Для практического применения в качестве точки разделения положительного и отрицательного прогнозов выбрана предсказанная вероятность $0,551$ и соответствующие ей диагностические характеристики: чувствительность — $77,3\%$, специфичность — $80,0\%$. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) $82,5\%$, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) $73,7\%$.

Клиническая значимость модели оценена как полезная: отношение правдоподобия положительного результата $LR^+ = 3,86$ и отношение правдоподобия отрицательного результата $LR^- = 0,28$.

Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке, включавшей 29 новорожденных от матерей с СД1. Осложненное течение постнатального периода с диагностированной ранней гипогликемией отмечалось у 17 (58,6%) детей. Получено 12 истинно положительных результатов (ИП), 10 — истинноотрицательных (ИО), 2 — ложноположительных (ЛП), 5 — ложноотрицательных (ЛО). Из 29 обследованных прогноз для 22 (75,9%) был предсказан верно. Чувствительность — $70,6\%$, специфичность — $83,3\%$, ПЦПР — $85,7\%$. ПЦОР — $66,7\%$, $LR^+ = 4,24$, $LR^- = 0,35$. Можно заключить, что разработанная многофакторная математическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Во вторую прогностическую модель вошло семь переменных: недостаточная компенсация СД у матери во 2–3 триместрах беременности, общий холестерин, триглицериды и ЛПНП сыворотки беременной накануне родов, признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного, значение z -score МТ при рождении и уровень лептина сыворотки пуповинной крови. Параметры второй мультивариантной модели вероятности ранней неонатальной гипогликемии у ребенка, рожденного матерью с СД1 отражены в табл. 4. Согласно рассчитанным значениям коэффициентов регрессии, вероятность последней среди детей исследуемой категории возростала при отсутствии компенсации СД во 2–3 триместрах и наличии признаков перинатального инфекционного заболевания. Неонатальные количественные переменные (z -score МТ при рождении и показатели лептина пуповинной крови), позволяют предположить, что риск гипогликемии также связан с гиперинсулинемией и особенностями адипоцитокينوвого профиля младенцев.

Вероятность ранней неонатальной гипогликемии у доношенных новорожденных от матерей с СД1 также можно вычислить по формуле:

$$P = \frac{e^{(-3,431+2,456X1+0,131X2+0,429X3-0,06X4+1,314X5+0,052X6+0,007X7)}}{(1 + e^{(-3,431+2,456X1+0,131X2+0,429X3-0,06X4+1,314X5+0,052X6+0,007X7)})}$$

где p — интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений опре-

Таблица 3. Переменные (4) в уравнении модели определения вероятности развития ранней неонатальной гипогликемии у ребенка, рожденного матерью с сахарным диабетом 1 типа

Table 3. Variables (4) in the equation of the model for determining the probability of developing early neonatal hypoglycemia in a child born to a mother with type 1 diabetes mellitus

Переменные	B	S.E.	Статистика Вальда	Значимость	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						нижняя граница	верхняя граница
Недостаточная компенсация СД	2,727	1,170	5,433	0,020	15,291	1,543	151,504
Холестерин крови матери, ммоль/л	0,120	0,141	0,725	0,395	1,128	0,855	1,487
Триглицериды кровиматери, ммоль/л	0,460	0,233	3,900	0,048	1,585	1,003	2,503
Перинатальное инфекционное заболевание	1,288	0,578	4,968	0,026	3,624	1,168	11,246
Константа	-3,460	1,157	8,948	0,003	0,031		

Таблица 4. Переменные (7) в уравнении модели определения вероятности развития ранней неонатальной гипогликемии у ребенка, рожденного матерью с сахарным диабетом 1 типа
Table 4. Variables (7) in the equation of the model for determining the probability of developing early neonatal hypoglycemia in a child born to a mother with type 1 diabetes mellitus

Переменные	B	S.E.	Статистика Вальда	Значимость	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						нижняя граница	верхняя граница
Недостаточная компенсация СД	2,456	1,184	4,299	0,038	11,655	1,144	118,77
Холестерин кровиматери, ммоль/л	0,131	0,254	0,267	0,606	1,140	0,693	1,876
Триглицериды крови матери, ммоль/л	0,429	0,239	3,231	0,072	1,536	0,962	2,453
ЛПНП крови матери, ммоль/л	-0,060	0,458	0,017	0,896	0,942	0,384	2,311
Перинатальное инфекционное заболевание	1,314	0,596	4,865	0,027	3,721	1,158	11,962
z-score МТ ребенка	0,052	0,305	0,029	0,865	1,053	0,579	1,914
Лептин крови ребенка, нг/мл	0,007	0,012	0,347	0,556	1,007	0,984	1,030
Константа	-3,431	1,221	7,895	0,005	0,032		

деляемых показателей; e ($\approx 2,718$) — основание натурального логарифма, X_1 — недостаточная компенсация СД, X_2 — общий холестерин в сыворотке крови женщины, X_3 — триглицериды в сыворотке женщины, X_4 — ЛПНП в сыворотке женщины, X_5 — признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного, X_6 — z-score МТ ребенка при рождении, X_7 — лептин в пуповинной крови; числа перед значениями переменных X_1 – X_7 — коэффициенты логистической регрессии.

Для оценки зависимости риска неонатальной гипогликемии от клинико-лабораторных показателей в диаде мать-дитя был проведен ROC-анализ. Полученной ROC-кривой соответствовало значение AUC, равное $0,832 \pm 0,068$ (95% ДИ 0,741–0,923), с достигнутым значением уровня статистической значимости менее 0,001, что соответствует очень хорошему качеству предсказательной способности математической модели. Значение срока родов в точке cut-off, разделяющей новорожденных на группы высокого и низкого риска ранней неонатальной гипогликемии, составило $\geq 0,484$. Чувствительность разработанной прогностической модели составляла 85,7%, специфичность — 72,7%, точность — 80,0%, ПЦПР — 80,0%, ПЦОР — 80,0%. Клиническая значимость модели оценена как полезная: отношение правдоподобия $LR^+ = 3,14$ и $LR^- = 0,20$.

Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке, включавшей 26 новорожденных от матерей с СД1. Осложненное течение постнатального периода с ранней гипогликемией отмечалось у 15 (57,7%) детей. Количество ИП результатов составило 11, ИО — 9, ЛП — 2, ЛО — 4, прогноз для 76,9% обследованных предсказан верно. Чувствительность — 73,3%, специфичность — 81,6%, ПЦПР — 84,6%. ПЦОР — 69,2%, $LR^+ = 4,03$, $LR^- = 0,33$. Мультивариантная модель прогноза также устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Разработанные прогностические модели отражают вклад анамнестических, антропометрических и клинико-лабораторных данных матерей с СД1 и их новорожденных, могут являться основанием

для принятия эффективных клинических решений у конкретных категорий пациентов неонатального периода в условиях разноуровневой системы перинатальной помощи.

Выводы

На основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми клинико-биохимическими предикторами, ассоциированными с риском гипогликемии в первые часы жизни младенцев, являются недостаточная компенсация углеводного обмена у матерей (средний уровень HbA_{1c} во 2–3 триместрах более 6,5%), уровни холестерина, триглицеридов и ЛПНП сыворотки матери накануне родов, величина z-score массы тела ребенка при рождении, уровень лептина пуповинной крови, наличие признаков перинатального инфекционного заболевания у новорожденного.

Разработаны математические модели вероятности ранней гипогликемии у новорожденных от матерей с СД1 и рассчитаны их пороговые значения. Прогностическая точность разработанных моделей определения вероятности ранней гипогликемии у новорожденных от матерей с СД1 составила 83,1% (95% ДИ 74,1–92,0) и 83,2% (95% ДИ 74,1–92,3).

Использование первой математической модели на основе четырех переменных доступно для практического использования в учреждениях всех уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в стране, так как все четыре предиктора являются простыми и обязательными при ведении беременных с СД 1 типа. Применение второй математической модели прогноза целесообразно на областном и республиканском уровнях, позволяет обеспечить индивидуальное прогнозирование высокого риска ранней неонатальной гипогликемии на основе четырех материнских и трех неонатальных переменных, персонифицировать алгоритм профилактики данного нарушения у новорожденных детей.

Благодарности. Работа выполнена в рамках НИР «Разработать и внедрить методы медицинской профилактики перинатальных осложнений и обмен-



ных нарушений у беременных с сахарным диабетом 1 типа, избыточной массой тела и детей в неонатальном периоде» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка — основа здоровья нации».

Прилуцкая В.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1469-0060>

Сукало А.В.

<https://orcid.org/0000-0003-3434-5392>

Литература

1. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care*. — 2021. — Vol. 44. — P. 200–210.
2. Lasheen A.E., Abdelbasit O.B., Seidahmed M.Z. et al. Infants of diabetic mothers. A cohort study // *Saudi Med. J.* — 2014. — Vol. 35 (6). — P. 572–577.
3. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. — 2014. — Vol. 19. — P. 27–32.
4. Rozance P.J., Hay W.W. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes // *Neonatology*. — 2006. — Vol. 90. — P. 74–86.
5. Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Павловец М.В. Особенности адаптации новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа и избыточной массой тела // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 352–360.
6. Metzger M.A., Schushan-Eisen I., Lubin D. et al. Delivery room breastfeeding for prevention of hypoglycaemia in infants of diabetic mothers // *Fetal Pediatr. Pathol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 23–28.
7. Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патология плаценты и плода при сахарном диабете // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 79–92.
8. Szabo A.J. Transferred maternal fatty acids stimulate fetal adipogenesis and lead to neonatal and adult obesity // *Med. Hypotheses*. — 2019. — Vol. 122. — P. 82–88.
9. Perichart-Perera O., Muñoz-Manrique C., Reyes-López A. et al. Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12 (7). — P. e0180874.
10. Shah R., Harding J., Brown J., McKinlay C. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Neonatology*. — 2019. — Vol. 115 (2). — P. 116–126.
11. Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии / Г.А. Шишко, В.В. Курек, Т.В. Гнедько и др. // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28.01.2011 № 81. — Минск, 2011. — 116 с.
12. The Global Health network [electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 10.02.2021).
13. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 216 с.
14. Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. и др. Неонатальные гипогликемии у детей с факторами риска // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2021. — № 4. — P. 80–84.
15. Yamamoto J.M., Corcoy R., Donovan L.E. et al. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in Type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPT trial // *Diabet. Med.* — 2019. — Vol. 36 (8). — P. 1046–1053.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

РОССИЙСКАЯ ВАКЦИНА "СПУТНИК V" ЭФФЕКТИВНА НА 91,6%



Авторитетный международный медицинский журнал *The Lancet* опубликовал статью, в которой говорится, что российская вакцина от коронавируса "Спутник V" показала эффективность в 91,6% против симптоматичного течения коронавирусной болезни.

Согласно информации журнала, эффективность препарата после первой прививки составила 73,1%, а после второй дозы — 91,6%. Вторая вакцинация проводится спустя 21 день после первого введения препарата.

Исследования показали, что у 98% привитых выработались антитела, а клеточный иммунный ответ сформировался у 100% добровольцев.

В третьей фазе испытаний приняли участие 21 977 добровольцев, 16 501 из которых были назначены в группу вакцины, 5 476 — в группу плацебо.

Источник: MIGnews.com

УДК 611.981

А.И. ФЕДОРЕНКО^{1,3}, Р.Г. ЕСИН^{1,2}¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский (Приволжский) Федеральный университет Минобрнауки РФ, г. Казань³Клиника «9 месяцев», г. Казань

Роль алекситимии в клинической картине хронической неспецифической тазовой боли у женщин

Контактная информация:**Есин Радий Германович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии**Адрес:** 420043, г. Казань, ул. Чехова, д. 1а, **тел.:** +7 (843) 233–30–82, **e-mail:** radyesin@mail.ru

Цель исследования — оценить влияние алекситимии на тяжесть клинических проявлений хронической неспецифической тазовой боли (ХНТБ) у женщин.

Материал и методы. В исследование были включены 138 женщин с ХНТБ. Всем пациенткам проводился неврологический осмотр, оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценка уровня алекситимии по русскоязычному варианту 20-пунктной Торонтской шкале алекситимии (TAS). Фармакотерапия ХНТБ включала последовательное назначение: ацеклофенак 100 мг 2 раза/сут. 7 дней, толперизон 150 мг 3 раза/сут. 2 недели, эсциталопрам 5 мг 1 раз/сут. 2 месяца.

Результаты. Пациентки были разделены на 2 группы: группа А (n = 101) — без алекситимии, группа В (n = 37) — с алекситимией (средний балл по TAS = 74 [65; 85]). Установлена положительная корреляция уровня алекситимии с интенсивностью боли по ВАШ у пациенток группы В. По эффективности фармакотерапии пациенток группы А разделили на 3 подгруппы: А1, А2, А3. В подгруппе А1 снилась интенсивность боли до 30 [20; 40] мм (p = 0,0032) после приема ацеклофенака. В подгруппе А2 боль снизилась до 30 [10; 40] мм (p = 0,0042) после приема толперизона. В подгруппе А3 произошло снижение боли до 0 [0; 5] мм (p = 0,012) после приема эсциталопрама. У пациенток группы В не отмечен эффект фармакотерапии. После завершения фармакотерапии пациенткам рекомендована кинезитерапия, после которой у пациенток группы В произошло снижение боли до 40 [30; 45] мм (p = 0,00021) и снижение уровня алекситимии до 50 [45; 60] баллов (p = 0,0023).

Выводы. Пациентки с ХНТБ низко чувствительны к традиционной фармакотерапии боли, включающей препараты периферического и центрального действия. Позитивный эффект имеет кинезитерапия, включающая упражнения на растяжение и релаксацию скелетных мышц.

Ключевые слова: неспецифическая тазовая боль, тазовая боль, алекситимия.

(Для цитирования: Федоренко А.И., Есин Р.Г. Роль алекситимии в клинической картине хронической неспецифической тазовой боли у женщин. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 100–103)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-100-103

A.I. FEDORENKO^{1,3}, R.G. ESIN^{1,2}¹KSMA — Branch Campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Kazan (Volga region) Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Kazan³«9 mesyatsev» Clinic, Kazan

The role of alexithymia in the clinical picture of chronic nonspecific pelvic pain in women

Contact details:**Esin R.G.** — MD, Professor, Professor of the Department of Neurology**Address:** 1A Chekhov St., Kazan, Russian Federation, 420043, **tel.:** +7 (843) 233–30–82, **e-mail:** radyesin@mail.ru



The purpose was to evaluate the impact of alexithymia on the severity of clinical manifestations of chronic nonspecific pelvic pain (CNPP) in women.

Material and methods. The study included 138 women with CNPP. All patients underwent a neurological examination, assessment of pain intensity using a visual analog scale (VAS), assessment of the level of alexithymia using the Russian version of the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS). Pharmacotherapy of CNPP included the following sequential prescription: aceclofenac 100 mg, 2 times a day for 7 days, tolperisone 150 mg, 3 times a day for 2 weeks, escitalopram 5 mg, once a day for 2 months.

Results. The patients were divided into 2 groups: group A ($n = 101$) — without alexithymia, group B ($n = 37$) — with alexithymia (average TAS score = 74 [65; 85]). A positive correlation was established between the level of alexithymia and the intensity of pain according to the VAS in patients of group B. According to the effectiveness of pharmacotherapy, patients of group A were divided into 3 subgroups A1, A2, A3. In subgroup A1, the intensity of pain decreased to 30 [20; 40] mm ($p = 0.0032$) after taking aceclofenac. In subgroup A2, pain decreased to 30 [10; 40] mm ($p = 0.0042$) after taking tolperisone. In the A3 subgroup, pain decreased 0 [0; 5] mm ($p = 0.012$) after taking escitalopram. In patients of group B, no effect of pharmacotherapy was noted. After the completion of pharmacotherapy, the patients were recommended kinesitherapy, after which the patients of group B experienced a decrease in pain to 40 [30; 45] mm ($p = 0.00021$), and a decrease in the level of alexithymia to 50 [45; 60] points ($p = 0.0023$).

Conclusion. Patients with CNPP are low sensitive to traditional pharmacotherapy of pain, including drugs of peripheral and central action. Kinesitherapy has a positive effect, including stretching exercises and relaxation of skeletal muscles.

Key words: nonspecific pelvic pain, pelvic pain, alexithymia.

(For citation: Fedorenko A.I., Esin R.G. The role of alexithymia in the clinical picture of chronic nonspecific pelvic pain in women. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 100–103)

Хроническая боль является одной из основных медицинских и социальных проблем общества, от которой страдают около 37% людей в развитых странах [1] и каждый пятый взрослый житель в Европе и Америке [2].

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или напоминаящее его» [3]. Последствиями хронической боли являются снижение повседневной активности, депрессия, тревога, а также значительное снижение качества жизни. Одним из факторов, способствующих более тяжелому течению болевого синдрома, является алекситимия [4–6].

Термин «алекситимия» ввел в 1973 г. психотерапевт Peter Sifneos для характеристики пациентов с трудностью идентификации или описания своих собственных эмоций, распознаванием эмоциональных состояний у других или невозможностью различать эмоции и телесные ощущения [7].

Целью исследования явилась оценка влияния алекситимии на тяжесть клинических проявлений хронической неспецифической тазовой боли (ХНТБ) у женщин.

Материал и методы

В исследование включено 138 женщин, страдающих ХНТБ [8] в возрасте $37,15 \pm 11,9$ лет. Критерием включения являлось наличие неспецифической тазовой боли длительностью более 3 месяцев. Критериями исключения из исследования являлись: наличие подтвержденной клинически актуальной гинекологической патологии (эндометриоз, спайки, аденомиоз), наличие нейропатической боли, возраст младше 18 лет, любое злокачественное онкологическое заболевание в анамнезе или в настоящее время, тяжелая сопутствующая соматическая патология, существенный языковой барьер в общении. Каждая пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Казан-

ской государственной медицинской академии (протокол № 5/11 от 1.11.2017).

Для исключения патологии центральной и периферической нервной системы проводился неврологический осмотр. Для диагностики алекситимии использован русскоязычный вариант 20-пунктной Торонтской шкалы алекситимии (TAS) [9], который включает вопросы по трем доменам, отражающим основные компоненты алекситимии: трудность идентификации чувств (пункты 1, 3, 6, 7, 9, 13, 14), трудности с описанием чувств другим людям (пункты 2, 4, 11, 12, 17), внешнеориентированный тип мышления (пункты 5, 8, 10, 15, 16, 18, 19, 20). Пациент может набрать 20–100 баллов. Результаты интерпретируют следующим образом: менее 50 баллов — отсутствие алекситимии, 51–60 баллов — пограничная область, 61 балл и выше — наличие алекситимии. Интенсивность тазовой боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного пакета STATISTICA 12.0. Проверку на нормальность распределения признака осуществлялась с помощью W-теста Шапиро — Уилка. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет медианы и квартилей ($Me [Q1-Q3]$) для ненормально и несимметрично распределенных параметров с указанием 95% доверительного интервала. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по T-критерию Вилкоксона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался 0,05. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовался поиск коэффициента Спирмена [10].

Результаты

Из 138 пациенток, соответствовавшим критериям включения, у 37 (26,8%) была выявлена алекситимия, средний балл по TAS = 74 [65; 85]. Пациентки

без алекситимии составили группу А, пациентки с алекситимией — группу В. Исходный уровень тазовой боли по ВАШ у пациенток группы А — 60 [50; 80] мм, у пациенток группы В — 70 [60; 90] мм. Выявлена положительная корреляция уровня алекситимии с интенсивностью боли у пациенток группы В (рис. 1).

Фармакотерапия ХНТБ в обеих группах включала: 1 этап — воздействие на периферические механизмы боли (ацеклофенак 100 мг 2 раза/сут. 7 дней); 2 этап — воздействие на центральные (преимущественно спинальные) механизмы боли — толперизон 150 мг 3 раза/сут. 14 дней; 3 этап — активация антиноцицептивной системы — эсциталопрам 5 мг 1 раз/сут. 2 месяца. После завершения фармакотерапии всем пациенткам была рекомендована кинезитерапия, которая включала стретчинг мышц, содержащих миогенные триггерные зоны (большой ягодичных мышцы, квадратной мышцы поясницы, гребешковой и приводящих мышц бедра), крестцово-остистой связки и аутомобилизацию крестцово-подвздошного сустава. Растяжение производилось до порога боли. Каждое упражнение выполнялось в течение 60 с, по 2 повторения на левую и правую стороны два раза в день.

По эффективности фармакотерапии пациенток группы А разделили на подгруппы А1, А2, А3. Подгруппа А1 имела высокую эффективность от ацеклофенака — снижение интенсивности боли до 30 [20; 40] мм ($p = 0,0032$). Пациентки подгруппы А2 имели признаки центральной сенситизации, после лечения толперизоном боль снизилась до 30 [10; 40] мм ($p = 0,0042$). Пациенткам подгруппы А3 для полного купирования потребовалось лечение эсциталопрамом, после чего боль снизилась до 0

[0; 5] мм по ВАШ ($p = 0,012$). Пациентки группы В не имели клинически значимого эффекта от проведенной фармакотерапии, а также значимой динамики баллов по TAS — 65 [60; 70] баллов.

Всем пациенткам обеих групп было рекомендовано выполнения кинезитерапии. Спустя 1 месяц выполнения у пациенток группы В произошло статистически значимое снижение боли, уровень которой составил 40 [30; 45] мм по ВАШ ($p = 0,00021$), также статистически значимо снизился уровень алекситимии по TAS до 50 [45; 60] баллов ($p = 0,0023$). Динамика боли по ВАШ на каждом этапе терапии представлена в табл. 1.

Обсуждение

Алекситимия является одним из факторов, способных вызывать или усугублять психосоматические проблемы [11], тем самым оказывая влияние на течение заболеваний и значительно снижать качество жизни. Современные данные показывают, что пациенты с алекситимией гиперчувствительны как к внутренним соматическим, так и к внешним ноцицептивным стимулам, однако вербализация отличия одного вида боли от другого для них является весьма затруднительной. Алекситимия может быть первичной, являющейся конституционной особенностью личности, или вторичной, являющейся следствием различных расстройств (поражения ЦНС, тревоги и депрессии, некоторых хронических заболеваний и др.) [12]. По данным литературы, распространенность алекситимии среди населения в целом варьирует в пределах 10–13% [13]. Алекситимия среди пациенток с ХНТБ выявлена у 26,8%, что сопоставимо с частотой алекситимии у пациентов с неспецифической болью в шее и спине — 31,4% [4].

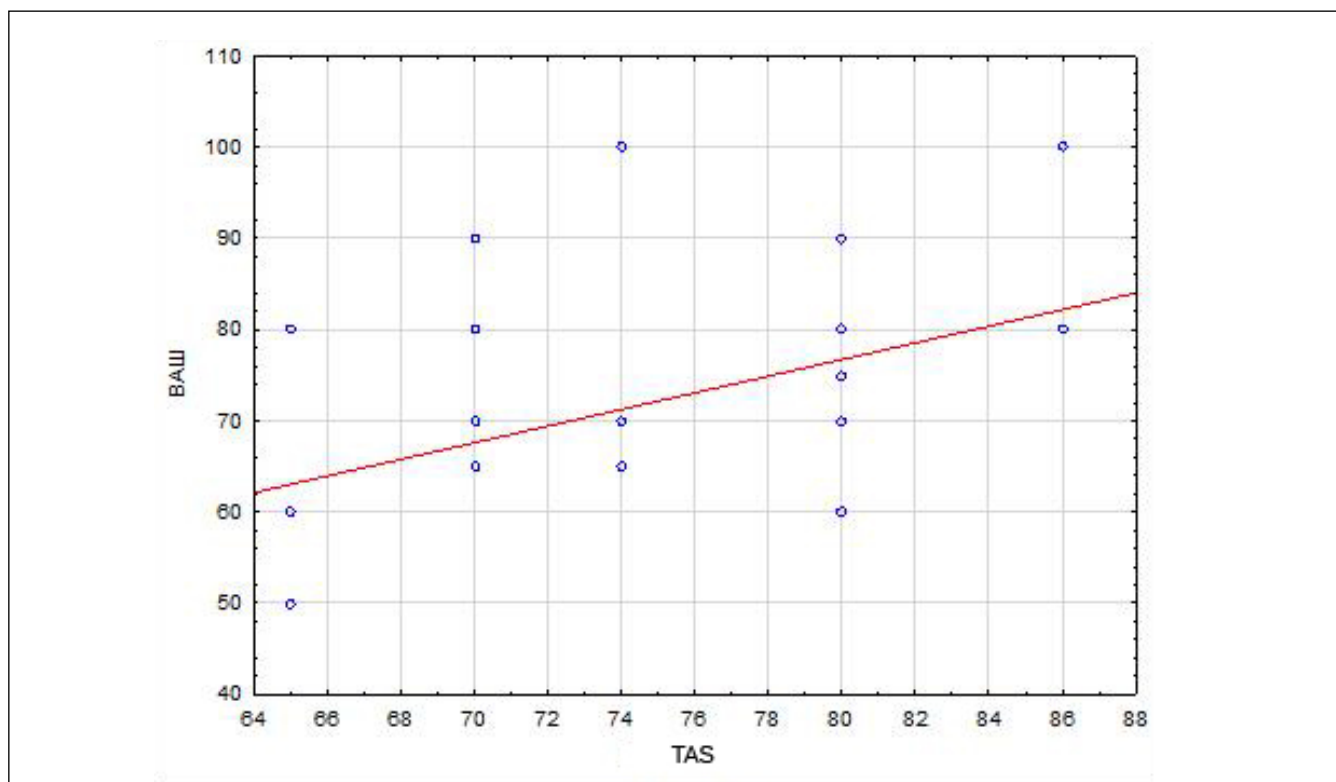


Рисунок 1. Корреляция показателей TAS и ВАШ у пациенток группы В. ВАШ — баллы по визуальной аналоговой шкале. Алекситимия — баллы по Торонтской шкале алекситимии (TAS)
Figure 1. Correlation between TAS and VAS indices in the patients of group B. VAS — scores of visual analogous scale. TAS — scores of Toronto Alexithymia scale

Таблица 1. Динамика показателя боли (в мм) на фоне терапии
Table 1. Dynamics of pain indicator (n mm) during therapy

	Уровень боли по ВАШ			
	подгруппа A1	подгруппа A2	подгруппа A3	группа B
	n = 33	n = 40	n = 28	n = 37
До лечения	60 [50; 80] мм			70 [60; 90] мм
После 1-го этапа лечения	30 [20; 40] (p = 0,0032)	50 [40; 60]	35 [20; 45]	60 [55; 80]
После 2-го этапа лечения	0 [0; 10] (p = 0,00036)	30 [10; 40] (p = 0,0042)	20 [15; 20]	60 [55; 75]
После 3-го этапа лечения	0 [0; 10] (p = 0,00036)	0 [0; 5] (p = 0,00042)	0 [0; 5] (p = 0,00012)	60 [55; 70]

Примечание: p — статистическая значимость различий между исходным уровнем боли и уровнем боли после каждого этапа фармакотерапии по сравнению с предыдущим этапом.

Note: p — statistical significance of differences between the initial degree of pain and the degree of pain after each stage of pharmacotherapy compared to the previous stage.

Различия в частоте алекситимии в общей популяции с частотой алекситимии у пациенток с ХНТБ подтверждают данные о том, что наличие соматических заболеваний, в том числе болевых синдромов, могут способствовать развитию алекситимии [14]. Фармакотерапия, направленная на уменьшение болевого синдрома у алекситимичных пациенток не оказала существенного влияния как на уровень боли, так и на уровень алекситимии, что может быть связано с невозможностью дифференциации первичной и вторичной алекситимии у этих пациенток. В современной литературе на сегодняшний день также отсутствуют конкретные протоколы лечения алекситимии, демонстрирующие хорошую эффективность.

Выводы

1. Алекситимия встречается у 26,8% пациенток ХНТБ, что значительно затрудняет вербальную диагностику боли и должно учитываться практикующими врачами.

2. Пациентки с ХНТБ и алекситимией не «чувствительны» к стандартной терапии хронической скелетно-мышечной боли, включающей НПВС, миорелаксант и антидепрессант.

3. Эффективность кинезитерапии, возможно вследствие активации эндогенных спинальных и супраспинальных механизмов контроля боли, позволяет рекомендовать ее для лечения пациентов с алекситимией и хронической неспецифической болью.

Федоренко А.И.

<https://orcid.org/0000-0002-7860-6059>

Есин Р.Г.

<https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>

Литература

1. Яхно Н.Н. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин // Вестник РАМН. — 2012. — Т. 67, № 9. — С. 54–58. DOI: 10.15690/vramn.v67i9.407

2. Eriksen J. Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: An epidemiological study based on Danish National Health Surveys / J. Eriksen, P. Sjøgren, O. Ekholm, N.K. Rasmussen // European Journal of Pain. — 2004. — Vol. 8 (6). — P. 517–523. DOI: 10.1016/j.ejpain.2003.12.001

3. IASP Terminology. PAIN TERMS. Available at: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>

4. Есин Р.Г. Алекситимия при острой и хронической неспецифической боли в шее и спине / Р.Г. Есин, Е.А. Горобец, И.Х. Хайруллин, О.Р. Есин и др. // Неврологический вестник. — 2018. — № 4. — С. 31–34. DOI: 10.17816/nb14138

5. Aaron R.V. Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis / R.V. Aaron, E.A. Fisher, R. de la Vega, M.A. Lumley et al. // Pain. — 2019. — Vol. 160 (5). — P. 994–1006.

6. Morie K.P. Alexithymia and pain experience among patients using methadone-maintenance therapy. Drug and Alcohol Dependence / K.P. Morie, M.N. Potenza, M. Beitel, L.M. Oberleitner et al. // Elsevier B.V. — 2021. — Vol. 218. — P. 108387.

7. Sifneos P.E. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients / P. E. Sifneos // Psychosom. — 1973. — Vol. 22. — P. 255–262.

8. Есин Р.Г. Хроническая неспецифическая тазовая боль у женщин: мультидисциплинарная проблема (обзор) / Р.Г. Есин, А.И. Федоренко, Е.А. Горобец // Медицинский альманах. — 2017. — № 5 (50). — С. 97–101.

9. Старостина Е.Г. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных / Е.Г. Старостина, Г.Д. Тэйлор, Л.К. Квилти, А.Е. Бобров и др. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010. — Vol. 20 (4). — P. 31–38.

10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

11. Ничипоренко Н.П. Система стабилизации личности как фактор этиологии психосоматического процесса и совладания с болезнью // Практическая медицина. — 2015. — № 5 (90). — С. 46–50.

12. Messina A., Towards a classification of alexithymia: Primary, secondary and organic / A. Messina, J.N. Beadle, S. Paradiso // J Psychopathol. — 2014. — Vol. 20 (1). — P. 38–49.

13. Ogłodek E.A. Sense of alexithymia in patients with anxiety disorders comorbid with recurrent urticarial / E.A. Ogłodek, A.M. Szota, M.J. Just, A. Araszkievicz et al. // Neuropsychiatric disease and treatment. — 2016. — Vol. 12. — P. 995–1004.

14. Есин Р.Г. Алекситимия — основные направления изучения / Р.Г. Есин, Е.А. Горобец, К.Р. Галиуллин, О.Р. Есин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — № 114 (12). — С. 148–151.

УДК 616.832-005.2

Р.Х. ЗУЛКАРНЕЕВ, Т.Р. БИКТАШЕВ, А.С. РАХИМКУЛОВ, Ю.Ф. САФИНА, Ш.Р. ЗУЛКАРНЕЕВ

Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

Функциональная оценка эндотелиальной дисфункции с помощью модифицированной пробы на основе постокклюзионной реактивной гиперемии

Контактная информация:

Зулкарнеев Рустэм Халитович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3, **тел.:** +7 (347) 246-53-97, **e-mail:** zurustem@mail.ru

Цель исследования — разработать модификацию функциональной пробы для оценки сосудистой реактивности с применением постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ), пригодную для диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД) в условиях клинической практики.

Материал и методы. Предложена модификация пробы с ПОРГ: 1) для оценки локального кровотока предлагается доступный и простой в использовании метод локальной термометрии с помощью повсеместно применяемого бесконтактного инфракрасного термометра; 2) также предлагается стандартизация процесса охлаждения тканей исследуемого пальца конечности во время полной сосудистой окклюзии путем его погружения в охлажденную до заданной температуры водную среду.

Результаты. Установлен предварительный критерий диагностики ЭД — локальная температура пальца исследуемой руки $t < 32,0$ °C в момент времени 90 с после прекращения сосудистой окклюзии, с оптимальным соотношением чувствительности — 75% и специфичности — 96%.

Ключевые слова: постокклюзионная реактивная гиперемия, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, внебольничная пневмония.

(Для цитирования: Зулкарнеев Р.Х., Бикташев Т.Р., Рахимкулов А.С., Сафина Ю.Ф., Зулкарнеев Ш.Р. Функциональная оценка эндотелиальной дисфункции с помощью модифицированной пробы на основе постокклюзионной реактивной гиперемии. Практическая медицина. 2022.Т. 20, № 1, С. 104–109)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-104-109

R.KH. ZULKARNEEV, T.R. BIKTASHEV, A.S. RAKHIMKULOV, YU.F. SAFINA, SH.R. ZULKARNEEV

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa

Functional assessment of endothelial dysfunction using a modified test based on post-occlusion reactive hyperemia

Contact details:

Zulkarneev R.Kh. — MD, Professor of the Department of Internal Diseases

Address: 3 Lesnoyproezd St., Ufa, Russian Federation, 450071, **tel.:** +7 (347) 246-53-97, **e-mail:** zurustem@mail.ru

The purpose — to develop a modification of the functional test for assessing vascular reactivity using post-occlusive reactive hyperemia (PORH). The test should be suitable for diagnosing endothelial dysfunction (ED) in clinical practice.

Material and methods. A modification of the test is proposed: 1) a local thermometry by commonly used non-contact infrared thermometer is proposed to assess local blood flow, 2) standardization of cooling the examined finger tissues during complete vascular occlusion is also proposed by immersing it in an aqueous medium cooled to a given temperature.

Results. A preliminary criterion for the ED diagnosis was established. If the local temperature of the examined hand finger is < 32.0 °C at the time point 90 sec after the end of arterial occlusion then it is as sign of ED (sensitivity — 75%, specificity — 96%).

Key words: post-occlusive reactive hyperemia, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, community-acquired pneumonia.

(For citation: Zulkarneev R.Kh., Biktashev T.R., Rakhimkulov A.S., Safina Yu.F., Zulkarneev Sh.R. Functional assessment of endothelial dysfunction using a modified test based on post-occlusion reactive hyperemia. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 104–109.)

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — ключевое звено патогенеза множества тяжелых заболеваний и состояний, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. В клинической практике ЭД ассоциируется прежде всего с различными нарушениями микроциркуляции, приводящими к нарушению клеточного обмена веществ [2]. Однако в настоящее время возможности практикующего врача в диагностике ЭД весьма ограничены.

ЭД проявляется как системное нарушение в коронарных артериях и в периферических [3]. Учитывая этот факт, для функциональной диагностики ЭД были разработаны неинвазивные методы на основе оценки «кровооток-опосредованного расширения» (англ. Flow Mediated Dilatation — FMD). Наибольшее распространение получили функциональные пробы на основе постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ). ПОРГ — физиологический феномен временного компенсаторного усиления кровотока в тканях, возникающий по окончании периода кратковременного полного прекращения кровотока, впервые описанный немецким патологом Юлиусом Конхаймом в 1872 г. [4]. Методика ПОРГ фактически соответствует методике ишемического прекодиционирования, но используется не с терапевтической, а с диагностической целью.

В 1994 г. Celermajer D. et al. предложили метод диагностики ЭД [5] на основе УЗИ-оценки дилатационной реакции плечевой артерии в ответ на ее полную 5-минутную окклюзию. Полагают, что эта реакция обусловлена как продукцией NO в ишемизированных тканях [5, 6], так и другими сосудорасширяющими факторами [7]. Установлено, что степень ЭД, оцениваемая по реактивности периферического артериального кровотока, хорошо коррелирует с ЭД коронарных артерий [8]. Кроме УЗИ, в качестве альтернативных методов оценки кровотока для функциональной пробы на основе ПОРГ

используют лазерную доплеровскую флоуметрию, а также сфигмоманометрические, фото- и электроплетизмографические методы исследования [9–12].

Тем не менее, несмотря на доступность данных методик, в частности Celermajer D. [5], их применение в клинике является технически сложным и трудно поддается стандартизации [13].

В этих условиях при проведении функциональной сосудистой пробы с ПОРГ весьма перспективным представляется применение дистанционного цифрового температурного мониторинга для оценки локального кровотока [14–16]. Однако в данных исследованиях применялись весьма дорогостоящие матричные тепловизионные телекамеры, что также препятствует их практическому использованию.

Цель исследования — разработать модификацию функциональной пробы оценки сосудистой реактивности на основе ПОРГ, пригодную для диагностики эндотелиальной дисфункции в условиях клинической практики.

Использование цифрового температурного мониторинга для оценки ПОРГ опирается на данные математического моделирования термодинамики тканей пальца во время функциональной пробы [17, 18]. Согласно модели, динамика локальной температуры конечности дистальнее места временной сосудистой окклюзии имеет закономерный характер (рис. 1). С началом полной сосудистой окклюзии прекращается транспорт тепла из «теплового ядра» организма к периферическим тканям и начинается охлаждение конечности от исходной температуры $t_{исх}$ до температуры окружающей среды $t_{оккл.}$ с определенной скоростью, зависящей от разницы температур, массы и теплоемкости тканей, площади контакта с окружающей средой. В момент прекращения сосудистой окклюзии восстанавливается кровоток и возобновляется транспорт тепловой

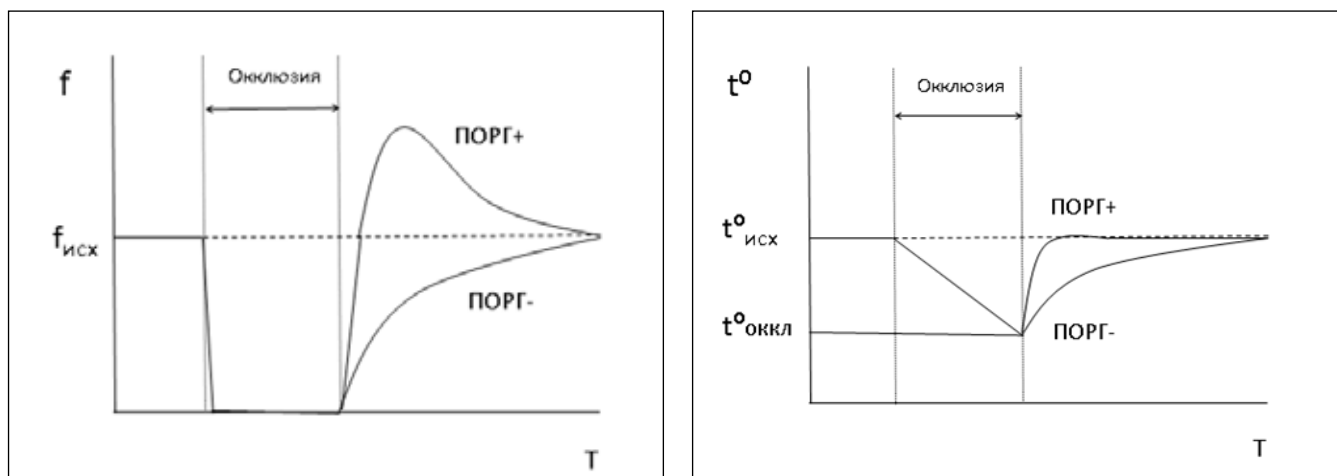


Рисунок 1. Модельная динамика кровотока (А) и локальной температуры (Б) дистальных тканей конечности в ходе функциональной пробы на основе ПОРГ на основе результатов [17, 18]

Figure 1. Model dynamics of the blood flow (А) and local temperature (Б) of the distal tissues of an extremity during a functional test based on post-occlusive reactive hyperemia by the results of [17, 18]

энергии из «теплового ядра» организма в ткани конечности. Локальная температура тканей конечности вновь восстанавливается до температуры тела $t_{\text{иск}}$. Скорость нагрева тканей определяется объемно-скоростными характеристиками артериального кровотока. При этом влияние таких факторов, как индивидуальный размер пальца и его термофизические показатели, весьма мало. На скорость нагрева тканей основное влияние оказывает феномен ПОРГ — физиологическое временное усиление кровотока в ишемизированных тканях сразу после его восстановления (рис. 1Б). Нагрев тканей происходит быстрее при нормальной сосудистой реактивности и постокклюзионной гиперемии (ПОРГ+), и, соответственно, скорость нагрева тканей существенно ниже при сниженной сосудистой реактивности, что проявляется ослабленной или даже отсутствующей постокклюзионной гиперемией (ПОРГ-). По данным моделирования, при нормальной выраженности ПОРГ время восстановления локальной температуры пальца не превышает 180 с. Таким образом, динамика восстановления температуры дистальных тканей после сосудистой окклюзии отражает сосудистую реактивность и, соответственно, степень ЭД.

Для повышения точности и одновременно упрощения практического применения нами предложена модификация пробы с ПОРГ по двум базовым направлениям:

для оценки локального кровотока предлагается доступный и простой в использовании метод локальной термометрии с помощью повсеместно применяемого бесконтактного инфракрасного термометра;

также предлагается стандартизация процесса охлаждения тканей исследуемого пальца конечности во время полной сосудистой окклюзии путем его погружения в охлажденную до заданной температуры водную среду.

В данном исследовании использовался сертифицированный медицинский термометр В. Well WF 4000, погрешность измерения $\pm 0,2$ °С, разрешение 0,1 °С. Измерение локальной температуры кожи дистальной фаланги III пальца исследуемой верхней конечности с ладонной сторо-

ны производилось с дистанции 5 мм. Центральная температура тела измерялась согласно инструкции к прибору в области лба обследуемого с дистанции 50 мм.

Материал и методы

Протокол модифицированной функциональной пробы с ПОРГ (рис. 2) включал следующую последовательность действий: 1) после тепловой адаптации в течение 20 мин в помещении с температурой воздуха 22–24 °С производилась исходная локальная термометрия дистальной фаланги III пальца правой руки; 2) накладывалась манжета тонометра на плечо правой руки в стандартном положении; 3) нагнетался воздух в манжету до уровня +20 мм рт. ст. выше систолического АД; 4) III палец правой руки обследуемого погружался на 120 с в воду с температурой + 10 °С, причем для стабилизации теплового режима охлажденная вода в объеме 200 мл находилась в термостакане; 5) через 120 с от начала окклюзии производилась быстрая декомпрессия манжеты выпуском воздуха через клапан сфигмоманометра; 6) охлаждаемый палец руки обследуемого немедленно извлекался из воды, и его поверхность быстро осушалась ватным тампоном; 7) производилось динамическое измерение локальной температуры III пальца кисти каждые 15 с в течение 180 с.

Общая продолжительность пробы составляла 300 с, в том числе фаза сосудистой окклюзии и стандартизированной гипотермии — 120 с, фаза ПОРГ — 180 с. За нулевую точку отсчета ПОРГ принимался момент декомпрессии манжеты сфигмоманометра.

Для оценки диагностических возможностей модифицированной пробы ПОРГ проведено сравнительное исследование контрольной группы 24 здоровых лиц (КГ) и 18 пациентов с ЭД, в качестве которых были включены пациенты с метаболическим синдромом (МС), госпитализированные по поводу внебольничной пневмонии (ВП). Оба состояния, МС [19, 20] и ВП [21, 22], связаны с развитием выраженной ЭД. Обследование проводилось в острую фазу ВП на 2–3 день лечения после стабилизации клинического состояния при условии нормальной температуры тела. Диагностика МС проводилась по критериям [23]. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Башкирского государственного медицинского университета.

Статистический анализ

Использовались методы непараметрического статистического анализа с помощью пакета GNUSPSS. Описательная статистика приведена в непараметрическом представлении «медиана и интерквартильный размах» Me (Q1; Q3). Сравнение двух независимых групп по качественным признакам производили с помощью теста χ^2 , по количественным признакам — с помощью теста Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика групп приведена в табл. 1. У пациентов группы ЭД были достоверно выше индекс ВМІ, окружность живота, гликемия натощак, систолическое АД, уровень ЛПВП был существенно ниже.

Величины локальной температуры III пальца кисти, вовлеченной в исследование верхней конечности, в группах не отличались как в исходном со-

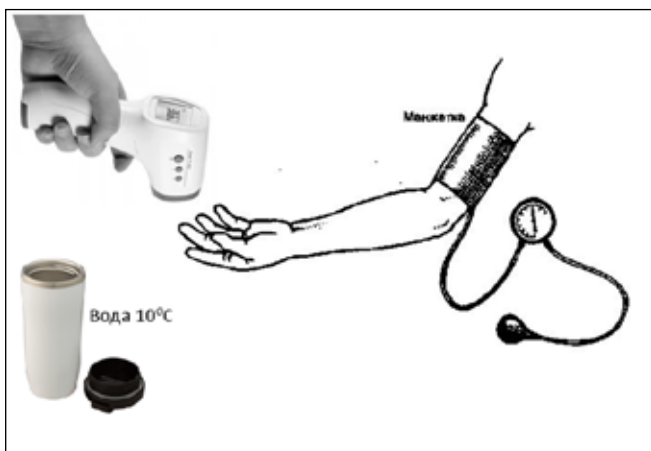


Рисунок 2. Оборудование для проведения модифицированной функциональной пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПОРГ)

Figure 2. Equipment for modified functional test based on the post-occlusive reactive hyperemia (PORH)

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели в группах КГ и ЭД
Table 1. Clinical and functional indices in control and experimental groups

	КГ	ЭД	p
Пол, м/ж	12/12	22/18	0,21
Возраст, лет	31 (21; 39)	54 (46; 57)	0,02
ВМІ, кг/м ²	23,4 (21,6; 26,0)	31,6 (27,4; 34,5)	0,03
ЧД/мин	16 (15; 17)	19 (18; 21)	0,17
SpO ₂ , %	96 (94; 98)	94 (93; 95)	0,31
ЧСС/мин	65 (63; 70)	97 (81; 106)	0,02
T _{тела} °С при поступлении	36,6 (36,3; 36,7)	37,6 (37,2; 38,0)	0,34
САД, мм рт. ст.	118 (106; 130)	134 (120; 144)	0,04
ДАД, мм рт. ст.	72 (68; 80)	82 (80; 92)	0,09
Окружность живота — муж., см	89 (83; 92)	104 (96; 112)	0,03
Окружность живота — жен., см	86 (81; 89)	101 (96; 105)	0,02
Гликемия натощак, ммоль/л	4,5 (4,1; 5,1)	6,8 (5,3; 8,1)	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,9 (1,7; 2,2)	1,3 (1,1; 1,6)	0,04
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,1; 12,1)	1,7 (1,0; 2,3)	0,25

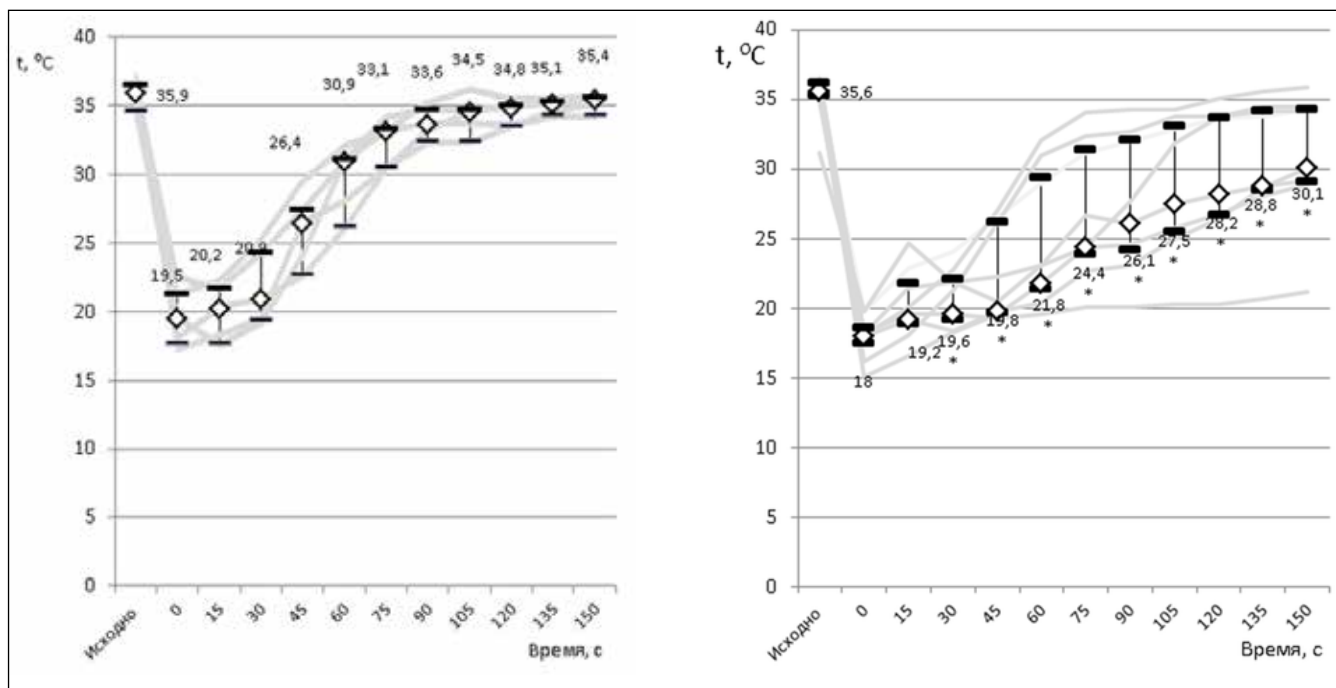


Рисунок 3. Динамика локальной температуры III пальца верхней конечности в ходе модифицированной пробы с ПОРГ в группах КГ (А) и ЭД (Б). Примечание: ◇ — медиана (Me) и интерквартильный размах, * — p < 0,05 в сравнении с КГ

Figure 3. Dynamics of the local temperature of the III finger during the modified functional test based on the post-occlusive reactive hyperemia (PORH) in control (A) and experimental groups (B). Note: ◇ — median (Me) and interquartile range, * — p < 0.05 compared to the control group

стоянии, так и в первые 30 с после восстановления локального кровотока (рис. 3). В последующем периоде 45–120 с после восстановления локального кровотока медиана локальной температуры в группе ЭД была существенно ниже, чем в КГ.

Результаты ROC-анализа полученных данных представлены в табл. 2. Установлена оптимальная точка разделения группы ЭД от КГ, соответствующая величине локальной температуры $t < 32,0$ °C

в момент времени 90 с после восстановления локального кровотока, с оптимальным соотношением чувствительности — 75% и специфичности — 96%.

Обсуждение

Исследование посвящено совершенствованию функциональной оценки ЭД на основе оценки сосудистой реактивности. Предложенная модификация функциональной пробы с ПОРГ методически

Таблица 2. Результаты ROC-анализа значений локальной температуры в моменты времени 45–120 с от момента прекращения сосудистой окклюзии и восстановления кровотока при проведении модифицированной пробы с ПОРГ для групп КГ и ЭД

Table 2. Results of ROC-analysis of the values of the local temperature at time points 45–120 sec since the moment of vascular occlusion termination and blood flow restoration during the modified functional test with PORH for control and experimental groups

	45 с	60 с	75 с	90 с	105 с	120 с
Площадь под кривой AUC	0,804	0,771	0,879	0,900	0,879	0,758
95% ДИ AUC	0,587; 0,938	0,550; 0,918	0,676; 0,976	0,703; 0,985	0,676; 0,976	0,536; 0,910
Уровень значимости p	0,005	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,03
Точка разделения	≤ 22,3	≤ 23,1	≤ 31,9	≤ 32,0	≤ 31,9	≤ 28,2
Чувствительность, %	62,5	62,5	62,5	75	62,5	50
Специфичность, %	90	90	92	98	92	80

несложна, для ее проведения используются повсеместно применяемые стандартные диагностические приборы — бесконтактный инфракрасный термометр и сфигмоманометр. Описанная выше модифицированная проба может широко применяться в клинической практике.

Предложенные ранее методики функциональной пробы с ПОРГ с применением локальной термометрии [17, 18] имеют существенный недостаток, снижающий ее точность. Охлаждение дистальных тканей конечности происходит на открытом воздухе и существенно зависит от многих факторов — температуры окружающей среды, влажности кожи, интенсивности воздухообмена. Чтобы преодолеть данное ограничение, нами предлагается стандартизировать охлаждение тканей пальца исследуемой руки погружением его в водную среду с заданной температурой +10 °С. Эта модификация исключает зависимость процесса гипотермии тканей от температуры окружающего воздуха и иных внешних условий, что существенно повышает точность и достоверность полученных результатов.

Следует отметить, что в руководстве по эксплуатации медицинского электронного инфракрасного термометра указана точность измерения температуры тела 0,2 °С при разрешающей способности 0,1 °С. По результатам проведенного авторами пилотного исследования, при применяемой ранее термометрической методике пробы ПОРГ с охлаждением окружающим воздухом в течение 2 мин сдвиг локальной температуры незначителен и медиана температурного сдвига составляет всего -0,4 °С. При таком соотношении точности измерения и величины сдвига температуры относительная погрешность измерения будет весьма высокой и может достигать 50%. В предлагаемой модификации пробы со стандартизованным охлаждением в водной среде с температурой +10 °С сдвиг локальной температуры существенно больше с медианой -16,8 °С. В этом случае точность оценки локальной температуры существенно выше и относительная погрешность находится в пределах 2%.

В целом протокол проведения модифицированной пробы соответствовал предложенному ранее [14]. Оптимальная продолжительность сосудистой окклюзии, по нашему мнению, составляет 2 мин. Модификация пробы с использованием дополнительной гипотермии позволяет за это время достичь существенного охлаждения тканей пальца ниже

места окклюзии для последующего температурного мониторинга. В то же время рекомендуемая в [12] продолжительность окклюзии не менее 3 мин сопровождается, по нашим наблюдениям, выраженным дискомфортом у обследуемых и не всегда достижима.

Применение модифицированной пробы ПОРГ в реальной практике продемонстрировало ее информативность у больных с состояниями с высокой частотой ЭД — метаболическим синдромом и внебольничной пневмонией. Был определен диагностический критерий ЭД — значение локальной температуры дистального сегмента конечности $t < 32,0$ °С в момент времени 90 с после прекращения сосудистой окклюзии. Следует отметить, что данный критерий является предварительным и требует уточнения в более объемных исследованиях.

Выводы

Предлагаемая модифицированная функциональная проба оценки сосудистой реактивности на основе ПОРГ с применением дистанционного цифрового температурного мониторинга и дополнительной гипотермии обладает диагностической значимостью в оценке эндотелиальной дисфункции и может применяться в клинической практике.

Зулкарнеев Р.Х.

<http://orcid.org/0000-0002-9749-7070>.

Бикташев Т.Р.

<http://orcid.org/0000-0001-5814-7564>.

Рахимкулов А.С.

<http://orcid.org/0000-0003-4963-5579>.

Сафина Ю.Ф.

<http://orcid.org/0000-0002-2997-6395>.

Зулкарнеев Ш.Р.

<http://orcid.org/0000-0001-6522-8530>.

Литература

1. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2003. — Vol. 23. — P. 168–175.
2. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия // *Кардиология*. — 2015. — Т. 55, № 2. — С. 82–86.
3. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *The American journal of cardiology*. — 1995. — Vol. 75. — P. 71B–74B.
4. Cöhnheim J. *Untersuchungen ueber die Embolische Prozesse*. — Hirschwald, Berlin, 1872.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects



relates to coronary risk factors and their interaction // J Am Coll Cardiol. — 1994. — Vol. 24 (6). — P. 1468–1474.

6. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 1314–1349.

7. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri A.L. et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women // American journal of physiology. — 2011. — Vol. 301. — P. 1118–1126.

8. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation // Journal of the American College of Cardiology. — 1995. — Vol. 26. — P. 1235–1241.

9. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 4–11.

10. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 6. — С. 733–742.

11. Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 3S. — С. 4–9.

12. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 5–22.

13. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // Journal of the American College of Cardiology. — 2002. — Vol. 39. — P. 257–265.

14. Gul K.M., Ahmadi N., Wang Z. et al. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment // Vasc Med. — 2009. — Vol. 14 (2). — P. 143–148.

15. Сагайдачный А.А., Фомин А.В. Анализ временной производной температурной реакции пальцев рук на плечевую окклюзию и ее взаимосвязь с параметрами гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2017. — Т. 16, № 3. — С. 31–40.

16. Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Протопопов А.А. и др. Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 554–558.

17. Shitzer A., Stroschein L.A., Gonzalez R.R. et al. Lumped-parameter tissue temperature-blood perfusion model of a cold-stressed fingertip // Journ. of Appl. Physiol. — 1996. — Vol. 80. — P. 1829–1834.

18. Akhtar M.W., Kleis D.J., Metcalfe R.W. et al. Sensitivity of Digital Thermal Monitoring Parameters to Reactive Hyperemia // Journal of Biomechanical Engineering. — 2010. — Vol. 132. — P. 051005-1–051005-14.

19. Cersosimo E., De Fronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular disease // Diabetes Metab Res Rev. — 2006. — Vol. 22 (6). — P. 423–436.

20. Куршаков А.А., Анчикова Л.И., Сайфутдинов Р.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция на ранней стадии метаболического синдрома // Практическая медицина. — 2010. — Т. 43, № 4. — С. 125–128.

21. Бедило Н.В., Воробьева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с внебольничной пневмонией // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. — 2015. — Вып. 1. — С. 161–164.

22. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Shachkina S. et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 496–505.

23. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом // Клинические рекомендации. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. — 43 с.

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.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 616.127-005.8

**С.Д. МАЯНСКАЯ¹, А.А. ГИЛЬМАНОВ², М.М. МАНГУШЕВА¹, Г.И. АЛИАКБЕРОВА², Э.И. САФИНА²,
А.Ф. УСМАНОВА¹, Г.А. АЛЕКСЕЕВ¹, Э.Р. НУРМИЕВА¹**¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

К проблеме инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий на примере двух клинических случаев

Контактная информация:**Маянская Светлана Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

В статье обсуждается проблема инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (MINOCA), исходя из предложенных диагностических критериев данного заболевания. Ссылаясь на четвертое определение инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов, представлена настоящая классификация MINOCA. Проблема данного заболевания состоит, прежде всего, в большом разнообразии причин и патофизиологических механизмов, способствующих развитию MINOCA. Сложность данной темы еще и в том, что отсутствие обструкции по данным коронароангиографии еще не означает, что ее нет. В основе этого может быть и спазм коронарных сосудов, и межмышечные «мостики», и микроваскулярная дисфункция, и расслоение коронарных сосудов, и многое другое. Для верификации данных состояний требуется более углубленный подход к диагностике и использование целого ряда дорогостоящих методов, таких как магнитно-резонансная томография миокарда с внутривенным контрастированием, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, а также, по возможности, специфические провокационные пробы. В качестве иллюстрации к проблеме MINOCA представлены два клинических случая инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий. Первый — это инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и с зубцом «Q», а второй — без подъема сегмента ST.

Выводы. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку целевых терапевтических мер для улучшения диагностики и прогноза пациентов с MINOCA.

Ключевые слова: MINOCA, необструктивные поражения коронарных сосудов, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, диагностика, прогноз.

(Для цитирования: Маянская С.Д., Гильманов А.А., Мангушева М.М., Алиакберова Г.И., Сафина Э.И., Усманова А.Ф., Алексеев Г.А., Нурмиева Э.Р. К проблеме инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий на примере двух клинических случаев. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 110–114)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-110-114

**S.D. MAYANSKAYA¹, A.A. GILMANOV², M.M. MANGUSHEVA¹, G.I. ALIAKBEROVA², E.I. SAFINA²,
A.F. USMANOVA¹, G.A. ALEKSEYEV¹, E.R. NURMIYEVA¹**¹Kazan State Medical University, Kazan²Republican Clinical Hospital, Kazan

On the problem of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries by the example of two clinical cases

Contact details:**Mayanskaya S.D.** — MD, Professor of the Department of Hospital Therapy**Address:** 49 Butlerov St., Kazan. Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

The article discusses the problem of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) based on the proposed diagnostic criteria for this disease. Referring to the fourth definition of myocardial infarction by the European Society of Cardiology, the present classification of infarction without coronary obstruction is presented. The problem of this disease consists, first of all, in a wide variety of causes and pathophysiological mechanisms that contribute to the development of MINOCA. The complexity of this topic also lies in the fact that the absence of obstruction according to coronary angiography does not mean that it does not exist. This may be based on a spasm of the coronary vessels or intermuscular «bridges», or microvascular dysfunction, or dissection of the coronary vessels, or other conditions. Verification of these conditions requires a more in-depth approach to diagnosis and the use of a number of expensive methods, such as magnetic resonance imaging of the myocardium with intravenous contrast, multispiral computed tomography of the coronary arteries, as well as, if possible, specific provocative tests. As an illustration of the MINOCA problem, two clinical cases of myocardial infarction without obstruction of the coronary arteries are presented. The first is myocardial infarction with ST segment elevation and with the Q wave, and the second — without the ST segment elevation.

Conclusion. Further research is needed to develop targeted therapeutic interventions to improve the diagnosis and prognosis of patients with MINOCA.

Key words: MINOCA, non-obstructive coronary artery diseases, ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST-segment elevation myocardial infarction, diagnosis, prognosis.

(For citation: Mayanskaya S.D., Gilmanov A.A., Mangusheva M.M., Aliakberova G.I., Safina E.I., Usmanova A.F., Alekseyev G.A., Nurmiyeva E.R. On the problem of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries by the example of two clinical cases. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 110–114)

Инфаркт миокарда (ИМ) без обструкции коронарных артерий, или как больше принято в иностранной аббревиатуре MINOCA (от англ. Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries), представляет собой гетерогенную клиническую головоломку, на которую приходится около 5–25% всех случаев острого коронарного синдрома (ОКС), направленных на коронарную ангиографию (КАГ) [1].

Из них 11% в недавнем проспективном наблюдательном исследовании имели нормальные или почти нормальные (< 50% стенозов) коронарные артерии (КА) при ангиографии, причем у двух из трех пациентов регистрировался по данным ЭКГИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), а у одного — ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [2].

Между тем исследования, проведенные еще в 1980-х гг., показали очень высокую распространенность обструктивного атеросклероза у пациентов, перенесших КАГ в течение первых нескольких часов как трансмурального, так и нетрансмурального ИМ, с полной коронарной окклюзией, особенно в первой подгруппе [3]. Тем не менее даже в этих ранних отчетах было признано, что обструкция КА так и не была обнаружена у значительного количества пациентов с соответствующей клинической картиной ИМ. Однако в то время этих пациентов отнесли к группе с «ложноположительным» диагнозом ИМ [4].

Только в 2013 г. был введен термин «инфаркт миокарда без обструктивной болезни коронарных артерий» (англ. — MINOCA). Внедрение этой новой концепции было призвано заполнить пробел в знаниях и стимулировать открытие предполагаемых патофизиологических механизмов с целью разработки конкретных вариантов лечения [5]. В последние несколько лет концепция MINOCA дала новый импульс фундаментальным и клиническим исследованиям ОКС.

В 2016 г. международная рабочая группа впервые предложила диагностические критерии для MINOCA. Это:

1. Острый ИМ согласно четвертому универсальному определению ИМ [6].

2. Необструктивные поражения коронарных сосудов, то есть отсутствие стеноза КА $\geq 50\%$ в любой артерии, связанной с инфарктом, что включает пациентов с нормальным внешним видом КА (отсут-

ствие стеноза > 30%) или легким коронарным атеросклерозом (стеноз > 30%, но < 50%) при КАГ [6].

Отсутствие других специфических причин поражения коронарных сосудов [7].

Применяя четвертое универсальное определение ИМ, MINOCA принято делить на 3 типа [6]. Основной особенностью 1 типа является наличие атеротромбоза, вторичного по отношению к разрушению бляшки, которое включает разрыв или эрозию бляшки или кальцината [4]. Одним из них является спонтанная реканализация тромба, чему может способствовать использование современных сильнодействующих антитромботических средств. Кроме того, разрушение бляшек приводит к экспонированию субэндотелия тромбоцитам, которые после активации могут высвобождать сильнодействующие сосудосуживающие вещества, вызывая резкую и временную потерю проходимости сосудов [8]. Наконец, может произойти дистальная эмболизация тромботическим мусором [9]. Однако интракоронарная визуализация показала, что разрушение бляшек может присутствовать в любых коронарных сегментах даже с нормальным внешним видом, но никогда не наблюдается у пациентов с ангиографически нормальными КА. Отсюда важнейшая роль КАГ в диагностике данного типа MINOCA [10].

Тип 2 MINOCA определяется наличием ИМ, вторичного по отношению к дисбалансу предложения и потребности миокардом кислорода при отсутствии острого атеротромбоза и коронарных стенозов $\geq 50\%$. Таким образом, идентификация ишемического механизма имеет первостепенное значение для того, чтобы отличить MINOCA 2 типа от повреждения миокарда. MINOCA 2 типа может быть вызван как коронарными, так и некоронарными причинами. Среди коронарных причин могут быть спазм КА, коронарная микрососудистая дисфункция, спонтанное расслоение КА и/или интрамуральная гематома, коронарный тромбоз или эмболия. Некоронарным являются тяжелые тахи- или брадиаритмии, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), тяжелая анемия; длительная гипертензия или гипотензия, вплоть до развития шока, тяжелая гипоксия или дыхательная недостаточность [11].

ИМ 3 типа определяется как возникновение внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациента с симптомами ишемии миокарда, ишемическими из-

менениями ЭКГ и/или фибрилляцией желудочков непосредственно перед измерением биомаркеров или обнаружением увеличения сердечных биомаркеров, или когда ИМ выявляется при аутопсии, при отсутствии коронарных стенозов $\geq 50\%$, подтвержденных вскрытием. Сообщений о пациентах, перенесших ВСС и имевших патологический диагноз MINOCA, очень мало, но в большинстве случаев замешано злоупотребление наркотиками и запрещенными веществами [12]. Между тем необходимо отметить, что в последних рекомендациях по ведению пациентов с ИМбпST были исключены миокардит и синдром Такоубо, как несоответствующие текущим критериям определения MINOCA [7].

В качестве примеров MINOCA хотим продемонстрировать два случая из нашей клинической практики, с одной стороны — с ИМпST и формированием зубца «Q», а с другой — ИМбпST и без зубца «Q».

Пациент Р., 61 год, поступил с жалобами на впервые в жизни появившиеся в прекардиальной области боли жгучего характера, которые не купировались трехкратным приемом нитроглицерина. Боли начали беспокоить пациента еще накануне, но скорую медицинскую помощь он вызвал только на следующий день. Со слов самого пациента, за пару дней до этого он занимался тяжелой физической нагрузкой. Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью (ГБ) с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 170–180/90 мм рт. ст., по поводу чего периодически принимал каптоприл или моксонидин. Пациент без вредных привычек, но имеет отягощенную наследственность — отец пациента перенес ИМ в возрасте до 50 лет и также страдал ГБ. Аллергологический анамнез не отягощен. Женат, имеет двоих детей.

При объективном осмотре: рост 167 см, вес 87 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 31,2, телосложение гиперстеническое. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, тургор кожи не изменен, отеков нет. Температура тела на момент поступления 36,7 °С. Состояние пациента стабильно тяжелое, сознание ясное. При пальпации грудная клетка безболезненная, эластичная. При перкуссии грудной клетки определялся ясный легочный перкуторный звук. Аускультация легких — везикулярное дыхание, хрипов нет. Тип дыхания — смешанный, частота дыхательных движений (ЧДД) — 17 в минуту. При пальпации сердца верхушечный толчок опре-

делялся на уровне 5 межреберья по левой среднеключичной линии. Аускультация сердца — тоны сердца ритмичные, приглушенные, дополнительных шумов не выявлено. Пульс — 98 ударов в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД на момент поступления — 148/98 мм рт. ст. Уровень тропонина I составил 54,1 нг/мл (норма — 0,3 нг/мл). При этом на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) — 96 в минуту, при этом QS уже сформировался в III, AVF отведениях, сегмент ST на 1 мм был несколько выше изолинии, с началом формирования отрицательного зубца T. Причем по виду деформированного зубца «Q» в AVF можно было бы предположить ИМ неясной давности, но высокий уровень тропонина подтверждал диагноз острого ИМ нижней стенки ЛЖ (рис. 1). На КАГ, выполненной через 1 ч от момента поступления в стационар, все КА оказались интактными, без стенозов и неровностей контуров (рис. 2). После стабилизации состояния пациенту было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических артерий, по результатам которого выявлены признаки атеросклероза артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий (БЦА) со стенозированием просвета. По данным эхокардиографии (ЭХОКГ) в динамике исследования фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила 59–60% по Симпсону, причем зоны гипокинезии и акинезии в сердце не определялись.

Пациент был выписан через 9 дней под наблюдение кардиолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии, без ангинозных болей и со стандартной программой рекомендаций по модификации образа жизни, приему двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), статинов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Другой случай, как уже сказано, был связан с ИМ без подъема ST и без формирования зубца «Q».

Пациентка С., 69 лет, поступила в стационар с такими же жалобами, что и предыдущий пациент. Боль в грудной клетке возникла утром в день поступления и не прекращалась в течение трех часов. Пациентка ничего не предпринимала для ее купирования, просто ждала, когда пройдет. Из анамнеза заболевания известно, что два дня назад она пережила какой-то психоэмоциональный стресс. Страдает ГБ, с максимальным подъемом АД до 150–160/80 мм рт. ст., по поводу чего постоянно принимала 4 мг периндоприла. Вредных привычек нет, имеет отягощенную наследственность по ГБ со стороны матери. Аллергологический анамнез не отягощен. При объективном осмотре: рост 160 см, вес 67 кг, ИМТ = 26,7, телосложение нормальное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, тургор кожи не изменен, отеков нет. Температура тела на момент поступления 36,4 °С. Состояние стабильно тяжелое, сознание ясное. При обследовании была выявлена транспозиция внутренних органов (сердце расположено справа). При пальпации — область грудной клетки безболезненная, эластичная. При перкуссии грудной клетки определялся ясный легочный перкуторный звук, при аускультации легких — везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД — 16 в минуту. При пальпации сердца — верхушечный толчок определялся на уровне 5 межреберья справа, отступая на 1 см вправо, от среднеключичной линии. При аускультации сердца — тоны ритмичные, приглушенные, дополнительных шумов не выявлено. Пульс — 98 ударов в минуту, симме-

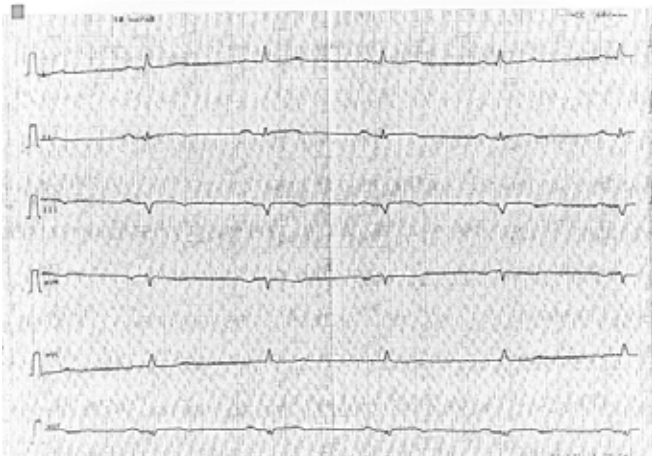


Рисунок 1. А — ЭКГ пациента Р. при поступлении, стандартные и усиленные отведения
Figure 1. A — ECG of patient R. at admission, standard and augmented leads

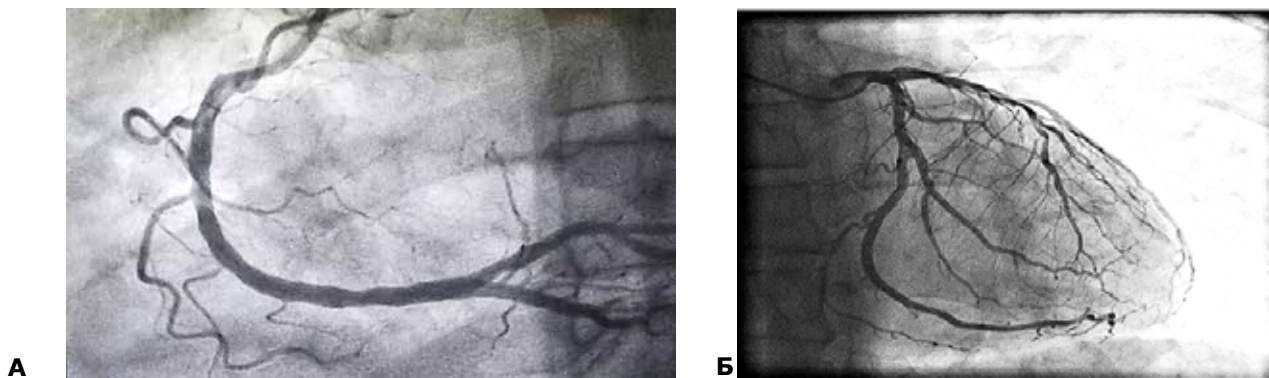


Рисунок 2. КАГ пациента Р: А — правая КА; Б — левая КА

Figure 2. Cardioangiography of patient R.: A — right coronary artery; B — left coronary artery

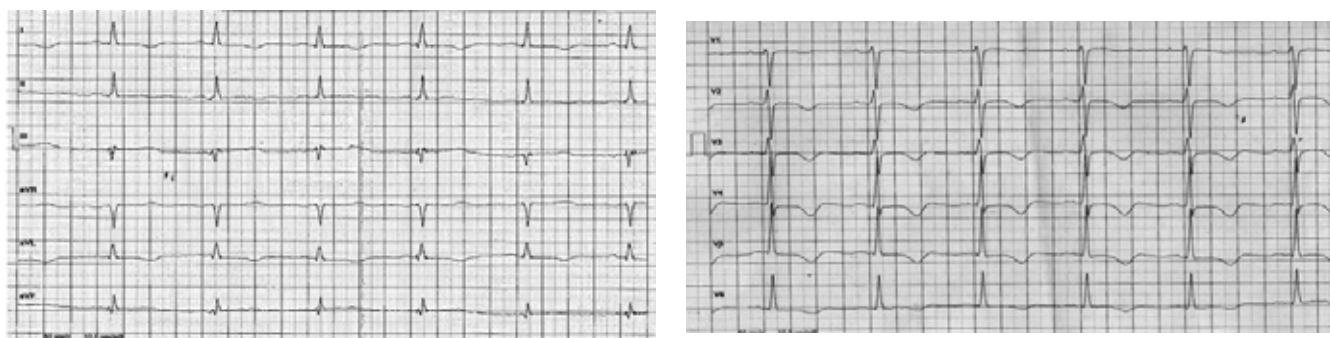


Рисунок 3. А — ЭКГ пациентки С. при поступлении

Figure 3. A — ECG of patient S. at admission

тричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД на момент поступления — 130/70 мм рт. ст., уровень тропонина I — 0,48 нг/мл (норма 0,02 нг/мл). При этом на ЭКГ регистрировались признаки нарушения коронарного кровообращения по передней и боковой стенки ЛЖ (инверсия сегмента ST и отрицательный зубец T в I, aVL, V2–V6 отведениях) (рис. 3). Однако на КАГ была выявлена лишь неровность контуров передней межжелудочковой и огибающей ветвей левой и правой КА (рис. 4). По данным ЭХОКГ, ФВ по Симпсону составила 44%, с умеренной легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии — 48 мм рт. ст.); определялись зоны акинезии по передней, перегородочной, боковой области. При УЗИ БЦА были выявлены признаки атеросклероза со стенозом внутренней сонной артерии справа на 25%. Пациентка выписалась на 6 сутки под наблюдением кардиолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии, с отсутствием ангинозных болей и со стандартной программой рекомендаций по модификации образа жизни, приему ДАТ, статинов, бета-адреноблокаторов, иАПФ.

Анализируя обоих пациентов, можно предположить, что как в первом, так и во втором случае имел место 1-й тип MINOCA, так как наблюдались все основные признаки инфаркта без обструкции в виде типичной для ИМ клиники, соответствующей ЭКГ картины, повышения тропонинов при отсутствии стенозирующей обструкции при КАГ. Об атеросклеротической сущности процесса косвенно свидетельствуют данные УЗИ периферических артерий, в соответствии с которыми были выявлены признаки атеросклероза БЦА. Необходимо также отметить, что в первом случае тромболизис не проводился, однако исключить спонтанный фибринолиз в обоих случаях не представляется возможным. Кроме того, в этих случаях также не было возможности исклю-

чить другие причины MINOCA, такие как спазм КА или коронарная микрососудистая дисфункция. Для исключения данных состояний требуются дополнительные методы исследования, которые широко обсуждаются в настоящее время в литературе. Это и магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с внутривенным контрастированием гадолинием, мультиспиральная компьютерная томография КА и специфические пробы с ацетилхолином или эргонином, для исключения коронарспазма. Однако в связи с отсутствием зарегистрированных фармакологических препаратов на территории Российской Федерации проведение провокационных тестов не представляется возможным [13].

Таким образом, в настоящее время MINOCA рассматривается в качестве рабочего диагноза, для которого сердечные тропонины и КАГ являются важными, но не единственным методом диагностики. Для детальной верификации диагноза MINOCA требуется тщательный анализ не только клинических, ЭКГ или визуальных данных ишемии, но и различных специфических лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе дорогостоящих тестов для выяснения основного механизма данного заболевания [4].

Каков прогноз MINOCA? В отличие от общепринятого мнения, появляется все больше свидетельств того, что прогноз MINOCA может быть достаточно серьезным. Так, результаты, полученные в различных исследованиях на большой выборке пациентов, показали, что при MINOCAобщая госпитальная и 12-месячная летальность составили 0,9 и 4,7% соответственно, что свидетельствует о значительном риске сердечно-сосудистой смертности, аналогичном риску при ИМ с обструкцией коронарного русла [14]. В другом исследовании почти 40% пациентов с MINOCA имели ИМnST, по сравнению с 65% пациентов с ИМ с обструкцией КА. При этом



А **Б**
Рисунок 4. КАГ пациентки С.: А — правая КА, Б — левая КА

Figure 4. Cardioangiography of patient S.: A — right coronary artery; B — left coronary artery

между группами не было различий в среднем показателе GRACE. Пациенты с MINOCA реже сообщали о типичных симптомах ИМ при поступлении, чем пациенты с ИМ с обструкцией КА. Однако именно у пациентов с MINOCA чаще наблюдалась остановка сердца и более высокий класс Killip. Причем время от момента поступления в стационар до ангиографии было больше в группе с MINOCA, что может быть связано с атипичной клинической картиной у этих пациентов и из-за этого несвоевременной диагностики [1].

Кроме того, сообщалось о нескольких клинических и ангиографических характеристиках как независимых прогностических факторах неблагоприятных исходов. Это, прежде всего, — высокий уровень С-реактивного белка, атероматоз 3 сосудов и/или левой главной КА до 50%, атипичные симптомы, элевация ST, Killip класс IV при поступлении, сахарный диабет и выявление коронарного спазма с помощью провокационного тестирования [1].

Однако стоит отметить, что многие исследования интерпретируются не совсем верно из-за трудностей верификации других состояний (например, кардиомиопатии, миокардиты, синдрома Такоцубо или тромбоэмболии легочной артерии). Следовательно, имеющиеся в настоящее время данные о прогнозе следует тщательно взвешивать.

Необходимо отметить, что интерес к MINOCA с каждым годом продолжает расти. Расширенные интракоронарные, анатомические, функциональные диагностические методы, а также провокационное тестирование и оценка коронарного резерва должны использоваться более широко, даже в том случае, когда КАГ исключает обструктивную ИБС. Эти тесты, хотя и являются дорогостоящими и не универсально доступными, помогают идентифицировать определенные патофизиологические механизмы, на которые могут быть нацелены индивидуализированные методы лечения, особенно в случае микроваскулярной дисфункции, коронареспазма или каких-либо других причин MINOCA. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на раскрытие новых механистических идей и разработку целевых терапевтических мер для достижения цели улучшения диагностики и прогноза пациентов с MINOCA.

Маянская С.Д.

<http://orcid.org/0000-0001-6701-5395>

Гильманов А.А.

<http://orcid.org/0000-0002-6510-2732>

Мангушева М.М.

<http://orcid.org/0000-0002-6425-4216>

Алиакберова Г.И.

<http://orcid.org/0000-0001-5153-3681>

Сафина Э.И.

<http://orcid.org/0000-0001-6997-0281>

Усманова АФ.

<http://orcid.org/0000-0001-8850-1843>

Алексеев Г.А.

<http://orcid.org/0000-0002-9564-505X>

Нурмиева Э.Р.

<http://orcid.org/0000-0001-6051-4044>

Литература

1. Raparelli V., Elharram M., Shimony A. et al. Clinical Research Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients // Canadian Journal of Cardiology. — 2018. — Vol. 34. — P. 468–476.
2. Sucato V., Testa G., Puglisi S. et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management // Journal of Cardiology. — 2021. — Vol. 77. — P. 444–451.
3. McCabe J.M., Armstrong E.J., Kulkarni A. et al. Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention capable centers: a report from the Activate-SF registry // Arch Intern Med. — 2012. — Vol. 172. — P. 864–871.
4. Ciliberti G., Compagnucci P., Urbinati A. et al. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): A Practical Guide for Clinicians // Curr Probl Cardiol. — 2021. — Vol. 46. — P. 1007–1061.
5. Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA) // J Intern Med. — 2013. — Vol. 273. — P. 182–185.
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction // Eur Heart J. — 2019. — Vol. 40. — P. 237–269.
7. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. — 2021. — Vol. 42 (14). — P. 1289–1367.
8. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R. et al. Mechanisms of plaque formation and rupture // Circ Res. — 2014. — Vol. 114. — P. 1852–1866.
9. Jia H., Abtahian F., Aguirre A.D. et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography // J Am Coll Cardiol. — 2013. — Vol. 62. — P. 1748–1758.
10. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S. N. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1414–1425.
11. Sandoval Y., Jaffe A.S. Type 2 myocardial infarction: JACC review topic of the week // J Am Coll Cardiol. — 2019. — Vol. 73. — P. 1846–1860.
12. Silvano A., de Noronha S.V., Sheppard M.N. Myocardial infarction with normal coronaries: an autopsy perspective // J Clin Pathol. — 2012. — Vol. 65. — P. 512–516.
13. Шилова А.С., Шерашов А.В., Першина Е.С. и др. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике // Журнал Клиницист. — 2018. — Т. 12, № 3–4. — С. 10–14.
14. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries // Circulation. — 2015. — Vol. 131. — P. 861–870.



УДК 616.61:616.441-006.2

А.Р. БОГДАНОВА

Казанский (Приволжский) Федеральный университет Минобрнауки РФ, г. Казань

Поликистозная болезнь почек с внепочечными проявлениями (клинический случай)

Контактная информация:**Богданова Алина Расыховна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, **тел.:** +7-927-246-63-94, **e-mail:** _alinochka@mail.ru

Поликистозная болезнь почек — генетически обусловленный патологический процесс, связанный с образованием и прогрессированием кист в почках и представленный двумя типами заболевания — аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, занимая заметное место в структуре причин необратимого ухудшения фильтрационной функции почек, может длительное время оставаться бессимптомной, проявляясь преимущественно артериальной гипертензией и минимальными изменениями мочи (микрогематурия). Рост почечных кист приводит к появлению гиперкреатинемии, как правило, на пятой декаде жизни пациентов. Определенное значение в своевременной диагностике аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек имеют ее внепочечные проявления — кисты печени и селезенки, аневризмы внутричерепных сосудов, нередко осложняющиеся разрывом с фатальным кровоизлиянием, грыжи белой линии живота, аномалии клапанов сердца. Представленный клинический случай демонстрирует развитие поликистозной болезни почек с множественными экстраренальными проявлениями.

Ключевые слова: поликистозная болезнь почек, кисты почек, макрогематурия, внепочечные проявления.

(Для цитирования: Богданова А.Р. Поликистозная болезнь почек с внепочечными проявлениями (клинический случай). Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 115–119)
DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-115-119

A.R. BOGDANOVA

Kazan (Volga region) Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Kazan

Polycystic kidney disease with extrarenal manifestations (clinical case)

Contact details:**Bogdanova A.R.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases**Address:** 76 Karl Marks St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:**+7-927-246-63-94, **e-mail:**_alinochka@mail.ru

Polycystic kidney disease is a genetically determined pathological process associated with the formation and progression of cysts in kidneys. The disease has two types — autosomal dominant and autosomal recessive. Autosomal dominant polycystic kidney disease, dominating among the causes of irreversible deterioration of the kidneys filtration function, can remain asymptomatic for a long time, manifesting itself mainly as arterial hypertension and minimal changes in urine (microhematuria). The growth of renal cysts leads to the appearance of hypercreatininemia, usually in the fifth decade of patients' life. Of particular importance in the timely diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease are its extrarenal manifestations — cysts of the liver and spleen, aneurysms of intracranial vessels, often complicated by rupture with fatal hemorrhage, hernias of the linea alba, anomalies of the heart valves. The presented clinical case clearly demonstrates the development of polycystic kidney disease with multiple extrarenal manifestations.

Key words: polycystic kidney disease, kidney cysts, gross hematuria, extrarenal manifestations.

(For citation: Bogdanova A.R. Polycystic kidney disease with extrarenal manifestations (clinical case). Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 115–119)

Поликистозная болезнь почек (ПБП) является одним из наиболее распространенных генетически детерминированных заболеваний, являясь четвертой по частоте причиной терминальной почечной недостаточности [1]. Развитие заболевания характеризуется формированием и постепенным ростом в почечной ткани кист. Кисты обнаруживают как в корковом, так и в мозговом веществе почек. Размеры и объем кист могут быть различны: от минимальных (< 1 см) до гигантских. Рост кист приводит к значительному увеличению объема почек [2–4]. Критериями ПБП при ультразвуковом исследовании почек следует считать: ≥ 2 кист в одной или обеих почках в возрасте < 30 лет; ≥ 2 кист в каждой почке в возрасте 30–59 лет; ≥ 4 кист в каждой почке в возрасте старше 60 лет. Основными механизмами развития дисфункции почки терминальной стадии хронической болезни почек являются: увеличение кист с постепенным замещением функционирующей паренхимы органа, обструкция и компрессия канальцев и перитубулярных сосудов, инфицирование кист и воспаление интерстиция [1].

История наблюдения за пациенткой В., 1987 г. р., началась в июле 2020 г., когда она обратилась к врачу-нефрологу с жалобами на изменение цвета мочи на ярко-красный в течение суток, чувство дискомфорта в проекции обеих почек. Проведенное обследование выявило макрогематурию (общий анализ мочи: цвет мочи бурый, эритроциты — сплошь в поле зрения, белок 1,0 г/л), гиперкреатининемию (212 мкмоль/л). Ультразвуковое исследование почек: контуры почек неровные, нечеткие. Размеры почек: левой — 183×102×65 мм, правой — 171×83×65 мм. Корково-мозговая дифференциация нарушена. В обеих почках визуализируются множественные гипозоногенные жидкостные образования различных размеров, справа максимально до 52 мм, слева — до 53 мм. Заключение: поликистоз почек.

От госпитализации пациентка отказалась. Была назначена гемостатическая терапия: дицинон, викасол, на фоне приема которой эпизод макрогематурии был успешно купирован (общий анализ мочи через неделю после первого обращения к врачу-нефрологу: цвет мочи соломенно-желтый, эритроциты — 20–25 в поле зрения, белок — следы). В качестве вероятного источника макрогематурии предположено кровоизлияние в кисты почек, которое ретроспективно было подтверждено по результатам компьютерной томографии через месяц при обследовании пациентки по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Из анамнеза заболевания установлено, что пациентка В. наблюдается с диагнозом: Поликистозная болезнь почек с 2010 г., с 23-летнего возраста. Объем почек имел тенденцию к увеличению (рис. 1) в связи с интенсивным ростом кист (рис. 2). В 2011 г. произведена пункция трех кист. Функция почек на момент установления диагноза была сохранена. Однако с 2015 г. отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/м² с последующей отрицательной динамикой и средними темпами прогрессирования Δ СКФ 6,7 мл/мин/год (рис. 3).

ПБП исторически подразделяют на два варианта — аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, которые обусловлены различными генетическими мутациями и отличаются по распространенности, возрасту манифестации заболевания, клинике, летальности. После выявления у пациентки поликистоза почек были обследованы ее близкие родственники (родители, сестра 45 лет и брат 40 лет): данных за ПБП нет. Однако у отца выявлена единичная киста, в анамнезе мочекаменная болезнь (конкременты мочевого пузыря). Рекомендовано генетическое исследование, однако пациентка его не прошла. Тем не менее у данной пациентки, с учетом особенностей течения заболе-

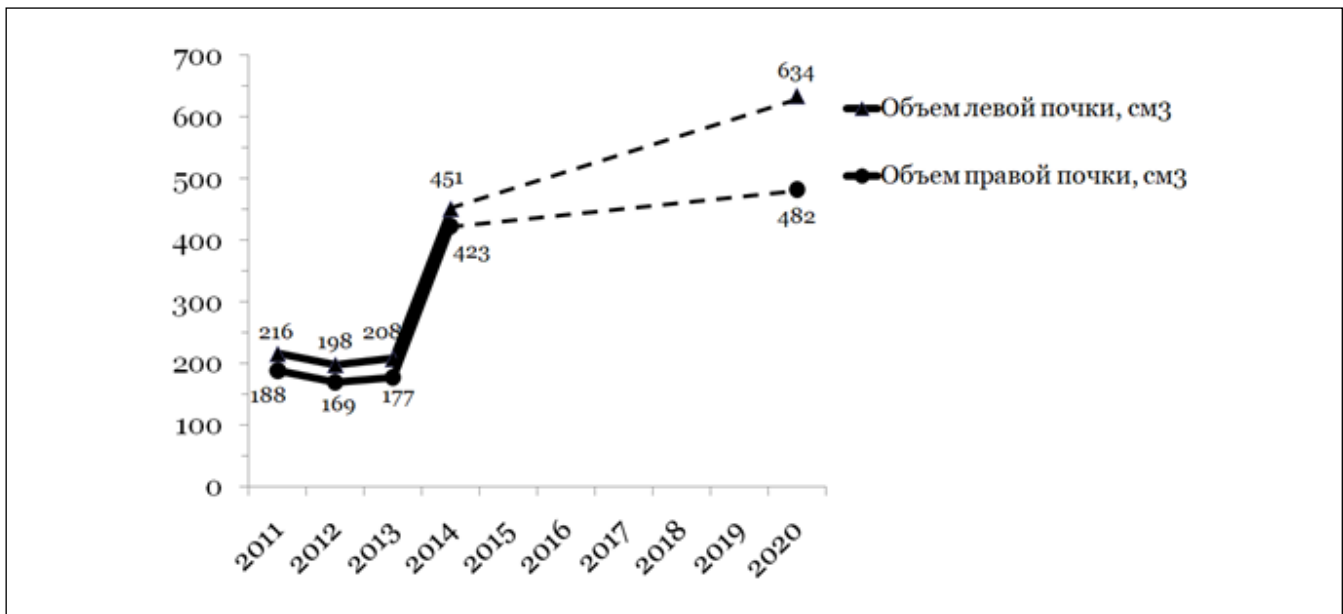


Рисунок 1. Динамика объема почек у пациентки В.

Примечание: объем почек рассчитан по формуле $V = a \times b \times c \times 0,5233$ (см³); — условная линия, данные за 2015–2019 гг. отсутствуют

Figure. 1. Dynamics of renal volume in patient V.

Note: the renal volume was calculated by a formula $V = a \times b \times c \times 0.5233$ (cm³); — conditional, data for 2015–2019 not available

вания, наиболее вероятно аутосомно-доминантная ПБП (АДПБП), которая имеет существенную гетерогенность выраженности клинических проявлений даже в пределах одной семьи. В 2–5% случаев изменения в почках могут проявляться в детском возрасте, хотя в типичных случаях развиваются к

3–4 декаде жизни. К 60 годам 50% больных АДПБП нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. Особенностью является медленное снижение функции почек, которая остается нормальной в течение многих лет, несмотря на выраженные изменения органа. Начиная от СКФ до 60–70 мл/мин/м²,



Рисунок 2. Динамика размеров кист у пациентки В.
Figure. 2. Dynamics of cysts sizes in patient V.

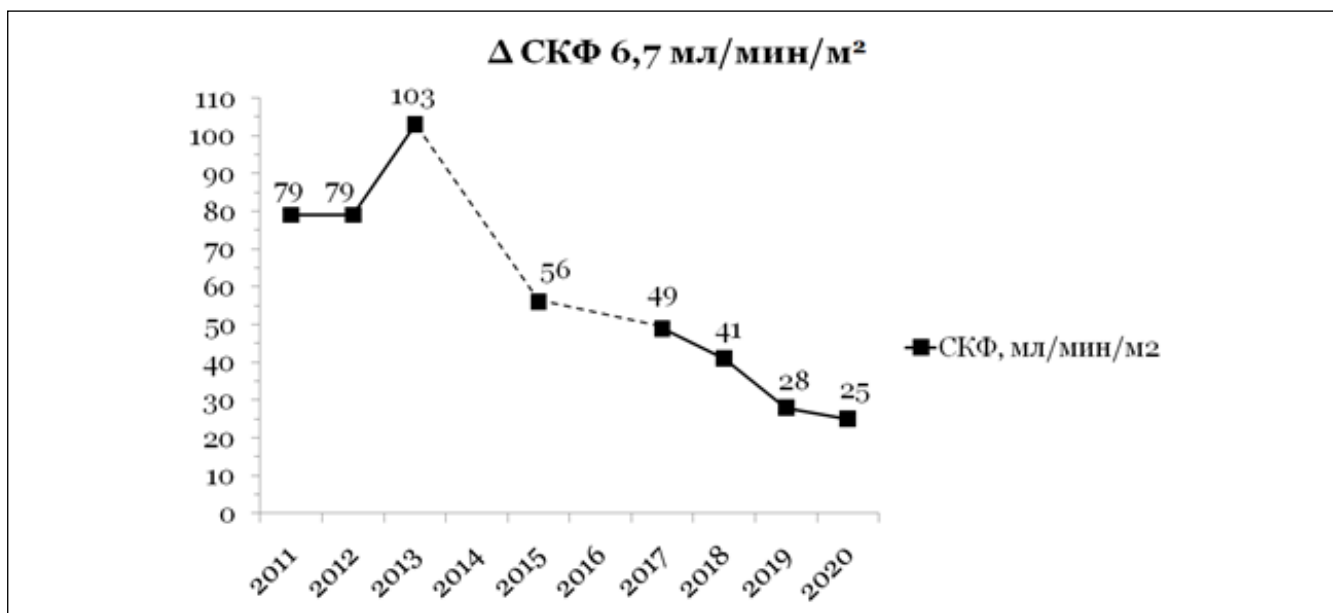


Рисунок 3. Темпы прогрессирования хронической болезни почек у пациентки В.
 Примечание: – условная линия, данные за 2014 и 2016 гг. отсутствуют
Figure. 3. Dynamics of the chronic kidney disease in patient V.
 Note: – conditional, data for 2014 and 2016 not available

темпы ее снижения почти линейны и составляют 5–6 мл/мин/год. Факторами более быстрого прогрессирования являются мужской пол, выявление ПБП и эпизоды гематурии в возрасте до 30 лет, негроидная раса, беременности, раннее развитие артериальной гипертензии, гиперлипидемия [5,6].

Представленный клинический случай интересен не только развитием эпизода макрогематурии у пациентки с поликистозом почек. Гематурия — не редкое явление среди таких пациентов. Ее наблюдают у многих пациентов: у 30–50% — рецидивы макрогематурия; у 20–30% — постоянная микрогематурия. Случаи макрогематурии могут быть спровоцированы травмами, повышением внутрибрюшного давления, инфекцией, интенсивными физическими нагрузками и выраженными подъемами АД [1].

ПБП может иметь и системные (внепочечные) проявления. Возможно формирование кист и в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезенка, эпифиз), они часто остаются бессимптомными (табл. 1) [7].

У 8–15% больных выявляют аневризмы внутричерепных артерий. Разрыв аневризмы сосудов головного мозга — одна из самых частых причин смерти этой категории пациентов. Состояния, связанные с нарушением сосудистой стенки, нередки при ПБП: артериальные диссекции, включая аорту, шейные и интракраниальные сосуды, аневризмы коронарных артерий. Аномалии клапанов сердца, из которых самым распространенным считают пролапс митрального клапана (25%), редко оказывают существенное влияние на системную гемодинамику [1, 7].

Данный клинический случай также демонстрирует, что поликистозная болезнь может протекать не только с вовлечением почек, но и отличаться системностью / множественностью проявлений. При детальном изучении анамнеза заболевания у пациентки В. выявлены множественные внепочечные кисты: кисты эпифиза (2013), правого яичника (2018), печени, левого легкого (2020). В 2019 г. выявлена аденома паращитовидной железы.

Отдельного внимания заслуживает клиническая ситуация, которая могла иметь фатальный исход для пациентки В. и позволила выявить мешотчатую аневризму внутричерепных сосудов. Пациентка В. 20 марта 2013 г. доставлена бригадой скорой медицинской помощи в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница № 2» г. Казани с жалобами на

слабость в правых конечностях в течение 1 ч, повышение АД до 220/110 мм рт. ст. Во время поступления с докладом остро возникла интенсивная головная боль в теменной области, был эпизод потери сознания длительностью 5 мин.

При поступлении состояние тяжелое. АД = 184/100 мм рт. ст. Пациентка в сознании, заторможена. На вопросы отвечает, команды выполняет в полном объеме. Глазные щели, зрачки D = S, расширены. Фотореакция сохранена. Глазодвижение в норме. Нистагма нет. Конвергенция сохранена. Корнеальные рефлексы живые. Лицо симметричное. Глотание сохранно. Глоточные рефлексы живые. Подвижность мягкого неба при фонации сохранена. Язык по средней линии. Мышечный тонус диффузно снижен. Чувствительность сохранена. Мышечная сила диффузно снижена до 4 баллов. Проприорефлексы живые, D = S. Менингеальные знаки отрицательные. В позе Ромберга не осматривалась. Пальценосовую пробу выполняет с легкой дисметрией.

Таким образом, при поступлении в стационар неврологические проявления заболевания позволяли заподозрить широкий круг патологических состояний: ишемический инсульт, геморрагический инсульт (субарахноидальное кровоизлияние на фоне разрыва сосудистой аномалии), тромбоз церебральных вен или синусов с развитием отека головного мозга, острую гипертоническую энцефалопатию, острую токсическую энцефалопатию; патологию сердечно-сосудистой системы как возможного источника тромбоэмболии (пороки сердца, аритмии, кардиомиопатии).

По экстренным показаниям пациентке было начато обследование. Диагностика сердечно-сосудистой системы позволила установить наличие пролапса митрального клапана умеренной степени с умеренной регургитацией, которая, однако, не приводит к нарушению системной гемодинамики. Учитывая наличие у пациентки в анамнезе поликистоза почек, у нее не исключалось развитие уремической энцефалопатии, однако обследование показало, что уровень креатинина составлял 68 мкмоль/л (что соответствовало СКФ 107 мл/мин/м²) и не мог привести к развитию энцефалопатии.

В рамках диагностического поиска проведены:

● **транскраниальная доплерография:** в артериях каротидного бассейна — средней мозговой, передней мозговой, внутренней сонной, глазной

Таблица 1. Экстрапочечные проявления поликистозной болезни почек
Table 1. Extrarenal manifestations of polycystic kidney disease

Внепочечные проявления	Частота
Аномалии клапанов сердца	пролапс митрального клапана 25%
Гидроперикард	до 35%
Экстракраниальные аневризмы	неизвестно
Арахноидальные кисты	8–12%
Спинномозговые кисты	1,7%
Кисты поджелудочной железы	10%
Дивертикулярная болезнь кишечника	20–50% на терминальной стадии ХБП
Ишемическая болезнь органов пищеварения	неизвестно
Кисты семенных пузырьков	40%
Бронхоэктазы	37% vs 13% (пациенты без ПБП)



артериях — кровоток нормальный с обеих сторон. В вертебробазиллярном бассейне в позвоночных артериях кровоток нормальный с обеих сторон. В основной артерии кровоток нормальный. Затруднений венозного оттока не выявлено;

• **цветное дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий:** стеноокклюзирующие изменения экстравертебральных отделов сонных и позвоночных артерий не выявлены. Вариант входа левой позвоночной артерии в канал поперечных отростков шейных позвонков на уровне С5. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков.

В день поступления проведена бесконтрастная магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных артерий, которая выявила отсутствие объемного процесса и очаговой патологии головного мозга. Однако были выявлены признаки, позволившие заподозрить гипоплазию либо разрыв аневризмы передней мозговой артерии. Учитывая размытость дифференциации серого и белого вещества, сглаженность борозд и сужения субарахноидального пространства, нельзя исключить признаки отека головного мозга.

На следующий день, 21 марта 2013 г., проведена **мультиспиральная компьютерная ангиография головного мозга с контрастным усилением**, которая выявила субарахноидальное кровоизлияние в лобной, височной и теменной областях головного мозга, аневризму левой передней мозговой артерии, после чего пациентка В. с отрицательной динамикой в неврологическом статусе была переведена бригадой интенсивной терапии в нейрохирургическое отделение ГАУЗ «Межрегиональный клинично-диагностический центр» г. Казани для оперативного лечения.

При поступлении состояние тяжелое. Пациентка в сознании. Зрачки D = S. Глазные щели D = S. Фотореакции живые. Сходящееся косоглазие, не доводит глазные яблоки до наружной спайки на 2 мм, в остальном движения глазных яблок не ограничены. Диплопия. Нистагма нет. При определении ориентировочными методами поля зрения не изменены. Корнеальный, назопальпебральный, пальпебральный рефлексы живые, симметричные. Носогубные складки симметричные. Язык по средней линии. Речь четкая. Глотание и фонация не нарушены. Расстройства чувствительности не выявлены. Движения в конечностях не ограничены. Сила во всех группах мышц 4 балла. Мышечный тонус не изменен. Проприорефлексы оживлены, D = S. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Ригидность затылочных мышц 3–4 см. Симптом Кернига под углом 150°. Поза Ромберга и походка не оценивались. Шкала MMSE 30 баллов, что свидетельствовало об отсутствии когнитивных нарушений.

На следующий день, 22 марта 2013 г., после обследования пациентке проведено оперативное лечение: левосторонняя лобно-височная краниотомия, клипирование аневризмы комплекса передняя мозговая артерия (ПМА) — передняя соединительная артерия (ПСА) слева. Послеоперационный период протекал без осложнений, однако беспокоили выраженные головные боли. Пациентка была выписана с диагнозом: Аневризматическая болезнь головного мозга: мешотчатая аневризма ПМА-ПСА. Состояние после операции: левосторонняя лобно-

височная краниотомия, клипирование аневризмы аневризмы ПМА-ПСА слева (22.03.2013). Субарахноидальное кровоизлияние, острый период. Констриктивно-стенотическая артериопатия — с сохранением изменений в неврологическом статусе — сходящегося косоглазия, диплопии, менингеальных знаков, в отделение восстановительного лечения ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани.

Выводы

1. Данная пациентка с ПБП интересна наличием большого количества внепочечных проявлений заболевания: кист эпифиза, правого яичника, печени, левого легкого. Кроме того, перенесенный разрыв мешотчатой аневризмы внутричерепных сосудов также можно расценивать как внепочечное проявление ПБП.

2. Макрогематурия у таких пациентов не так редка (до 50% больных ПБП). Она чаще бывает транзиторной и не требует специального лечения. В нашем случае эпизод макрогематурии был купирован на фоне приема гемостатических препаратов в течение 7 дней в амбулаторных условиях.

3. ПБП является прогрессирующим заболеванием с исходом в терминальную стадию хронической болезни почек. Темп прогрессирования ХБП у данной пациентки составил 6,7 мл/мин/год, что в целом согласуется с литературными данными. Таким образом, данная пациентка имеет высокие темпы прогрессирования ХБП и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Факторами более быстрого прогрессирования в описанном клиническом случае являются выявление ПБП в возрасте до 30 лет, эпизод макрогематурии, раннее развитие артериальной гипертензии.

4. Основой тактики врача в данном случае будет замедление темпа прогрессирования хронической болезни почек, коррекция сердечно-сосудистых осложнений, особенно артериальной гипертензии, профилактика инфекций мочевыводящих путей.

Богданова А.Р.

<http://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

Литература

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А. и др. Клиническая диагностика и лечение поликистозной болезни почек: проект клинических рекомендаций НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. — 2013. — 9 с.
2. Grantham J.J. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease // *The New England Journal of Medicine*. — 2008. — Vol. 359. — P. 1477–1485.
3. Rossetti S., Harris P.C. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2007. — Vol. 18. — P. 1374–1380.
4. Grantham J.J. Volume progression in polycystic kidney disease // *J.J. Grantham, V.E. Torres, A.B. Chapman et al. // The New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 354. — P. 2122–2130.
5. Torres V.E. Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *V.E. Torres, J.J. Grantham, A.B. Chapman et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2011. — Vol. 6 (3). — P. 640–647.
6. Harris P.C. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease // *P.C. Harris, K.T. Bae, S. Rossetti et al. // Journal of the American Society of Nephrology*. — 2006. — Vol. 17. — P. 3013–3019.
7. Chapman A.B. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Executive summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // *A.B. Chapman, O. Devuyst, K.U. Eckardt et al. // Kidney International*. — Vol. 88. — P. 17–27.

УДК 577.161.2

Л.Р. ГАЙСИНА¹, Р.Ш. ВАХИТОВА², А.И. САМИГУЛЛИНА¹, А.А. АБАКУМОВА²¹Казанский (Приволжский) Федеральный университет Минобрнауки РФ, г. Казань²Медико-санитарная часть Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань, ул. Ершова 2А

Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП

Контактная информация:**Гайсина Лейла Рафаэловна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней**Адрес:** 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, **тел.:** +7-903-307-92-47, **e-mail:** leilag@inbox.ru

В статье представлен клинический случай нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентки с хронической почечной недостаточностью, который развился на фоне многолетней заместительной почечной терапии путем гемодиализа. Представлены данные анамнеза, результаты лабораторных исследований, обоснование установленного диагноза, тактика лечения и динамического наблюдения. Отсутствие настороженности пациентов и врачей при заместительной почечной терапии методом гемодиализа может быть одной из проблем развития вторичного гиперпаратиреоза. В то же время правильно подобранная терапия помогает стабилизировать течение основного заболевания и снизить риск развития нежелательных эффектов.

Ключевые слова: ХБП, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D.

(Для цитирования: Гайсина Л.Р., Вахитова Р.Ш., Самигуллина А.И., Абакумова А.А. Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 120–122)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122

L.R. GAYSINA¹, R.SH. VAKHITOVA², A.I. SAMIGULLINA¹, A.A. ABAKUMOVA²¹Kazan (Volga region) Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Kazan²Healthcare unit of the Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Secondary hyperparathyroidism in CKD

Contact details:**Gaysina L.R.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine**Address:** 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation, 420008, **tel.:** +7-903-307-92-47, **e-mail:** leilag@inbox.ru

The article presents a clinical case of a violation of phosphorus-calcium metabolism in a patient with chronic renal failure, which developed on the background of receiving a long-term renal replacement therapy by hemodialysis. We presented the anamnesis, laboratory tests result, rationale for the diagnosis, treatment and dynamic observation tactics. The lack of alertness of patients and doctors during renal replacement therapy by hemodialysis may be one of the problems in the secondary hyperparathyroidism development. At the same time, a properly selected therapy helps to stabilize the course of the underlying disease and reduce the risk of developing undesirable effects.

Key words: CKD, hyperparathyroidism, vitamin D deficiency.

(For citation: Gaysina L.R., Vakhitova R.Sh., Samigullina A.I., Abakumova A.A. Secondary hyperparathyroidism in CKD. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 120–122)

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — компенсаторное повышение продукции паратиреоидного гормона в ответ на увеличение концентрации фосфора и снижение уровня кальция, а также продукции активного метаболита витамина D в паренхиме почек [1]. В отсутствии длительной компенсации заболевания может развиваться не только функциональная

активность околотитовидных желез, но меняется их структура по типу гиперплазии. Существование связи между паратитовидной гиперплазией и хронической почечной недостаточности были известны с 1930-х гг. Многие наблюдения показывают, что вторичный гиперпаратиреоз часто является ранним проявлением минерально-костных нарушений [2].

Судить о распространенности вторичного гиперпаратиреоза достаточно сложно, что связано с различием целевых уровней в крови паратиреоидного гормона, кальция и фосфора у больных с хронической болезнью почек (ХБП). К тому же в России в отдельных диализных центрах динамическое определение этих биохимических маркеров минерально-костных нарушений затруднено [3]. Согласно национальному руководству по эндокринологии, частота вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов на додиализных стадиях (ХБП III–V) составляет около 10%, а среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, может достигать 30–50% [1].

Заболевание классифицируют по патогенезу ВГПТ — выделяют первичный (повышение продукции ПТГ в результате развития первичного объемного образования одной или нескольких околощитовидных желез), вторичный и третичный гиперпаратиреоз (развитие автономной гиперпродукции ПТГ с формированием аденомы на фоне длительной гиперплазии околощитовидной железы при ВГПТ) [1].

При диагностике вторичного гиперпаратиреоза основываются на данных анамнеза, клинической картины, лабораторных методов исследования (определение уровня паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, фосфора, кальция, витамина D), а также данных инструментального обследования (УЗИ, РКТ, денситометрия).

На начальном этапе вторичного гиперпаратиреоза в лечении используются диетические рекомендации, фосфат-связывающие препараты, аналоги / метаболиты витамина D и кальцимитетики. Однако несмотря на достигнутые успехи в консервативном лечении, остаются пациенты, резистентные к указанной терапии. В таких случаях применяется хирургический метод лечения — паратиреоидэктомия. В настоящее время используются несколько методов паратиреоидэктомии, в нашем клиническом наблюдении применена тотальная с аутоотрансплантацией фрагмента наименьшей из околощитовидных желез в мышечную ткань.

В настоящее время в Российской Федерации клинические рекомендации по диагностике и лечению ВГПТ отсутствуют.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 59 лет, в течение многих лет страдала гипертонической болезнью, что привело к гипертонической нефропатии, в связи с чем с 2014 г. была переведена на заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа (3 раза в неделю). Со слов пациентки, боли в коленных суставах возникли в марте 2021 г., затем присоединились неприятные ощущения в бедрах, в конце августа появились стреляющие боли в правой ноге, возникающие при ходьбе, из-за которых пациентка перестала самостоятельно передвигаться, только с помощью костылей или кресла-каталки. В сентябре 2021 г. находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении с диагнозом: двусторонняя люмбоишалгия, дегенеративное поражение позвоночника, нейродистрофическая форма. Остеоартроз генерализованный, преимущественно двусторонний коксартроз, R стадия II (по РКТ верифицированная). Остеопороз вторичный. Была проведена консультация ревматолога, назначена генно-инженерная терапия — деносумаб 60 мг 1 раз в 6 месяцев. Пациентка получила препарат 15.09.2021 с незначительным эффектом.

27.09.2021 пациентка поступила в нефрологическое отделение с жалобами на одышку, выраженную слабость, снижение аппетита, боли в нижних конечностях при малейшем движении, снижение артериального давления до 110–115/80–90 мм рт. ст.

Амбулаторно принимает дилтиазем 90 мг 2 раза/день, метопролол 50 мг 2 раза/день, кальцеин 1 раз/день, альфакальцидол 1 мкг 1 раз/день.

Данные объективного обследования: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение вынужденное, передвигается с посторонней помощью. Тип телосложения — гиперстеник, ИМТ = 26,8 кг/м² (избыточный вес). Кожные покровы чистые, бледные. Костно-мышечная система: минимальные функции в правом коленном суставе, отсутствие движений в левом коленном суставе. Мышечная сила: 5 баллов в руках, в ногах оценить сложно из-за болевого синдрома, с трудом поднимается с кровати (необходима помощь рук). Поверхностная чувствительность, глубокое мышечно-суставное чувство не нарушено.

Данные лабораторного обследования по биохимическому анализу крови от 27.09.2021: ПТГ > 2500 пг/мл (N 150–300 пг/мл); кальций ионизированный 1,11 ммоль/л (N 1,1–1,3 ммоль/л); общий кальций 2,1 ммоль/л (N 2,1–2,5 ммоль/л); фосфор неорганический 2,2 ммоль/л (N 0,81–1,49 ммоль/л); щелочная фосфатаза 1728,5 Ед/л (N 42–98 Ед/л), Витамин D 17,24 нг/мл (N 30–100 нг/мл). Таким образом, установлено повышение паратиреоидного гормона, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы и снижение уровня витамина D.

Учитывая отклонения вышеуказанных биохимических показателей крови было проведено УЗИ щитовидной железы и околощитовидных желез. По УЗИ выявлены размеры: правая доля — 41,2 x 23,4 x 20,6, объем — 10,41 см³, левая доля — 41,1 x 20,8 x 17,6, объем — 7,86 см³, перешеек — 6,0 мм. Контуры щитовидной железы: неровные, прерывистые. Эхогенность паренхимы: понижена. Структура: диффузно неоднородная за счет чередования участков средней и повышенной эхогенности, гипозоногенное образование в левой доле размером 7 x 6 мм с нечеткими контурами, без четкого кровотока. По заднему контуру щитовидной железы визуализируется гипозоногенное образование справа размером 10 x 7 мм, слева — 7 x 6 мм — аденома парашитовидной железы?

Заключение: ЭХО признаки диффузных и очаговых изменений щитовидной железы (АИТ), аденомы парашитовидных желез.

Для уточнения размеров аденомы парашитовидных желез была проведена компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием. Вблизи правой доли щитовидной железы по задней поверхности книзу (прилегая к пищеводу) выявляется дополнительное образование 18 x 12 x 20 мм, плотностью 45–50 ед. Н, накапливающее контрастное вещество до 150–160 ед. Н. Схожее образование выявляется по нижней поверхности левой доли щитовидной железы (частично распространяясь в верхнее средостение) размерами 17 x 15 x 10 мм.

Проведена рентгеновская денситометрия костей от 14.09.2021:

- в поясничном отделе позвоночника Т-3,0 — остеопороз;
- в шейке правой бедренной кости Т-3,8 — остеопороз;
- в целом в проксимальном отделе правой бедренной кости Т-3,6 — остеопороз;

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови
Table 1. Dynamics of blood biochemical indices

Показатели	19.10.21	22.10.21	26.10.21	29.10.21	09.11.21	17.11.21
Кальций ионизированный (N 1,1–1,3 ммоль/л)	0,8 ммоль/л	0,72 ммоль/л	0,75 ммоль/л		0,98 ммоль/л	1,1 ммоль/л
Общий кальций (N 2,1–2,5 ммоль/л)	1,78 ммоль/л	1,6 ммоль/л	1,7 ммоль/л	1,8 ммоль/л	2,2 ммоль/л	2,4 ммоль/л
ПТГ (N 150–300 пг/мл)	< 3,0 пг/мл		< 3,0 пг/мл			27,5 пг/мл
Фосфор (N 0,81–1,45 ммоль/л)		0,7 ммоль/л			0,6 ммоль/л	0,6 ммоль/л

– в дистальном отделе костей предплечья справа T-3,9 — остеопороз.

Во всех обследованных областях выявлен остеопороз.

На заседании врачебной комиссии, учитывая выявленную клинику заболевания, гиперфосфатемию, гиперпаратиреоз, снижения витамина D, выявленный остеопороз, аденомы паращитовидных желез, было решено провести оперативное лечение в виде паратиреоидэктомии. Пациентка переводится в хирургическое отделение для проведения лечения.

18.10.2021 проведена паратиреоидэктомия. В условиях ИВЛ разрез кожи по Кохеру. Кожные лоскуты мобилизованы, отделены передние мышцы шеи, обнажена щитовидная железа. По ревизии: правая и левая доля щитовидной железы пальпаторно без патологии. Правая нижняя паращитовидная железа 1,5 x 1,5 см, плотной консистенции, увеличена, удалена. Левая нижняя паращитовидная железа 1,5 x 1,5 см, плотной консистенции, увеличена, удалена. Правая верхняя паращитовидная железа 1,0 x 1,0 см, плотной консистенции, увеличена, удалена. Левая верхняя паращитовидная железа 1,0 x 1,0 см, плотной консистенции, увеличена, удалена, часть реимплантирована в правую плечелучевую мышцу.

С целью оценки эффективности лечения проводилась динамика биохимических показателей крови.

В послеоперационном периоде при биохимическом анализе крови отмечена выраженная гипокальциемия, которая обусловлена в этих случаях тем, что костная ткань усиленно поглощает каль-

ций, который был «вымыт» из костей избытком паратиреоидного гормона. Пациентке назначены: альфакальцидол 4 мкг/сут., кальция глюконат 10% 10,0 мл, разведенный с натрий хлорид 0,9% 250,0 мл в/в капельно.

Данные от 24.10.2021: состояние пациентки удовлетворительное. Активна: самостоятельно садится, ходит в пределах палаты с опорой. Боли в нижних конечностях уменьшились.

Выводы

Таким образом, вторичный гиперпаратиреоз является серьезным осложнением ХБП, наблюдающийся на поздних стадиях заболевания. Вторичный гиперпаратиреоз требует постоянной настороженности врача, регулярного обследования пациентов в этом направлении и проведения профилактических и лечебных мероприятий с использованием современных средств для предупреждения развития и торможения прогрессирования данного заболевания. Паратиреоидэктомия может быть эффективным путем лечения гиперпаратиреоза.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 911 с.
2. Tominaga Y., Johansson H., HANS, Takagi H. Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology, Histopathology, and Medical and Surgical Management // Review article. — Springer-Verlag, 2017. — P. 788.
3. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. — 2013. — 26 с.
4. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов. Хроническая болезнь почек. — 2021. — 76 с.
5. Замченков А.Ю., Андрусев А.М. Национальные рекомендации по минеральным костным нарушениям при хронической болезни почек. — 2010. — 15 с.



УДК 616.34-006.441:616-002.51

Ю.С. КИТАЕВА^{1,2}, Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ^{3,4}, Т.С. КОНСТАНТИНОВА^{1,2}, А.М. НОВИКОВА²¹Свердловская областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург²Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург³Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва

Сочетанная терапия лимфомы Ходжкина и туберкулеза: клинический случай

Контактная информация:

Китаева Юлия Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней**Адрес:** 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185, **тел.:** +7-922-115-83-64, **e-mail:** masa84@yandex.ru

Проблема наблюдения и лечения пациентов с туберкулезом на фоне лимфомы Ходжкина на сегодняшний день является актуальной. В настоящее время в отечественной литературе представлено незначительное количество случаев ведения пациентов с сочетанием данных заболеваний. Представлен клинический случай наблюдения и лечения пациентки с лимфомой Ходжкина и туберкулезом легких. В связи с имеющейся иммуносупрессией, миелотоксичной нейтропенией на фоне проведения химиотерапии при лимфоме Ходжкина возрастает риск возникновения инфекционных осложнений, в том числе и туберкулезной инфекции. Диагностика может быть осложнена атипичным течением инфекции, а также схожестью патологических процессов.

Целью исследования является анализ особенностей ведения пациентов с лимфомой Ходжкина, сочетающейся с туберкулезом легких.

Материал и методы. Проведены ретроспективный анализ медицинской документации пациентки, а также наблюдение за ней в условиях гематологического стационара.

Результаты. При первичной диагностике лимфомы Ходжкина были использованы следующие методы: рентгенологические (КТ, ПЭТ/КТ), гистологические и иммуногистохимические исследования биоптата шейного лимфоузла, трепано-биопсия подвздошной кости, позволяющая исключить вовлечение в процесс костного мозга. После 4 курсов ПХТ в режиме escBEACOPP проведено рестадирование. По данным МСКТ выявлено инфильтративное образование, и в отличие от опухолевого компонента не накапливающее контраст. Пациентка была консультирована врачом-фтизиатром. Был подтвержден диагноз инфильтративного туберкулеза, назначена противотуберкулезная терапия. В последующем была проведена резекция S6 правого легкого. При контроле ответа на проведенное лечение через 6 месяцев от начала противотуберкулезного лечения на КТ выявлено прогрессирование лимфомы Ходжкина. Консилиумом принято решение о необходимости продолжения ПХТ с изменением схемы на AVD + BV. После 6 курсов ПХТ констатирован полный метаболический ответ.

Выводы. В целях исключения ошибок в дифференциальной диагностике лимфомы Ходжкина и туберкулезных поражений требуется гистологическое подтверждение и контроль с помощью рентгенологических методов. Следует отметить, что очень важно лечение двух заболеваний проводить одновременно. При соблюдении всех условий удается достичь контроля течения и достижения положительных результатов в лечении обоих заболеваний.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, туберкулез.

(Для цитирования: Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Константинова Т.С., Новикова А.М. Сочетанная терапия лимфомы Ходжкина и туберкулеза: клинический случай. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 123–128)
DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-123-128

Yu.S. KITAEVA^{1,2}, E.A. PRASKURNICHIY^{3,4}, T.S. KONSTANTINOVA^{1,2}, A.M. OVIKOVA²¹Sverdlovsk region Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg²Urals State Medical University, Yekaterinburg³Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Combination therapy of Hodgkin's lymphoma and tuberculosis: a clinical case

Contact details:

Kitaeva Y.S. — Assistant Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Address: 185 Volgogradskaya St., Yekaterinburg, Russian Federation, 620102, **tel.:** +7-922-115-83-64, **e-mail:** masa84@yandex.ru

The problem of observation and treatment of patients with tuberculosis against the background of Hodgkin's lymphoma is relevant today. Currently, few cases of managing patients with a combination of these diseases are presented in the Russian literature. A clinical case of observation and treatment of a patient with Hodgkin's lymphoma and pulmonary tuberculosis is presented in the article. Due to the immunosuppression and myelotoxic neutropenia against the background of chemotherapy for Hodgkin's lymphoma, the risk of infectious complications, including tuberculosis infection, increases. Diagnosis can be complicated by the atypical course of the infection, as well as the similarity of pathological processes.

The purpose was to analyze the features of the management of patients with Hodgkin's lymphoma combined with pulmonary tuberculosis.

Material and methods. A retrospective analysis of the patient's medical record was carried out, as well as her observation in a hematological hospital.

Results. In the primary diagnosis of Hodgkin's lymphoma, the following methods were used: X-ray (CT, PET/CT), histological and immunohistochemical studies of the biopsy of the cervical lymph node, trepanobiopsy of the ilium, which allows to exclude the involvement of the bone marrow in the process. After 4 courses of PCT in the «escBEACOPP» mode, restaging was carried out. MSCT revealed an infiltrative lesion, which, unlike the tumor component, did not accumulate contrast. The patient was consulted by a phthisiatrician. The diagnosis of infiltrative tuberculosis was confirmed, and anti-tuberculosis therapy was prescribed. Subsequently, resection of S6 of the right lung was performed. When monitoring the response to the treatment, 6 months after the start of anti-tuberculosis treatment, CT revealed the progression of Hodgkin's lymphoma. The council made a decision to continue PCT with a change in the scheme to «AVD + BV». After 6 courses of PCT, a complete metabolic response was noted.

Conclusion. In order to exclude errors in the differential diagnosis of Hodgkin's lymphoma and tuberculosis lesions, histological confirmation and control using radiological methods are required. It should be noted that it is very important to treat both diseases simultaneously. If all conditions are met, it is possible to achieve control of the course and achieve positive results in the treatment of both diseases.

Key words: Hodgkin's lymphoma, tuberculosis.

(For citation: Kitaeva Yu.S., Praskurnichiy E.A., Konstantinova T.S., Novikova A.M. Combination therapy of Hodgkin's lymphoma and tuberculosis: a clinical case. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 123–128)

Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВГЛУ — внутригрудные лимфоузлы

ИГХ — иммуногистохимия

КТ — компьютерная томография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

ПХТ — полихимиотерапия

ОАК — общий анализ крови

ТБПК — трепанобиопсия подвздошной кости

УЗИ — ультразвуковое исследование

Лимфома Ходжкина — злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с неизвестной этиологией. К опухолевой популяции при данном заболевании относятся клетки Ходжкина, клетки Рид — Штернберга, мумифицированные, лакунарные, LP-клетки [1].

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,2 случаев на 100 тыс. населения в год, смертность — 0,61 случаев на 100 тыс. населения в год. Заболевание может возникнуть в любом возрасте. В России среди заболевших преобладают женщины, находящиеся в возрастной группе от 16 до 35 лет [2].

Диагноз устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования

биопсийного материала. Формулировка диагноза происходит в соответствии с классификацией опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ (2017) [3].

Лечение лимфомы Ходжкина включает полихимиотерапию, в состав которой входят химиопрепараты и глюкокортикостероиды, а при распространенных стадиях заболевания используется сочетание полихимиотерапии и лучевой терапии.

Несмотря на успехи в лечении данного заболевания, остается актуальным вопрос инфекционных осложнений. Проблема наблюдения и лечения пациентов с туберкулезом на фоне лимфомы Ходжкина является злободневной. В настоящее время в отечественной литературе описано незначительное количество случаев ведения пациентов с сочетанием данных заболеваний.

Учащение возникновения частоты заражения туберкулезом происходит под влиянием следующих факторов: иммунодефицит на фоне применения химиопрепаратов, глюкокортикостероидов, эпизодов миелотоксичной нейтропении во время проведения терапии [4].

По морфологическим характеристикам туберкулез и лимфома Ходжкина — это гранулематозные процессы, имеющие определенные сходства: лим-

фопения, полиморфизм клеток, образующих гранулему. Сочетание туберкулеза и лимфомы Ходжкина создает сложности как для диагностики, так и для лечения пациентов, так как клинические проявления туберкулеза при лимфоме Ходжкина часто сходны с основным заболеванием. Симптомы болезни могут быть атипичными и возникать в разные фазы заболевания.

Возникновение туберкулеза в период проведения лучевой терапии и химиотерапии лимфомы Ходжкина часто может выглядеть как резистентное течение или прогрессирование. Поэтому при увеличении исходных или образовании новых пораженных очагов в период терапии (первично и/или при рецидиве) крайне важно иметь морфологическое подтверждение процесса прогрессирования [5].

Лечение туберкулеза производится одновременно с лечением лимфомы Ходжкина с использованием стандартных схем противотуберкулезной терапии [5]. При наличии ремиссии Лимфомы Ходжкина назначается только противотуберкулезная терапия.

Цель исследования — проанализировать особенности ведения пациентов с лимфомой Ходжкина, сочетающейся с туберкулезом легких.

Материал и методы

Пациентка, 1995 г. р., в апреле 2019 г. поступила в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга с жалобами на одышку при физической нагрузке, увеличение периферических лимфоузлов (образование в надключичной области слева размером до 30 × 30 мм, справа — до 40 мм), расширение венозного рисунка на передней грудной стенке.

Из анамнеза заболевания было выявлено, что в январе 2019 года пациентка заметила образование на шее слева, которое являлось болезненным при пальпации. Обратившись к хирургу по месту жительства, был установлен диагноз: лимфаденопатия надключичных лимфоузлов. Рекомендовано проведение обследования.

Пациентке проведено УЗИ периферических лимфоузлов, по результатам которого в левой

надключичной области было выявлено образование 32 × 32 × 15 мм с бугристым контуром, в правой надключичной области — образование 38 × 22 × 16 мм; подмышечные лимфоузлы с двух сторон увеличены до 15 мм. Для уточнения диагноза была направлена на МСКТ ОГК и ОБП (24.01.2019), по результатам которой в S6 сегменте правого легкого выявлены 2 фокуса 18 × 15 мм, 15 × 14 мм с четким бугристым контуром и однородной структурой, а также диффузно мелкие перифокальные очаги (3–7 мм), один из которых прилежит к плевре; обнаружен в средостении конгломерат лимфоузлов 100 × 110 × 90 мм, сдавливающий левую плечеголовную вену, оттесняющий трахею вправо; также несколько надключичных лимфоузлов слева 33 × 29 × 16 мм, 15 × 10 мм, 14 × 9 мм, 26 × 17 мм, справа — 16 × 12 мм. (рис. 1).

С данными МСКТ ОГК и ОБП пациентка направлена к врачу-гематологу в ГАУЗ СО СОКБ № 1 г. Екатеринбурга для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Пациентке выполнено ПЭТ/КТ (8.02.2019), выявлены яремные и надключичные лимфоузлы до 39 × 22 мм (SUV 8,9); в нижней доле правого легкого не менее двух образований (максимальный размер 27 × 19 мм, SUV 4); ВГЛУ образуют конгломерат 100 × 60 мм (SUV 7) (рис. 2).

Для гистологического подтверждения диагноза 22.02.2019 пациентке произведена биопсия шейного лимфоузла слева. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование шейного лимфоузла (20.03.2019), получено заключение: классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз I тип. (CD30+ MUM1+ PAX5+).

В результате гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости справа (28.03.2019) получено заключение: признаков лимфоидной инфильтрации, а также клеток Ходжкина и Рид — Штернберга в исследованном материале не обнаружено.

На основании данных представленных выше исследований сформулирован диагноз: классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз I тип, стадия IIIAE с поражением шейно-надключичных лимфоузлов с обеих сторон, внутригрудных лимфоузлов, нижней доли правого легкого. Индекс МПИ: низкий промежуточный риск. Шкала ECOG: 1.

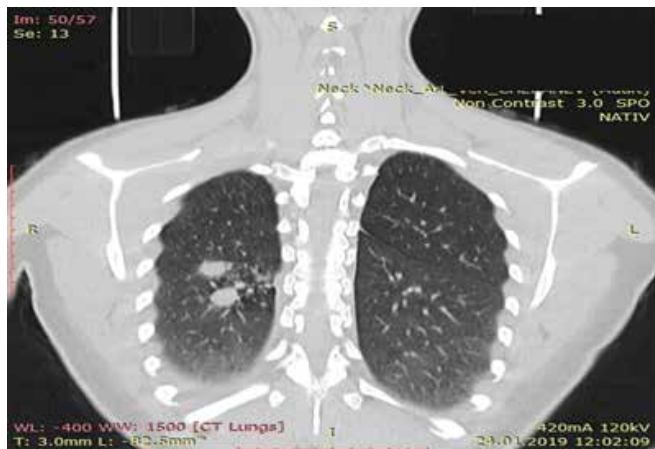


Рисунок 1. КТ шеи, органов грудной клетки от 24.01.2019

Figure. 1. Computer tomography of the neck and chest organs of 24.01.2019



Рисунок 2. ПЭТ/КТ от 8.02.2019

Figure. 2. PET/CT of 8.02.2019

GHSg: распространенная стадия, неблагоприятный прогноз.

С 2.04.2019 пациентке было проведено 2 курса высокодозной полихимиотерапии в режиме escBEACOPP, сопровождающихся агранулоцитозом, в период которого наблюдались инфекционные осложнения, такие как мукозит слизистой полости рта средней степени тяжести, фебрильная нейтропеническая лихорадка.

После двух курсов ПХТ проведена оценка эффекта от проводимого лечения. По результатам ПЭТ/КТ (29.05.2019) отмечалось уменьшение опухолевой массы в средостении — 46 × 30 мм и снижение SUV до 1.9; однако в нижней доле правого легкого сохранялись два образования прежних размеров, SUV 3.4. Констатирована частичная ремиссия (рис. 3). Принято решение о продолжении высокодозной ПХТ до 4-х курсов ПХТ в прежнем режиме (escBEACOPP).

После 4-х курсов ПХТ при контрольном исследовании МСКТ ОГК и ОБП (24.07.2019) наблюдалось уменьшение мягкотканного компонента в верхнем этаже средостения вокруг магистральных сосудов и перед дугой аорты до 12 × 23 мм, однако в 6 сегменте правого легкого определяется увеличение в размерах инфильтрата неправильной формы 39 × 23 мм (ранее был 27 × 19 мм), который не коптит контраст, вокруг короткие деформированные тяжи. Данные изменения были расценены как вероятный инфильтративный туберкулез с полостью распада (рис. 4).

Пациентка была направлена 27.07.2019 на консультацию к врачу-фтизиатру в ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер» г. Екатеринбурга, где был подтвержден диагноз: инфильтративный туберкулез в 6 сегменте правого легкого в фазе распада. Назначена противотуберкулезная терапия: изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид.

На фоне проводимой терапии отсутствовала положительная динамика. По этой причине принято решение о резекции S6 сегмента правого легкого. Удаленный сегмент был отправлен на гистологическое исследование, по результатам которого выявлено продуктивно-некротическое гранулематозное воспаление, слоисто-конгломеративная туберкулома с распадом, туберкулез дренирующих бронхов, мелкие отграниченные инфильтраты.

В послеоперационном периоде была проведена ПЭТ/КТ 9.09.2019, выявлен новый очаг накопления

ФДГ 13 × 9 мм (SUV 5.6, 5 баллов по Deauville) в области верхнего средостения; в зоне оперативного лечения правого легкого определялись участки уплотнения, вероятнее всего, неспецифического генеза и слой газа (пневмоторакс); в S10 левого легкого появилась зона консолидации (SUV 3.2).

5.10.2019 при беседе пациентка отметила ухудшение самочувствия, нарастание выраженной одышки в состоянии покоя. Была проведена рентгенография легких, по результатам которой диагностирован спонтанный пневмоторакс справа. Выполнен торакоцентез и дренирование плевральной полости справа. 14.10.2019 на контрольных рентгенограммах легкое полностью расправлено, дренаж был удален.

Пациентка с июля 2019 г. получала терапию по поводу туберкулеза легких. Лечение лимфомы Ходжкина не проводилось в связи с отказом пациентки от терапии на время лечения туберкулеза по причинам, связанным с побочными эффектами от препаратов.

При проведении контрольной спиральной КТ ОГК и ОБП 9.01.2020 в верхнем этаже переднего средостения и прилежащей части левого легкого определялось увеличение мягкотканного образования до 34 × 55 × 66 мм, что было расценено как прогрессирование лимфомы Ходжкина с поражением переднего средостения, левого легкого. Проведен консилиум врачей-гематологов и фтизиатров 10.01.2020. Принято решение, учитывая клиническое и рентгенологическое прогрессирование лимфомы и сопутствующего заболевания (в стадии клинического излечения), а также невозможности интенсификации ПХТ проводить противоопухолевую терапию в режиме AVD + BV на фоне лечения туберкулеза.

В период с 10.01.2020 по 28.02.2020 проведены 2 курса ПХТ. Они сопровождались периодами агранулоцитоза, осложненными инфекционными заболеваниями (мукозит слизистой полости рта, энтеропатия, острый бронхит, герпетическая инфекция). В качестве лечения применялась антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия, использовались колониестимулирующие факторы.

Для оценки результатов проведенного лечения выполнена спиральная КТ ОГК и ОБП от 12.03.2020, по результатам которой в верхней зоне право-



Рисунок 3. ПЭТ/КТ от 29.05.2019
Figure 3. PET/CT of 29.05.2019



Рисунок 4. КТ шеи, органов грудной клетки, органов брюшной полости от 24.07.2019
Figure 4. Computer tomography of the neck, chest and abdominal organs of 24.07.2019



Рисунок 5. КТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости от 12.03.2020

Figure 5. Computer tomography of the neck, chest and abdominal organs of 12.03.2020

го легкого сохраняются послеоперационные тяжи, а также единичные узелки до 1 и 2 мм в проекции 3 сегмента справа; в верхнем этаже переднего средостения наблюдается уменьшение мягкотканного компонента до 9 × 32 мм. Констатирована частичная ремиссия (рис. 5).

С учетом достигнутого терапевтического эффекта и с целью консолидации результата продолжена полихимиотерапия до 6 курсов в прежнем режиме (AVD + BV). Курсы ПХТ проведены в период с 27.03.2020 по 7.09.2020, сопровождались агранулоцитозами, протекавшими с инфекционными осложнениями (мукозит слизистой полости рта, энтеропатия, острый бронхит, герпетическая инфекция). С целью купирования вышеуказанных осложнений пациентка получала антибактериальную, противовирусную и противогрибковую терапию, колониестимулирующий фактор.

24.03.2020 проведена консультация врача-фтизиатра ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер» г. Екатеринбурга. Решено продолжить прием пирразинамида до 120 доз. Амбулаторное лечение закончить, определить как «эффективное». С апреля 2020 г. терапию проводить фтизапирамом курсами осень-весна. Результат диаскин-теста отрицательный.

После 4-х курсов ПХТ по схеме AVD + BV проведена оценка терапевтического эффекта от проведенного лечения. По результатам ПЭТ/КТ от 27.06.2020 на момент исследования метаболически активной специфичной к ФДГ ткани злокачественного генеза не выявлено, констатирован полный метаболический ответ. Установлена полная ремиссия заболевания. С целью поддерживающего лечения продолжено до 16 введений брентуксимаба ведотина.

При проведении очередной ПЭТ/КТ 14.01.2021 определено, что сохраняется полный метаболический ответ, в переднем средостении остаточное мягкотканное образование неправильной формы с малой метаболической активностью до SUV 1.9. Полная ремиссия сохраняется.

Обсуждение

В данном клиническом случае пациентке были проведены все необходимые исследования в дебюте заболевания: рентгенологические методы диагностики (КТ, ПЭТ/КТ), иммуногистохимическое исследование биоптата шейного лимфоузла, а так-

же произведена трепанобиопсия подвздошной кости, позволяющая исключить вовлечение в процесс костного мозга.

Оптимальной тактикой при данном варианте лимфомы Ходжкина, учитывая возраст, состояние пациентки, было назначение химиотерапии по схеме escBEACOPP. После проведения двух курсов ПХТ по данным ПЭТ/КТ определена частичная ремиссия. Оба курса сопровождались периодами агранулоцитоза с инфекционными осложнениями (мукозит слизистой полости рта, фебрильной нейтропенической лихорадкой).

В связи с хорошей динамикой было принято решение о продолжении терапии по той же схеме. Во время проведения 3–4 курсов ПХТ наблюдались те же проявления агранулоцитоза (мукозит полости рта, фебрильная нейтропеническая лихорадка). После 4 курса проведено рестадирирование: КТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости. Выявлено инфильтративное образование, в отличие от опухолевого компонента не накапливающее контраст, полости с газом. На фоне течения лимфомы основные клинические признаки туберкулеза оказались стертыми, и диагностика инфекции стала возможной только при проведении дополнительных исследований. На консультации фтизиатром диагноз инфильтративного туберкулеза был подтвержден, назначена противотуберкулезная терапия в объеме: изониазид, рифампицин, этамбутол, пирразинамид. Также было произведено оперативное лечение: резекция S6 сегмента правого легкого. Гистологическим исследованием данного участка легкого туберкулез подтвержден, что абсолютно исключило опухолевую природу изменений и прогрессирование лимфомы.

Далее пациентка получала противотуберкулезную терапию под контролем врача-фтизиатра.

На данном этапе важно выделить, что в связи со сложностями, возникшими во время лечения туберкулеза (общее состояние на фоне терапии, осложнение в виде пневмоторакса), пациентка отказалась от продолжения полихимиотерапии лимфомы Ходжкина, так как опасалась, что сочетанное лечение перенесет крайне тяжело, несмотря на убеждения о необходимости продолжения ПХТ со стороны лечащего врача-гематолога.

При контрольной КТ через 6 месяцев от начала противотуберкулезного лечения выявлено прогрессирование лимфомы Ходжкина. Консилиумом принято решение о необходимости проведения ПХТ с изменением схемы лечения на AVD + BV. С пациенткой проведена разъяснительная беседа о неотвратимых последствиях, возникающих в результате отказа от противоопухолевого лечения. В итоге проведенной разъяснительной работы получено согласие на проведение ПХТ.

Пациентка получила терапию по схеме AVD + BV в объеме двух курсов в сочетании с противотуберкулезным лечением. Периоды агранулоцитоза были осложнены бактериальной и вирусной инфекцией, для купирования которой назначалась антибактериальная и противовирусная терапии, для восстановления кроветворения был использован колониестимулирующий фактор.

После проведения двух курсов ПХТ выполнена контрольная КТ ОГК и БП, на которой выявлена положительная динамика. Констатирована частичная ремиссия лимфомы Ходжкина. Признаков прогрессирования туберкулезной инфекции выявлено не было.

Продолжена ПХТ в объеме до 6 курсов по прежней схеме (AVD + BV). По их итогам проведена ПЭТ/КТ, где метаболически активных очагов не выявлено, констатирована полная ремиссия. Противотуберкулезное лечение по решению врача-фтизиатра было продолжено курсами осень-весна. После 16 введений брентуксимаба ведотина сохранялась полная ремиссия. Признаков возобновления туберкулезной инфекции не выявлено.

Опыт ведения данной пациентки указывает на то, что проведение сочетанного лечения обоих заболеваний — туберкулеза и лимфомы Ходжкина — необходимо для того, чтобы избежать потери контроля над каким-либо из указанных патологических процессов.

Выводы

Трудности в диагностике туберкулеза при лимфоме Ходжкина связаны с общими клиническими проявлениями двух заболеваний: вовлечение лимфоузлов (особенно медиастинальных), симптомы интоксикации, сходство рентгенологических данных, длительное бессимптомное течение туберкулеза. Клинические проявления туберкулеза при лимфоме Ходжкина возникают в разные фазы заболевания, часто маскируясь под основное заболевание. Течение болезни в подобных случаях приобретает стертый атипичный характер.

Возникновение туберкулеза во время проведения ПХТ имитирует картину резистентного течения либо прогрессирования лимфомы Ходжкина. Информативность диагностических тестов оказывается ниже, чем при классическом течении туберкулеза. Зачастую диагноз можно верифицировать лишь

после биопсии или удаления пораженного участка органа.

Данный клинический случай указывает на необходимость одновременного лечения обоих заболеваний, что позволяет избежать прогрессирования одного из процессов, добиться контроля течения заболевания, а также последующего излечения / ремиссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Литература:

1. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — 2018. — С. 9–27.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. / Ed. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. — Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017.
4. Шаркунов Н.Н. Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями, 2014. — URL: <http://www.hematology.ru/oncohematology/lymphomas/publication/012.pdf> (дата обращения: 31.10.2021).
5. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Чернова Н.Г., Шаркунов Н.Н., Марголин О.В., Шитарева И.В., Барях Е.А., Клясова Г.А., Рощина Л.С., Костина И.Э., Кравченко С.К., Пивник А.В., Воробьев А.И. Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Терапевтический архив. — 2014. — № 11. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-bolnyh-limfoproliferativnyimi-zabolevaniyami> (дата обращения: 31.10.2021).

WWW.PMARCHIVE.ru

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»



УДК 616.61

Г.И. НУРУЛЛИНА¹, Т.Н. ХАЛФИНА¹, Г.М. ИСЛАМОВА², А.С. САГИТОВА¹, Л.А. КРАСНОВА¹¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19

Контактная информация:**Нуруллина Гузель Ильшатовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7 (843) 290-18-20, **e-mail:** nurguzel@yandex.ru

Цель исследования — ознакомить с клиническим случаем развития острого повреждения почек после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-Cov-2 на фоне имеющегося длительного почечного заболевания.

Материал и методы. Пациент Б., 73 года, был переведен в отделение нефрологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» в связи с нарастанием азотемии и необходимостью проведения острого гемодиализа.

Результаты. Из анамнеза известно, что пациент с октября 2020 г. находился на лечении в ковидном госпитале. В период госпитализации были незначительно повышены показатели креатинина (144,7 ммоль/л) и мочевины (9,4 ммоль/л), но, учитывая длительный почечный анамнез, полученные данные были интерпретированы в пользу наличия ХБП 3Б стадии. Далее пациента выписали в удовлетворительном состоянии в связи с улучшением и двукратным отрицательным результатом теста на коронавирус. В последующем был эпизод ухудшения состояния, что привело ко второй госпитализации в ковидный госпиталь, во время которой в ходе диагностических мероприятий выявили резкий скачок показателей креатинина (944 ммоль/л) и мочевины (38,5 ммоль/л) до высоких цифр. Данные изменения были расценены как развитие острого почечного повреждения. Для дальнейшего лечения пациента перевели в нефрологическое отделение ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». Своевременно предпринятое лечение методом острого гемодиализа позволило достигнуть положительной динамики и стабилизации функций почек.

Выводы. Развитие новой коронавирусной инфекции не исключает первичного поражения почек, а также острого повреждения почек на фоне уже имеющегося заболевания.

Ключевые слова: острое повреждение почек, новая коронавирусная инфекция.

(Для цитирования: Нуруллина Г.И., Халфина Т.Н., Исламова Г.М., Сагитова А.С., Краснова Л.А. Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 129–132)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-129-132

G.I. NURULLINA¹, T.N. KHALFINA¹, G.M. ISLAMOVA², A.S. SAGITOVA¹, L.A. KRASNOVA¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Republican Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

Clinical case of acute kidney injury in a patient with COVID-19

Contact details:**Nurullina G.I.** — PhD (medicine), Assistant Lecturer of the Department of Hospital Therapy**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 290-18-20, **e-mail:** nurguzel@yandex.ru

The purpose — to present a clinical case of acute kidney injury after a new coronavirus infection SARS-Cov-2 against the background of existing long-term renal disease.

Material and methods. Patient B., male, 73 years old, was transferred to the Nephrology Department of the Republican Clinical Hospital due to the increase in azotemia and a need for acute hemodialysis.

Results. As is known from the anamnesis, the patient was treated in a COVID hospital since October 2020. During hospitalization, creatinine (144.7 mmol/L) and urea (9.4 mmol/L) were slightly increased, but given a long renal history, the data obtained were interpreted in favor of the presence of stage 3B CKD. Further, the patient was discharged in a satisfactory condition due to an improvement

and a double negative result of the coronavirus test. Then the patient's condition worsened, which led to a second hospitalization in the COVID hospital. Diagnostics revealed a sharp increase in creatinine (944 mmol/L) and urea (38.5 mmol/L). These changes were regarded as the development of acute renal injury. For further treatment, the patient was transferred to the Nephrology Department of the Republican Clinical Hospital. Timely treatment by acute hemodialysis allowed achieving positive dynamics and stabilization of kidney functions.

Conclusion. The development of a new coronavirus infection does not exclude primary kidney damage, as well as acute damage against the background of an existing disease.

Key words: acute kidney injury, new coronavirus infection.

(For citation: Nurullina G.I., Khalfina T.N., Islamova G.M., Sagitova A.S., Krasnova L.A. Clinical case of acute kidney injury in a patient with COVID-19. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 129-132)

На рубеже 2019–2020 гг. человечество столкнулось с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызванной штаммом SARS-CoV-2, которая быстро распространилась по всему миру и достигла масштабов пандемии. Общеизвестно, что для COVID-19 наиболее характерно поражение легких с развитием пневмонии и в ряде случаев остро респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На сегодняшний день накопились данные и о внелегочных проявлениях новой коронавирусной инфекции, что связано с единными патофизиологическими механизмами проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются во многих органах и тканях. Одними из основных мишеней вируса являются почки [1]. В почках АПФ-2 локализованы в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, нефроцитах проксимальных канальцев и клетках собирательных трубочек. Инфекция SARS-CoV-2 может как инициировать острое повреждение почек (ОПП), так и привести к прогрессированию основного почечного заболевания, что значительно утяжеляет течение инфекции, усложняет лечение и ведение пациентов с COVID-19 [2]. Согласно последним исследованиям, развитие ОПП при тяжелом течении инфекции COVID-19 значительно ухудшает прогноз у данной группы пациентов, более чем в два раза увеличивая риск смертельного исхода [3].

Частота острого повреждения почек при COVID-19 варьирует в широких пределах. Так, исследования, проведенные в Китае, показали, что ОПП развивается у 5–29% пациентов с COVID-19 в среднем через 7–14 дней после поступления, в то время как в отчетах из США опубликованы более высокие показатели, достигающие от 37 до 57% [1].

Лица с ХБП при COVID-19 также входят в группу пациентов с высокой летальностью. Летальные случаи зарегистрированы почти у каждого второго пациента с COVID-19 и ХБП [4]. У пациентов с COVID-19 без сопутствующей патологии летальность составляла 1,4%, а на фоне ХБП — 13,2% [5]. В других исследованиях было показано, что ХБП напрямую коррелирует с тяжестью клинического течения COVID-19 [6].

Механизмы повреждения почек при COVID-19 до конца не изучены. Патологические изменения в почках могут быть вызваны непосредственно цитопатическим эффектом на почечный эпителий, обусловленным локальной репликацией коронавируса SARS-CoV-2; тяжелым системным иммунновоспалительным ответом организма на вирус и развитием иммуноопосредованного повреждения почечного интерстиция, а также гиперкоагуляцией

с образованием микротромбозов в петлях клубочковых капилляров и нарушением микроциркуляции. До настоящего времени были описаны следующие независимые факторы риска развития ОПП при COVID-19 [7, 8]: пожилой возраст, негроидная раса, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, высокий индекс массы тела, хроническое заболевание почек, иммуносупрессивное состояние, курение, шок, требующий применения вазопрессорных препаратов. К развитию ОПП могут приводить и такие состояния, как гиповолемия и гипоксия [3]. Дополнительными факторами, усугубляющими почечное повреждение, могут выступать вторичные инфекции и сепсис, использование методов вентиляционной поддержки, а также развитие рабдомиолиза и гемофагocитарного синдрома [9].

Клинический случай

Пациент К., 73 года, с 20 ноября 2020 г. находился на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГАУЗ РКБ МЗ РТ с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелая форма. ДН 1. КТ2. Хроническая первичная подагра с поражением суставов (полиартрит) и почек (МКБ, тубулоинтерстициальный нефрит). Киста правой почки. ХБП С5 А3. ОПП 3 от 19.11.2020. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. ХСН I, ФК 2. Анемия смешанного генеза (железодефицитная анемия и анемия хронического заболевания), средней степени тяжести.

Из анамнеза известно, что первые симптомы заболевания в виде повышения температуры тела до 37,5 °С, появились 6 октября 2020 г. На следующий день пациент отметил ухудшение состояния: повышение температуры тела до 38,5 °С, появление выраженной слабости, ломоты в теле, кашля с небольшим количеством слизистой мокроты, умеренных болей в суставах; повышение артериальной давления до 150/90 мм рт. ст. С вышеуказанными жалобами он обратился в поликлинику по месту жительства, где был взят соскоб из носоглотки на наличие РНК SARS COV-2 и осуществлен забор крови. По результатам лабораторных анализов отмечались типичные для COVID-19 изменения: лимфоциты — 10%, СОЭ — 33 мм/ч, фибриноген общий — 478 мг/дл, СРБ — 48 мг/л. Кроме того, у пациента было выявлено повышение уровня креатинина (144,7 ммоль/л) и мочевины (9,4 ммоль/л), снижение СКФ по СКД-EPI 41 мл/мин/1,73 м². Из анамнеза: пациент 25 лет наблюдается с диагнозом первичной подагры с поражением почек и суставов. Учитывая длительный почечный анамнез и наличие



маркеров почечного повреждения, диагностирована ХБП 3Б стадии.

В течение следующей недели пациент стал отмечать прогрессирование клинической симптоматики: повышение температуры до 39 °С, потерю обоняния и вкуса; кашель стал постоянным с мокротой желтоватого цвета; появилась одышка, чувство нехватки воздуха; нарастали утомляемость, общая слабость, боли в плюснефаланговых суставах стопы, голеностопном и коленном суставах; участились подъемы артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Результат соскоба на SARS COV-2 от 14.10.2020 пришел положительным. Принимая во внимание факт верификации вируса SARS COV-2, а также учитывая пожилую возраст и прогрессирующее ухудшение состояния, пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь.

Объективно при поступлении: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Положение больного активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, высыпаний нет, температура 38,3 °С. Сатурация — 93%. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. ЧДД — 22 в минуту. Над легкими перкуторный звук легочный, аускультативно — дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Пульс — 76 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Границы сердца в пределах нормы. АД на обеих руках 150/90 мм рт. ст. Стул и диурез не нарушены. Пациент находился на стационарном лечении с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19. Внебольничная двусторонняя пневмония, средней степени тяжести. ДН1. КТ2» до 2 ноября 2020 г. Выписан с улучшением (температура 36,4 °С, SaO₂ — 97%, ЧДД — 20 в минуту, ЧСС — 82 в минуту), в удовлетворительном состоянии после второго отрицательного результата теста на коронавирус.

В течение 10 дней после выписки из стационара пациент отмечает ухудшение состояния. Из жалоб: подъемы температуры до 37,0 °С, снижение аппетита, тошнота, головокружения, утомляемость, общая слабость. По причине ухудшения состояния был регоспитализирован в ВИГ РКБ МЗ РТ. В общем анализе крови от 11.11.2020: лейкоциты — 9,5 x 10⁹/л, лимфоциты — 6,3%, эритроциты — 3,89 x 10¹²/л, гемоглобин — 114 г/л, СРБ — 43,2 мг/л. В биохимическом анализе крови на момент повторной госпитализации выявлено резкое увеличение уровня креатинина (944 мкмоль/л) и мочевины (38,5 ммоль/л), что можно объяснить развитием острого повреждения почек на фоне имеющейся ХБП. В общем анализе мочи от 14.11.2020: мутная, белок — 3,0 г/л, лейкоциты — 125 кл/мкл, эритроциты — 25 кл/мкл. В связи с нарастанием азотемии и необходимости проведения острого гемодиализа пациент 20.11.2020 был переведен в отделение нефрологии. При поступлении в отделение нефрологии пациент предъявлял жалобы на слабость, снижение аппетита, тошноту, повышенную утомляемость, кашель с небольшим количеством мокроты, умеренные непостоянные боли в плюснефаланговых суставах стопы, голеностопном и коленном суставах.

При поступлении в нефрологическое отделение: объективно — состояние стабильное, сознание ясное. Температура тела 36,6 °С. Суставы — кожа над пораженными суставами гиперемирована, отечность в области пораженных суставов. Перкуторный звук над легкими — ясный, легочный. Ау-

скультативно: дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. Сатурация — 97 %, ЧДД — 17 в минуту. Границы сердца не расширены, тоны приглушены. Сердцебиения ритмичные, ЧСС — 92 уд/мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Живот безболезненный. Почки не пальпируются. Отеки нижних конечностей до середины голени.

Проведено лечение: режим палатный; гепарин по 2,5 тыс. ЕД 2 раза в день подкожно; бисопролол 2,5 мг в 8 ч; преднизолон 90 мг на 200 мл физраствора внутривенно капельно 1 раз в день; омега-3 20 мг в 19 ч; амброксол 30 мг 2 раза в день, ежедневный острый гемодиализ; уход за диализным катетером: смена повязки, промывание, гепариновый замок — ежедневно.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная клиническая динамика и стабилизация функции почек. По результатам анализов от 23.11.2020: креатинин — 590 мкмоль/л, мочевина — 29 ммоль/л. В ОАК: лейкоциты — 9,76 x 10⁹/л, лимфоциты — 5,6%, эритроциты — 2,77 x 10¹²/л, гемоглобин — 78 г/л, СРБ — 12,4 мг/л.

В анализах от 27.11.2020 сохранялась тенденция к снижению уровня креатинина и мочевины (Crea — 409 мкмоль/л, Urea — 16,5 ммоль/л). На день выписки от 7.12.20: креатинин — 424 мкмоль/л, мочевина — 13,6 ммоль/л. Пациент был выписан с рекомендациями проведения программного гемодиализа и медикаментозной поддерживающей терапии.

Выводы

Повреждение почек является важным и распространенным фактором риска неблагоприятного прогноза COVID-19. Как ОПП, так и ХБП ассоциированы с тяжелым течением инфекции и увеличивают риск летального исхода у пациентов с COVID-19. Данный случай демонстрирует развитие ОПП на фоне существующей ХБП, что в конечном итоге привело к формированию терминальной почечной недостаточности, потребовавшей перевода больного на программный гемодиализ.

Лица с хронической болезнью почек представляют группу особого риска и внимания. Раннее выявление и постоянный мониторинг маркеров почечного повреждения на фоне новой коронавирусной инфекции и раннем постковидном периоде, своевременное начало лечения и поддержание функции почек определяют прогноз у данной категории пациентов.

Нуруллина Г.И.

<https://orcid.org/0000-0002-7697-187X>

Халфина Т.Н.

<https://orcid.org/0000-0003-4537-5730>

Исламова Г.М.

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4071>

Сагитова А.С.

<https://orcid.org/0000-0002-0588-8892>

Краснова Л.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1137-8258>

Литература

1. Glowacka M., Lipka S., Młynarska E., Franczyk B., Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19 // *Int J Mol Sci.* — 2021 Jul. — Vol. 22 (15). — P. 80–81.
2. Han X., Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments // *J Med Virol.* — 2021 Mar. — Vol. 93 (3). — P. 1387–1395.
3. Chebotareva N., Berns S., Androsova T., Moiseev S. Acute kidney damage in COVID-19 patients // *Clin Nephrol.* — 2021 May. — Vol. 95 (5). — P. 227–239.
4. Oyelade T., Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: An early systematic

review and metaanalysis / T. Oyelade, J. Alqahtan, G. Ganciani // Trop. Med. Infect. Dis. — 2020. — Vol. 5 (2). — P. 80.

5. COVID-19 and older adults: What we know / Z. Shahid [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2020. — Vol. 68 (5). — P. 926–929.

6. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A systemic review and metaanalysis / X. Wang [et al.] // Research (Wash D C). — 2020. — Vol. 2020. — 2020: 2402961.

7. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al: Acute

kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 // Kidney. — 2020. — Vol. 98 (1). — P. 209.

8. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M.K. Nadim [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. — 2020. — Vol. 16. — P. 747–764.

9. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J. et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup // Intensive Care Med. — 2020. — Vol. 46 (4). — P. 654–672.

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 616.151.5

**С.Д. МАЯНСКАЯ¹, А.А. ГИЛЬМАНОВ², А.А. КОДИРОВ², А.Ю. ТЕРЕГУЛОВ², М.М. МАНГУШЕВА¹,
Э.И. МУХИТОВА³**¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань³Городская клиническая больница № 7, г. Казань

Два клинических случая генетически детерминированного рестеноза коронарных артерий

Контактная информация:**Маянская Светлана Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

В статье представлены два клинических случая с тяжелым, злокачественным течением ИБС. В первом случае пациент с хроническим многососудистым поражением коронарных артерий и постоянными рецидивами окклюзирующих стенозов как в области имплантированных стентов, так и аортокоронарных шунтов. Во втором случае в течение 1 месяца наблюдалось три рецидива атеротромбоза и, как следствие, развитие повторных инфарктов миокарда одной и той же локализации. При этом оба пациента принимали всю необходимую базовую терапию, двойную антиагрегантную терапию и большие дозы статинов. Учитывая это обстоятельство и низкий уровень дезагрегации тромбоцитов, пациентам проведено генотипирование факторов тромбофилии. Были выявлены мутации гена SERPINE1 (PAI-1), контролирующего ингибитор активатора плазминогена, а также патологические генотипы тромбоцитарного гликопротеинового рецептора ITGB3(PIA1/PIA2). Кроме того, у первого пациента также была обнаружена гомозиготная аллель другого тромбоцитарного гликопротеина ITGA2(Phe224Phe), а у второго — бета-цепи фибриногена FGB-455. В статье обсуждаются особенности данных патологических генотипов и их роль в прогрессировании ИБС.

Ключевые слова: коронарные артерии, острый инфаркт миокарда, рестензы стентов, патологические генотипы SERPINE1, ITGB3, ITGA2, FGB, тромбофилия.

(Для цитирования: Маянская С.Д., Гильманов А.А., Кодиров А.А., Терегулов А.Ю., Мангушева М.М., Мухитова Э.И. Два клинических случая генетически детерминированного рестеноза коронарных артерий. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 133–138)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-133-138

**S.D. MAYANSKAYA¹, A.A. GILMANOV², A.A. KODIROV², A.Yu. TEREGULOV², M.M. MANGUSHEVA¹,
E.I. MUKHITOVA³**¹Kazan State Medical University, Kazan²Republican Clinical Hospital, Kazan³City Clinical Hospital No. 7, Kazan

Two clinical cases of genetically determined restenosis of coronary arteries

Contact details:**Mayanskaya S.D.** — MD, Professor of the Department of Hospital Surgery**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

The article presents two clinical cases with a severe, malignant course of coronary heart disease (CHD). In the first case, a patient had a chronic multivessel lesion of the coronary arteries and constant recurrence of occlusive stenosis both in the area of implanted stents and coronary artery bypass grafts. In the second case, three recurrences of atherothrombosis were observed within 1 month resulting in the development of repeated myocardial infarctions of the same localization. At the same time, both patients took all the necessary basic therapy, dual antiplatelet therapy and high doses of statins. Given this circumstance and the low level of platelet disaggregation, the patients underwent genotyping of thrombophilia factors. Mutations of the SERPINE1 (PAI-1) gene were identified, which controls the plasminogen activator inhibitor, as well as pathological genotypes of the platelet glycoprotein receptor ITGB3 (PIA1/PIA2). In addition, the homozygous allele of another platelet glycoprotein ITGA2 (Phe224Phe) was found in the 1st patient, and the fibrinogen beta chain FGB-455 was found in the 2nd patient. The article discusses the features of these pathological genotypes and their role in the progression of coronary artery disease.

Key words: coronary arteries, acute myocardial infarction, stent restenoses, pathological genotypes SERPINE1, ITGB3, ITGA2, FGB, thrombophilia.

(For citation: Mayanskaya S.D., Gilmanov A.A., Kodirov A.A., Teregulov A.Yu., Mangusheva M.M., Mukhitova E.I. Two clinical cases of genetically determined restenosis of coronary arteries. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 133–138)

Как известно, в 2020 г. в Российские рекомендации VII пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза категорию сердечно-сосудистого риска (ССР) впервые был введен термин «экстремальный риск» [1]. В группу экстремального ССР были включены пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией, или как минимум с двумя сердечно-сосудистыми осложнениями, возникшими в течение 2 лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) $\leq 1,4$ ммоль/л. Как часто приходится сталкиваться с подобными случаями в реальной клинической практике? Лечение таких пациентов вызывает значительные трудности в практической деятельности любого врача, а причины тяжелого рецидивирующего течения АССЗ могут быть различными. Это может быть и банальное отсутствие приверженности к лечению, но могут быть и сложные молекулярно-генетические нарушения, которые зачастую распознать непросто. К сожалению, подобных пациентов из года в год становится все больше и больше. И все чаще врачи сталкиваются с этой неразрешимой проблемой.

Ниже мы представляем два клинических случая пациентов экстремального риска АССЗ.

Случай 1. Пациент В., 48 лет, обратился к врачу по поводу болей давящего, сжимающего характера, возникающих при прохождении менее 100 м по ровной поверхности, с иррадиацией в спину и левую руку и одышку инспираторного характера. Со слов пациента, подобные боли появились в 2018 г. Тогда же была выполнена операция маммакоронарного шунтирования (МКШ) передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), добавочной ветви (ДВ), а также аортокоронарное шунтирование (АКШ) ДВ1, задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) и правой коронарной артерии (ПКА). Через 6 месяцев после хирургического лечения пациент отметил ухудшение самочувствия в виде возобновления болевого синдрома в грудной клетке и одышки при умеренной физической нагрузке. По результатам контрольной шунтографии была выявлена дисфункция шунта к ДВ1 и стеноз проксимального сегмента шунта к ЗМЖВ ПКА, в связи с чем было выполнено

стентирование ПКА с имплантацией трех стентов с лекарственным покрытием Promus. Однако еще через полгода клиническая картина стенокардии вновь рецидивировала, по поводу чего снова была выполнена коронарная ангиограмма (КАГ). На этот раз на КАГ наблюдался рестеноз в стентах ПКА, в проксимальном отделе до 90%, в среднем — до 50% и в дистальном — до 70%. Пациенту было произведено повторное стентирование всех трех отделов ПКА. Несмотря на это, в декабре 2019 г. вновь произошел рестеноз стентов ПКА и МКШ к ПМЖВ. Повторная попытка реканализации и стентирования данных сосудов оказалась безуспешной. В феврале 2019 г. повторно было выполнено стентирование ПКА «стент в стенте». В июле 2019 г. очередная КАГ выявила субтотальный рестеноз в стенте ПКА, и снова была предпринята попытка стентирования просвета. Однако и это оказалось ненадолго. В сентябре этого же года возобновились тяжелые ангинозные приступы. По данным КАГ, была выявлена окклюзия стента в проксимальной трети заднебоковой ветви (ЗБВ) до 80%, рестеноз в стенте ЗМЖВ ПКА, АКШ ПКА и полная окклюзия ДВ. Наконец, КАГ 2021 г. показала отсутствие визуализации АКШ ПКА, стеноз устья ДВ до 80%, окклюзирующий рестеноз стента от устья ПКА, хроническую окклюзию от среднего сегмента ПМЖВ. Фактически на этом закончилась попытка восстановить кровоток в коронарном русле у данного пациента.

Необходимо отметить, что по результатам исследования проходимости экстракраниальных сосудов шеи и головы сколько-нибудь значимых стенозирующих изменений ни в сонных, ни в позвоночных, ни в артериях головного мозга найдено не было.

Из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно выделить только артериальную гипертензию в течение 15 лет с максимальным повышением артериального давления (АД) до 170/80 мм. рт. ст. Примечательно, что уровень ХС ЛПНП был значительно ниже целевого и составлял 1,15 ммоль/л. Одновременно с этим уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) также был существенно ниже нормы (0,65 ммоль/л). При этом пациент постоянно принимал аторвастатин в дозе 80 мг, прасугрел в дозе 10 мг в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 100 мг.

По данным эхокардиограммы (ЭХО КГ) регистрировались признаки концентрической гипертрофии

левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 5,8 см; конечный систолический размер (КСР) ЛЖ — 3,5 см, масса миокарда (ММ) — 424,57 г, индекс ММ — 201,33 г/м²; толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ — 1,26 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 1,39 см; левое предсердие — 4,3 см, правое предсердие — 1,7 см. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ сохранялась на уровне 53% по Симпсону. Наблюдалась гипокинезия передних, нижних и ниже-перегородочных сегментов; жидкости в перикарде не было; клапаны сердца — интактные, регургитация минимальная.

Пациент был выписан с клинической картиной стенокардии напряжения 3 функционального класса на базовой терапии, состоящей из двойной антитромботической терапии (ДАТ) (prasugrel 10 мг + АСК 100 мг), аторвастатина 80 мг, бета-адреноблокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дополнительной антиангинальной терапии.

Случай 2. Пациент, Г., 51 год, поступил с жалобами на давящие боли за грудиной более трех часов, слабость, холодный пот, чувство «нехватки воздуха». На ЭКГ были выявлены признаки острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) передней стенки ЛЖ в сочетании с широким и глубоким деформированным зубцом Q в передне-перегородочной и верхушечной области (рис. 1). Уровень тропонина I составил 0,43 нг/мл. Из анамнеза стало известно, что пациент неделю назад уже перенес ИМпST той же локализации, не-

смотря на проводимое лечение большими дозами статинов и двойной комбинацией антитромботических препаратов (АТП) со стентированием ПМЖВ в другой клинике. Из факторов риска можно отметить курение в течение многих лет. 4 месяца назад пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с легким течением.

После неуспешного тромболитического лечения пациент был доставлен для проведения чрескожного коронарного вмешательства. Во время КАГ был обнаружен окклюзирующий тромбоз стента ПМЖВ (рис. 3). Пациенту повторно был имплантирован стент. Однако через 10 дней вновь произошел рестеноз стента. На ЭКГ в этот момент был зарегистрирован «провал» зубца R в отведениях передней стенки ЛЖ с увеличением зоны некроза (рис. 2). Во время повторного ЧКВ было произведено третье стентирование «стент в стент». Однако восстановить кровоток и расправить стент до TIMI 3 в этой зоне так и не удалось (рис. 3). Необходимо отметить, что в отличие от предыдущего случая в данной ситуации мы имели дело с однососудистым поражением коронарной артерии (КА). Однако от этого проблема была не менее драматичной.

Все это время, начиная с первого эпизода острого ИМ, пациент постоянно принимал ДАТ: сначала тикагрелор 90 мг 2 раза в сочетании со 100 АСК, затем был переведен на prasugrel в дозе 10 мг в сочетании со 150 мг АСК.

При исследовании брахиоцефальных артерий были выявлены признаки стенозирующего атеросклероза правой плечевой артерии и внутренней



Рисунок 1. ЭКГ пациента Г. при поступлении. Подъем сегмента ST в I, aVL, V1–V6. Патологический зубец Q в I, aVL, V1–V4. Отсутствие зубца R с V1–V3 (2-й эпизод)

Figure 1. ECG of patient G. at admission. STaI, aVL, V1–V6 segment elevation. Pathologic wave Q at I, aVL, V1–V4. Lack of wave R cV1–V3. (2nd episode)

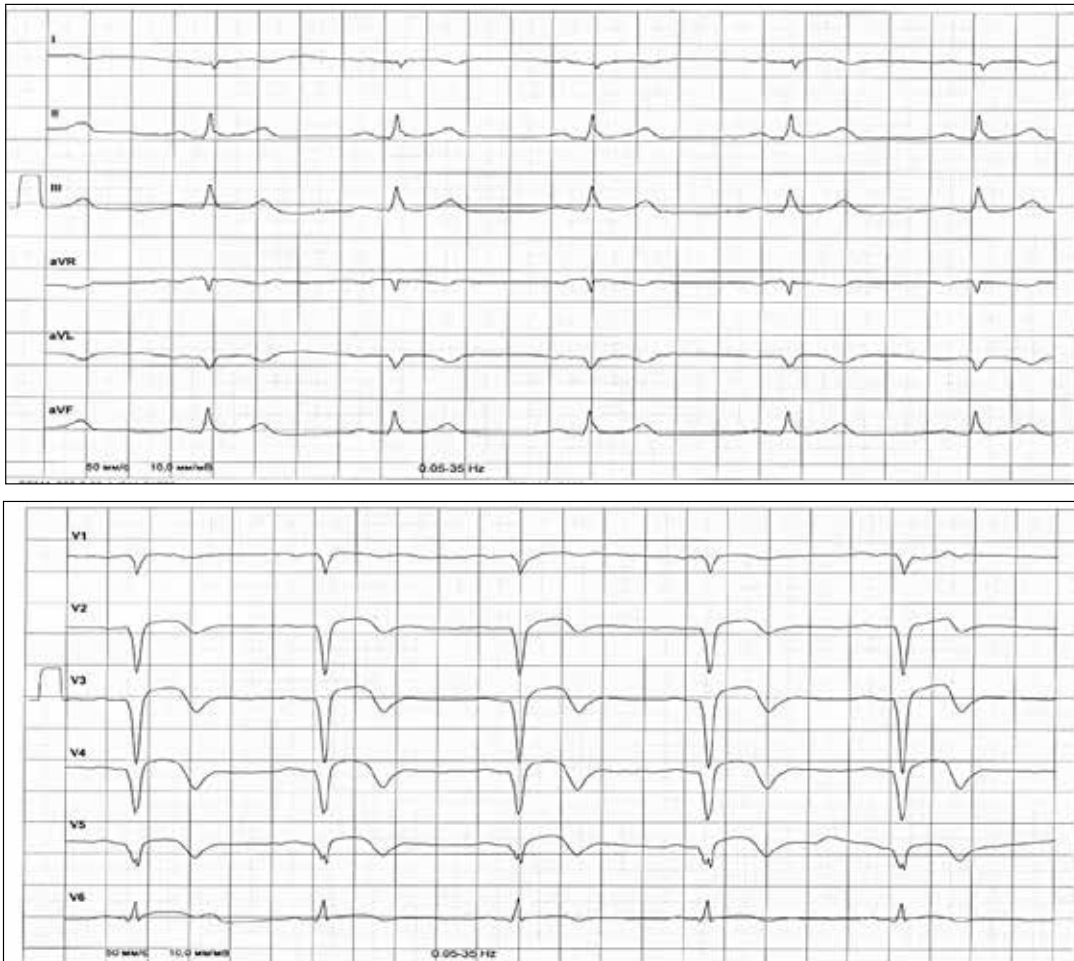


Рисунок 2. ЭКГ пациента Г. во время третьего рестеноза. Углубление и расширение зубца Q в I, aVL, V1–V5. Отсутствие зубца R в I, aVL, V1–V6. Куполообразный подъем сегмента ST в aVL, V2–V5. Двухфазный зубец T в I, aVL, V2–V6 (3-й эпизод)

Figure 2. ECG of patient G. during the 3rd restenosis. Extension and dilatation of the wave Q at I, aVL, V1–V5. Lack of wave R at I, aVL, V1–V6. Cupular rise of segment ST at aVL, V2–V5. Two-phase wave T at I, aVL, V2–V6 (3rd episode)

сонной артерии до 35%. Уровень ХС ЛПНП составил 1,61 ммоль/л, ХС ЛПВ — 0,39 ммоль/л, уровень триглицеридов был повышен до 2,3 ммоль/л.

По данным ЭХОКГ размеры камер сердца, также были небольшими: КДР ЛЖ — 5,0 см; КСР ЛЖ — 3,2 см, ММ — 269,67 г, индекс ММ — 149,2 г/м²; ТЗС ЛЖ — 1,1 см, ТМЖП — 0,9 см; левое предсердие — 3,7 см; ФВ ЛЖ — 43% по Симпсону. Регистрировалась акинезия передних, нижних и нижнеперегородочных сегментов; небольшое количество жидкости в перикарде.; увеличение регургитации митрального и трикуспидального клапанов до 2 степени в динамике наблюдения.

Пациент был выписан под наблюдение кардиолога на базовой терапии (прасугрел 10 мг, АСК 150 мг, розувастатин 40 мг, иАПФ и ББ).

Итак, с чем же были обусловлены столь быстро возникшие рестенозы стентов КА у данных пациентов? Необходимо отметить, что оба пациента довольно молодого возраста (< 55 лет) без признаков значимой дислипидемии и наследственной отягощенности. У первого пациента можно выделить фактор риск — артериальную гипертензию, у второго — курение. После ЧКВ оба пациента непрерывно принимали ДАТ и статины в больших дозах. Агрегационный тест во время лечения ДАТ пока-

зал, что уровень дезагрегации тромбоцитов как при лечении прасугрелом, так и тикагрелором, у обоих пациентов был ниже 50%. Поэтому, заподозрив признаки тромбофилии, пациентам было проведено соответствующее генетическое исследование (табл. 1).

Согласно данной таблицы, у обоих пациентов были выявлены: патологическая аллель гена SERPINE1 (PAI-1), контролирующего ингибитор активатора плазминогена, а также патологические генотипы тромбоцитарного гликопротеинового рецептора ITGB3 (PIA1/PIA2). Кроме того, у первого пациента также была обнаружена гомозиготная аллель другого тромбоцитарного гликопротеина ITGA2 (Phe224Phe), а у второго — бета-цепи фибриногена FGB -455. Все это свидетельствует о наличии у двух обсуждаемых пациентов генетических признаков тромбофилии. В первую очередь мы бы хотели напомнить, что в свое время проводили исследование полиморфизма целого ряда генотипов у пациентов с ИБС, в ходе которого выявили ассоциацию пяти изучаемых генов-кандидатов, в том числе ITGB3 (PIA1/PIA2) и FGB (-249C/T) с развитием повторного ИМ [2]. Причем полиморфизм гена ITGB3 существенно увеличивал частоту развития ИМ только в случае редкого мутантного гомозиготного

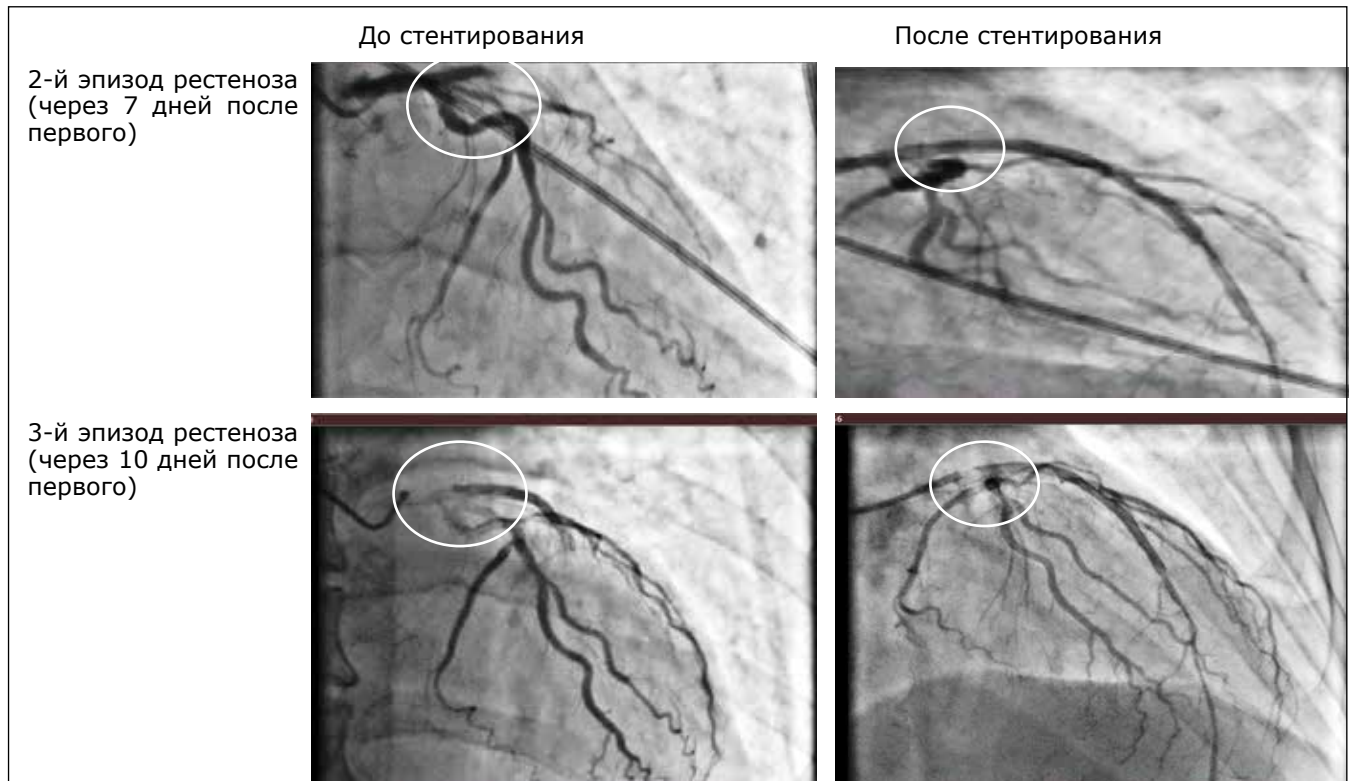


Рисунок. 3 КАГ пациента Г. при 2-м и 3-м эпизодах рестеноза ПМЖВ и последующем стентировании в той же локализации. При последнем эпизоде полного открытия стента до TIMI 3 достичь не удалось

Figure 3. Coronary angiography of patient G. at the 2nd and 3rd episodes of anterior interventricular branch restenosis and further stenting in the same location. During the last episode, complete opening of the stent up to TIMI3 was not achieved

Таблица 1. Выявленные патологические генотипы высокого риска тромбофилии
Table 1. Revealed pathologic genotypes of high risk of thrombophilia

	Генотипы	Результаты
1 пациент	ITGB3 (PIA1/PIA2) TC > CC	TC гетерозигота патология
	ITGA2: (Phe224Phe) TT > CT	TT гомозигота патология
	SERPINE1 (PAI-1) 5G > 4G	4G-4G гомозигота патология
2 пациент	FGB: -455 CT > TT	CT гетерозигота патология
	ITGB3 (PIA1/PIA2) CC > TC	CC гомозигота патология
	SERPINE1 (PAI-1) 5G > 4G	4G-4G гомозигота патология

генотипа CC, как в нашем случае со вторым пациентом. Известно, что он связан именно с ИМ и практически не встречается при хронических формах ИБС, тогда как гомозигота по ITGA2 может наблюдаться в обеих ситуациях [3]. Вероятно, с этим связано наличие гомозиготной патологической мутации ITGB3 именно у второго пациента с острым ИМ.

Интересные данные получены в последнее время относительно генов, кодирующих ингибитор активатора плазминогена типа 1 (от англ. plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1)). Известно, что фибринолитическая система состоит из баланса между скоростью активации плазминогена и деградацией

фибрина, обе из которых тонко регулируются пространственно-временными механизмами. Три различных ингибитора фибринолитической системы, которые по-разному регулируют эти две стадии, представляют собой PAI-1, α2-антиплазмин и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. PAI-1 является членом надсемейства ингибиторов сериновых протеаз (SERPINE) и ингибирует протеазную активность PA (от англ. plasminogen activator (PA)), образуя с ним комплексы и тем самым регулируя фибринолиз. Основным PA в сосудистой сети является активатор плазминогена тканевого типа (tPA), который секретируется эндотелиальными



клетками сосудов в качестве активного фермента и сохраняется на их поверхности. PAI-1, существующий в молярном избытке по отношению к tPA в плазме, регулирует количество свободного активного tPA в плазме и на поверхности клеток эндотелия, образуя комплекс tPA-PAI-1. Таким образом, высокие уровни PAI-1 в плазме напрямую связаны с ослабленным фибринолизом и повышенным риском тромбоза. Поскольку уровни PAI-1 в плазме значительно повышены при различных патологических состояниях, включая инфекцию и воспаление, фибринолитический потенциал в плазме и на эндотелии легко подавляется, вызывая отключение фибринолиза. Врожденный дефицит PAI-1 у человека, в свою очередь, приводит к опасным для жизни кровотечениям. Эти соображения подтверждают, что PAI-1 является первичным регулятором начального этапа фибринолиза и регулирует общую фибринолитическую активность [4].

Таким образом, семейство сериновых протеаз SERPINE играют важную роль в регуляции широкого спектра разнообразных биологических процессов. Они действуют как первичные ингибиторы фибринолиза, препятствуя внутренней активации плазминогена. Эти ингибиторы регулируют коагуляцию (тромбоз и тромболизис), нейротрофические факторы, транспорт гормонов, комплемент и воспаление, ангиогенез, гипертонию и многое другое [5]. Некоторые «серпины» связаны с прогрессированием или ремиссией некоторых видов рака, что делает их ценными для терапевтического или диагностического использования. PAI-1, основной регулятор тромболизиса, обладает потенциалом либо уменьшать, либо ускорять рост опухоли. Последние данные свидетельствуют, что блокада PAI-1 снижает миграцию, пролиферацию и выживаемость раковых клеток за счет модулирования функции рецептора PA урокиназного типа [6].

В процессе исследования были идентифицированы различные полиморфизмы гена SERPINE1, и их связь с различными патологическими состояниями в настоящее время широко обсуждается в литературе. Однако наиболее изучен этот ген с позиции его ассоциации с тромбофилией и коронарным атеросклерозом. Так, функциональный полиморфизм 5G/4G был оценен в контексте аневризматического субарахноидального кровоизлияния [7] ишемического инсульта и, конечно же, ИБС. Было показано, что этот аллель наиболее часто встречается при тяжелых формах ССЗ [8].

Более того, последние исследования показывают, что сверхэкспрессия гена SERPINE1 играет важную роль в коагулопатии, связанной с коронавирусом 2019 (COVID-19), что, вероятно, может играть ключевую роль в развитии как острого респираторного дистресс-синдрома [9], так и различных постковидных тромботических осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии, ИМ или инсульт. Здесь важно напомнить, что у второго, предельного нами, пациента незадолго до ИМ была верифицирована серопозитивная короновирусная инфекция, что в какой-то мере может навести на мысль определенной связи между патологической мутацией гена PAI-1 и COVID-19. Исходя из этого, в данных исследованиях предлагается рассматривать SERPINE1 в качестве многообещающей мишени для лечения тяжелых случаев COVID-19 [10].

Таким образом, оба рассматриваемых клинических случая представляют собой тяжелое течение ИБС с экстремально высоким ССР. В первом — это многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла с рецидивирующим стенозированием КА и АКШ, происходившее в течение всего 4 лет. Причем все рецидивы стенозов в основном возникали в области установленных стентов и шунтов. Во втором случае в течение месяца трижды рецидивировал тромбоз стента в ПМЖВ. Конечно, оба случая несколько отличаются друг от друга. В первом — хроническая коронарная недостаточность, во втором — острый коронарный синдром с исходом в острый рецидивирующий ИМ. Но наличие нестабильности коронарных бляшек и прогрессирование атеротромбоза у обоих пациентов, несмотря на отсутствие лабораторных признаков дислипидемии, проводимую терапию большими дозами статиннов с двойной комбинацией АТП и хорошую приверженность к лечению, требуют более детальной диагностики причин и, прежде всего, исключения генетически обусловленной тромбофилии или других патологических мутаций в системе эндотелий — тромбоциты — фибринолиз.

Маянская С.Д.

<http://orcid.org/0000-0001-6701-5395>

Гильманов А.А.

<http://orcid.org/0000-0002-6510-2732>

Кодиров А.А.

<http://orcid.org/0000-0002-6685-0644>

Терегулов А.Ю.

<http://orcid.org/0000-0001-5947-185X>

Мангушева М.М.

<http://orcid.org/0000-0002-6425-4216>

Мухитова Э.И.

<http://orcid.org/0000-0002-0950-0277>

Литература

1. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. — 2020. — Т. 38, № 1. — С. 7–42.
2. Маянская С.Д., Гараева Л.А., Тепляков А.Т. и др. Особенности полиморфизма генов FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3 и TGF β 1 у пациентов с повторным инфарктом миокарда // Бюллетень сибирской медицины. — 2020. — Т. 19, № 4. — С. 130–137.
3. Verdoia M., Cassetti E., Schaffer A. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Relationship Between Glycoprotein IIIa Platelet Receptor Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease // *Angiology*. — 2015. — Vol. 66 (1). — P. 79–85.
4. Urano T., Suzuki Y., Iwaki T. et al. Recognition of plasminogen activator inhibitor type 1 as the primary regulator of fibrinolysis // *Curr. Drug Targets*. — 2019. — Vol. 20. — P. 1695–1701.
5. Divella R., Daniele A., Abbate I. et al. Circulating Levels of PAI-1 and SERPINE1 4G/4G Polymorphism Are Predictive of Poor Prognosis in HCC Patients Undergoing TACE // *Translational Oncology*. — 2015. — Vol. 8. — P. 273–278.
6. Van De Craen B., Declercq P.J., Gils A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo // *Thromb Res*. — 2013. — Vol. 130 (4). — P. 576–585.
7. Hendrix P., Foreman P.M., Harrigan M.R. et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (SERPINE1) Polymorphisms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // *World Neurosurgery*. — 2017. — Vol. 105. — P. 672–677.
8. Koch W., Schrepf M., Erl A. et al. 4G/5G polymorphism and haplotypes of SERPINE1 in atherosclerotic diseases of coronary arteries // *Thromb Haemost*. — 2010. — Vol. 103 (6). — P. 1170–1180.
9. Kellici T.F., Pilka E.S., Bodkin M.J. Therapeutic Potential of Targeting Plasminogen Activator Inhibitor-1 in COVID-19 // *Trends in Pharmacological Sciences*. — 2021. — Vol. 42 (6). — P. 431–433.
10. Orfanos S., Hussein I. E.I., Nahass T. et al. Observational study of the use of recombinant tissue-type plasminogen activator in COVID-19 shows a decrease in physiological dead space // *ERJ Open Res*. — 2020. — Vol. 6. — P. 00455–02020.



УДК 616.127-002

Д.Р. САБИРОВА^{1,2}, Н.Н. ФИРСОВА², Ж.А. АБДУЛЛИНА², А.А. МАЛОВ^{1,2}, Л.Р. НАЗМУТДИНОВА¹¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²«Детская республиканская клиническая больница» МЗ РФ, г. Казань

Миокардит у подростка после перенесенного COVID-19

Контактная информация:**Сабирова Дина Рашидовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 420059, г. Казань, Оренбургский тракт, 140, **тел.:** +7 (843) 269-67-69, **e-mail:** dinasabirova@mail.ru

Миокардит — это воспалительное заболевание миокарда с широким спектром клинических проявлений. SARS-CoV-2 может представлять собой еще одну вирусную причину миокардита. Диагностика миокардита у детей является сложной из-за гетерогенной и неспецифической клинической картины. В качестве примера, иллюстрирующей потенциальную возможность поражения миокарда после перенесенного COVID-19, представлен случай постинфекционного миокардита у подростка. Авторы иллюстрируют возможности МРТ сердца в качестве золотого стандарта неинвазивного метода диагностики миокардита.

Ключевые слова: дети, миокардит, МРТ сердца, COVID-19.

(Для цитирования: Сабирова Д.Р., Фирсова Н.Н., Абдуллина Ж.А., Малов А.А., Назмутдинова Л.Р. Миокардит у подростка после перенесенного COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 139–142)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-139-142

D.R. SABIROVA^{1,2}, N.N. FIRSOVA², J.A. ABDULLINA², A.A. MALOV^{1,2}, L.R. AZMUTDINOVA¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Republican Children's Clinical Hospital, Kazan

Myocarditis following COVID-19 in an adolescent

Contact details:**Sabirova D.R.** — 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:** dinasabirova@mail.ru

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium with a wide range of clinical manifestations. SARS-CoV-2 may be considered as a potential etiological factor of myocarditis. Diagnosis of myocarditis in children is considered to be difficult because of the varied and nonspecific symptoms. A case of postinfectious myocarditis in an adolescent from our own practice is presented as an example demonstrating the potential possibility of myocardial damage after COVID-19. The authors show the capability of using a cardiac MRI as a gold standard for noninvasive imaging in myocarditis.

Key words: children, myocarditis, cardiac MRI, COVID-19.

(For citation: Sabirova D.R., Firsova N.N., Abdullina J.A., Malov A.A., Nazmutdinova L.R. Myocarditis following COVID-19 in an adolescent. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 139–142)

Данные о спектре сердечных проявлений инфекции COVID-19 у детей скудны, и наиболее часто документируемые кардиологические находки в педиатрической популяции включают миокардит, дисфункцию миокарда, перикардит и поражение коронарных артерий при мультисистемном вос-

палительном синдроме у детей. Также спорадические случаи миокардита были зарегистрированы у детей с COVID-19 в качестве первой клинической картины заболевания или сопутствовали тяжелой пневмонии [1, 2]. В настоящее время существует большой интерес и беспокойство к долгосроч-

ным последствиям COVID-19, называемым также постковидным синдромом. При исследовании 129 детей (Рим, Италия) с ранее диагностированным COVID-19 у трех развился мультисистемный воспалительный синдром (2,3%) и у двух — миокардит (1,6%) [3]. В исследовании спортсменов Университета штата Огайо (средний возраст 19,5 лет), которые выздоровели от COVID-19, 15% имели результаты МРТ, которые соответствовали основным критериям визуализации миокардита [4].

Миокардит — это воспалительное заболевание миокарда с широким спектром клинических проявлений, начиная от бессимптомного течения и заканчивая тяжелой сердечной недостаточностью [5]. Диагностика миокардита у детей является сложной из-за гетерогенной и неспецифической клинической картины. Примечательно, что SARS-CoV-2 может представлять собой еще одну вирусную этиологию миокардита [2].

В качестве примера, иллюстрирующего потенциальную возможность поражения миокарда после перенесенного COVID-19, представляем случай постинфекционного миокардита у подростка.

Клиническое наблюдение. Пациентка А., 16 лет, поступила в отделение кардиоревматологии ДРКБ с жалобами на одышку при физической нагрузке, головокружение, слабость. По данным анамнеза: три месяца назад перенесла новую коронавирусную инфекцию. Проходила стационарное лечение, в терапии: дексаметазон, гепарин натрия, амоксициллин + клавулановая кислота, умифеновир. В течение последних двух месяцев жалобы на одышку при физической нагрузке, слабость, частые головокружения, головные боли. Пациентка была консультирована кардиологом в поликлинике по месту жительства, по данным эхокардиографии (ЭХО КГ): утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) (10,6 мм, +2.29 zs), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) не увеличен (40 мм), сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная (73% по Тейхольцу). Коронарные артерии не расширены. Выявлен незначительный выпот в полости перикарда (8 мм в области верхушки сердца). Госпитализирована с подозрением на реактивный перикардит. Объективно по внутренним органам без патологии. Общеклинические исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма) без особенностей. В крови пациента обнаружены IgG к SARS-CoV-2. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) выявлена транзиторная АВ-блокада 1 степени (увеличение PQ-интервала до 220 мс). Проведено лечение: нимесулид, спиринолактон. Выписана с диагнозом «реактивный перикардит» на амбулаторный этап лечения под наблюдение детского кардиолога с рекомендациями продолжить прием нимесулида и спиринолактона. В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является основой противовоспалительной терапии как изолированного перикардита, так и при подозрении на сопутствующее вовлечение миокарда.

Через месяц ребенок планово поступил в ДРКБ с целью оценки эффективности проводимой терапии, а также дальнейшего диагностического поиска, так как перикардиальный выпот развивается в результате различных поражений как перикарда, так и миокарда.

На контрольной ЭХО-КГ отмечено регрессирование перикардиального выпота на фоне проведенной терапии, МЖП не утолщена (8,4 мм, +0,4 zs), КДР ЛЖ не увеличен (46 мм), сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная (70% по Тейхольцу). Коронарные артерии не расширены.

Была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов, по результатам которой выпота в полостях не выявлено, стенки желудочков не утолщены, без значимой асимметрии, левый желудочек не увеличен, сократимость его не снижена, в кино-МРТ зон гипо/акинезии не выявлено (ФВ ЛЖ 64%). Однако по данным отсроченного контрастирования late gadolinium enhancement (LGE) были выявлены зоны субэпикардиального отсроченного контрастирования гадолиния всех стенок ЛЖ, что характерно для некоронарного повреждения миокарда воспалительного генеза (рис. 1). По результатам обследования проведена ревизия диагноза. Выписана с диагнозом: реконвалесцент перенесенного острого постинфекционного миокардита, НК0. Рекомендовано наблюдение педиатра и кардиолога, прием кардиотропных препаратов, контроль ЭКГ и ЭХО-КГ через 3 месяца. Контроль МРТ сердца через 6 месяцев.

Обсуждение

Истинная распространенность миокардитов до сих пор неизвестна, что обусловлено бессимптомным течением заболевания в ряде случаев. Предполагаемая ежегодная заболеваемость миокардитом составляет от 1 до 2 на 100 тыс. детей. Диагностика миокардита является сложной задачей в эпоху COVID-19 и мультисистемного воспалительного синдрома у детей, которые могут иметь сходные клинические симптомы [6], например одышку.

Первоначальное подозрение на миокардит обычно основывается на клинической картине, но она широко варьирует от кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти до бессимптомных пациентов. Классическим проявлением миокардита является развитие симптомов сердечной недостаточности. Другие клинические проявления миокардита у детей — боль в груди, одышка, тахикардия покоя, сердцебиение, аритмии, обмороки, боль в животе и рвота. Было обнаружено, что боль в груди является типичным симптомом острого миокардита у подростков [5, 6]. В серии случаев нескольких пациентов-подростков с диагнозом миокардит описаны симптомы сильной боли в груди в сочетании с повышением сердечного тропонина I, изменениями сегмента ST и зубца T [5].

Клинические исходы детей с миокардитом также широко варьируют от частичного или полного клинического выздоровления до прогрессирующей хронической сердечной недостаточности, требующей механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца. Общая смертность от миокардита, как сообщается, составляет 7–15% в педиатрической популяции [5, 6].

Еще одной причиной, по которой диагностика миокардита затруднена, является ограниченная диагностическая точность большинства доступных неинвазивных диагностических тестов.

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются более чем у 93% пациентов с миокардитом, но нормальная ЭКГ не исключает возможности заболевания. Нет ни одной аномалии ЭКГ, которая возникает с достаточной частотой, чтобы быть конкретным маркером миокардита [5].

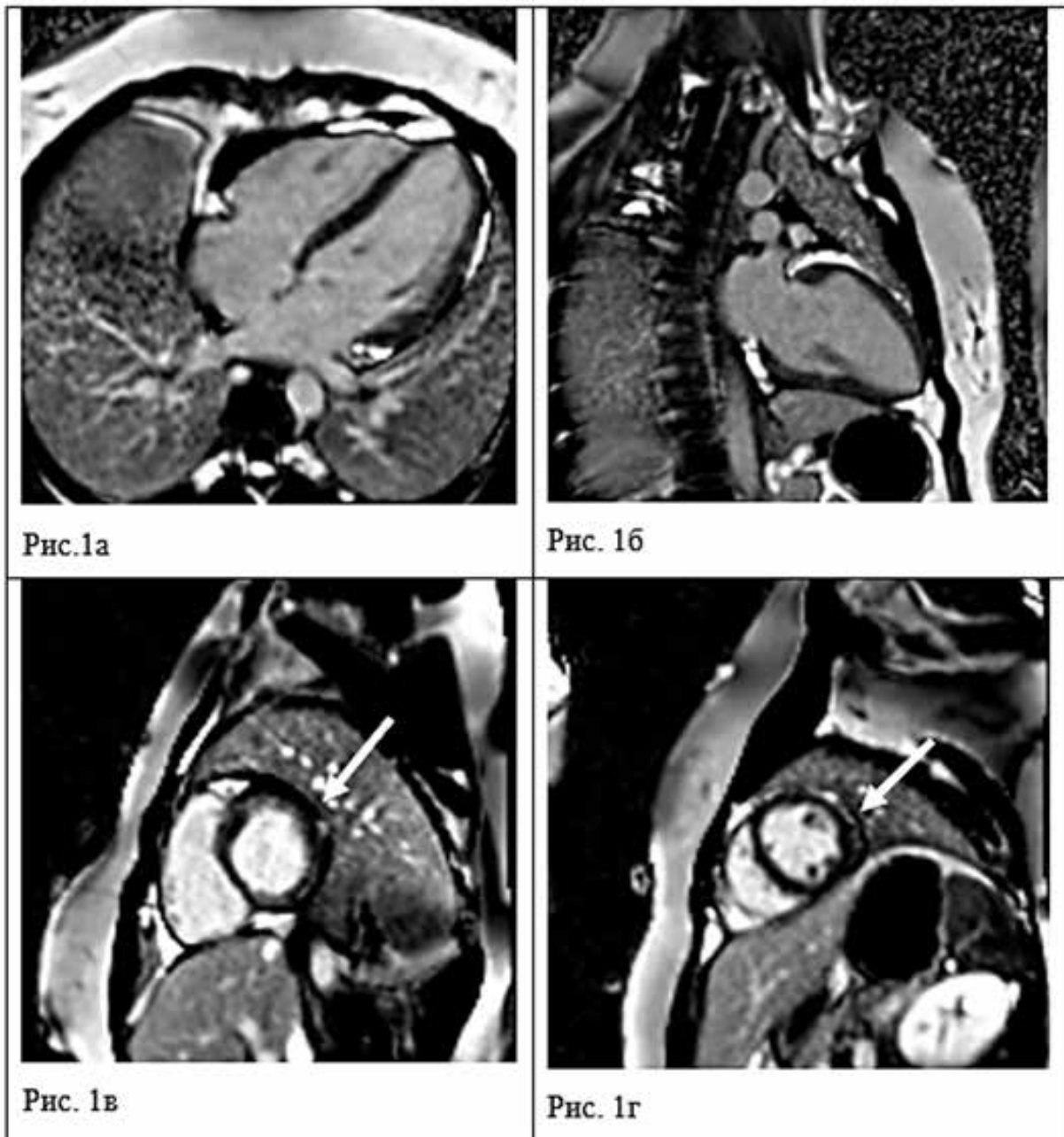


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография сердца: отсроченное контрастирование миокарда, визуализация субэпикардиальных зон повреждения миокарда передней, боковой, нижней стенок ЛЖ (характерно для поствоспалительного кардиофиброза, указано стрелкой). 1а — 4-х камерная проекция, 1б — 2-х камерная проекция, 1в, г — серия срезов по короткой оси сердца

Figure 1. MRT of heart: late gadolinium enhancement of myocardium, visualization of subepicardial myocardium lesion zones of the frontal, lateral, and inferior wall of the left ventricle (characteristic of postinflammatory cardiofibrosis, indicated with an arrow). 1а — 4-chamber projection, 1б — 2-chamber projection, 1в, г — series of sections by the short axis of heart

Эхокардиография остается более полезным диагностическим тестом в случаях с клиническим подозрением на миокардит. Наиболее типична дилатация левого желудочка со снижением сократимости миокарда ЛЖ. Другим эхокардиографическим признаком, который может помочь поставить диагноз, является наличие локальных зон гипокинеза ЛЖ. Эхокардиография выявляет псевдогипертрофию стенок ЛЖ ввиду отека стенок. Митральная регургитация и перикардиальный выпот также могут наблюдаться и помогают поставить диагноз [7]. Таким

образом, хотя эхокардиография является инструментом визуализации первой линии, ее способность различать конкретные диагнозы является неоптимальной [8]. Известно, что у пациентов с латентными формами миокардита локальных зон нарушения сократимости может не быть, что не позволяет опираться только на этот признак и требует исследования тканевых характеристик, что возможно с помощью МРТ и/или эндомиокардиальной биопсии.

Окончательная диагностика проводится по установленным гистологическим, иммунологическим и



иммуногистохимическим данным в образцах тканей миокарда, полученных путем эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Тем не менее ЭМБ имеет много рисков, недоступна в большинстве центров, которые лечат пациентов с миокардитом, и не проводится регулярно. Учитывая инвазивный характер эндомикардиальной биопсии, МРТ сердца в настоящее время является золотым стандартом неинвазивного метода диагностики миокардита [6].

МРТ сердца является эталонным стандартом для оценки структуры и функции миокарда. Американский колледж кардиологов, Европейское общество кардиологов и Общество сердечно-сосудистого магнитного резонанса сходятся во мнении, что МРТ следует рассматривать для пациентов с необъяснимыми, постоянными или повторяющимися сердечно-сосудистыми симптомами (например, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, боль в груди, усталость или другие симптомы повреждения миокарда или сердечной недостаточности) более чем через 4 недели после выздоровления от COVID-19 [8].

По данным одного из систематических обзоров, большинство случаев поражения сердечно-сосудистой системы после перенесенного COVID-19 выявлено после проведения МРТ, которая имеет более высокую чувствительность к обнаружению повреждения миокарда. Зарегистрированные клинические диагнозы с использованием МРТ в этих исследованиях включали миокардит ($n = 84/785$, диапазон 0–37%), миоперикардит ($n = 15/785$; диапазон 0–11%) перикардит ($n = 4/785$; диапазон 0–3%) [9].

Выявление миокардита в постковидный период вызвало обеспокоенность у медицинского сообщества. В исследовании 129 детей после перенесенного COVID-19 у двух развился миокардит (1,6%). Пациентов оценивали в среднем через $162,5 \pm 113,7$ дней после ПЦР-диагностики COVID-19 [3]. В исследовании спортсменов Университета штата Огайо (26 спортсменов со средним возрастом 19,5 лет с бессимптомным или малосимптомным предшествующим COVID-19) 15% имели результаты МРТ, которые соответствовали основным критериям визуализации миокардита. Двое из этих 4 спортсменов с признаками миокардита имели легкие симптомы (одышку), в то время как другие 2 были бессимптомными. Причем на ЭКГ не было изменений, а объемы и функции желудочков соответствовали нормальному диапазону у всех спортсменов по данным ЭХО-КГ и МРТ [4]. Результаты более поздних, более масштабных исследований показывают, что миокардит встречается относительно редко, особенно в случаях бессимптомного или легкого COVID-19 [4].

Выводы

Миокардит в постковидном периоде является новым вызовом для педиатров и детских кардиоло-

гов. Представленный случай показывает, насколько сложной может быть диагностика миокардита у подростков. У нашего пациента проведение МРТ сердца позволило выявить признаки повреждения миокарда и оказалось решающим в постановке диагноза.

В период пандемии COVID 19 все симптомные дети (с жалобами на одышку при физической нагрузке, сердцебиение, боль в груди, усталость) для выявления миокардита должны быть обследованы с проведением ЭКГ, ЭХО-КГ. При наличии изменений по этим данным необходимо дальнейшее исследование с проведением МРТ сердца как золотого стандарта неинвазивной диагностики миокардита.

Сабирова Д.Р.

<https://orcid.org/0000-0003-0501-405X>

Фирсова Н.Н.

<https://orcid.org/0000-0001-9979-9964>

Абдуллина Ж.А.

<https://orcid.org/0000-0002-4767-6652>

Малов А.А.

<https://orcid.org/0000-0003-3261-9986>

Назмутдинова Л.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-8977-2028>

Литература

1. Lamprinos N., Ladomenou F., Stefanaki S. et al. Pericarditis Following Recovery from COVID-19 Infection in a 15-Year-Old Boy: A Postinflammatory Immune-Mediated Presentation or a New-Onset Autoimmune Disease // *Cureus*. — 2021. — Vol. 13 (11). DOI: 10.7759/cureus.19255
2. Rodriguez-Gonzalez M., Castellano-Martinez A., Cascales-Poyatos H.M., Perez-Reviriego A.A. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review // *World J Clin Cases*. — 2020. — Vol. 8 (21). — P. 5250–5283. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250
3. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A. et al. Preliminary evidence on long COVID in children // *Acta Paediatr*. — 2021. — Vol. 110 (7). — P. 2208–2211. DOI: 10.1111/apa.15870
4. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? // *Am Heart J Plus*. — 2021. — Vol. 5. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100025
5. Bejiqi R., Retkoceri R., Maloku A. et al. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature // *Open Access Maced J Med Sci*. — 2019. — Vol. 7 (1). — P. 162–173. DOI: 10.3889/oamjms.2019.010
6. Shah H.P., Frye R., Chang S. et al. Challenges of Diagnosing Viral Myocarditis in Adolescents in the Era of COVID-19 and MIS-C // *Case Rep Pediatr*. — 2021. DOI: 10.1155/2021/4797498
7. Rodriguez-Gonzalez M., Sanchez-Codez M.I., Lubian-Gutierrez M., Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study // *World J Clin Cases*. — 2019. — Vol. 7 (5). — P. 548–561. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i5.548
8. Petersen S.E., Friedrich M.G., Leiner T. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients With COVID-19 // *JACC Cardiovasc Imaging*. — 2021. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.021
9. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R. et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review // *Clin Microbiol Infect*. — 2021. — Vol. 27 (9). — P. 1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015



УДК 616-002.151

А.Х. БУЛАТОВА^{1,2}, В.Г. ШАКИРОВА¹, А.Р. САУБАНОВА¹, З.Л. ХАМИДУЛЛИНА²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

²Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

Полисерозит у ребенка с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (клинический случай)

Контактная информация

Булатова Асия Халитовна — аспирант кафедры инфекционных болезней

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.:** +7-909-308-12-51, **e-mail:** Asiyakhaertynova@gmail.com

Среди природно-очаговых инфекций, регистрируемых на территории Республики Татарстан, наиболее распространенной является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС). У детей клинические проявления ГЛПС могут отличаться от классической картины, характерной для взрослых, с возможным развитием атипичного течения. К редким проявлениям ГЛПС у детей относят выпоты в различные полости организма: плевральную полость, перикард, полость малого таза. В статье приводится случай ГЛПС у ребенка 13 лет, у которого имело место развитие полисерозита, проявившегося выпотом в плевральную полость, перикард и полость малого таза. С учетом возможного развития полисерозита при ГЛПС целесообразно проведение УЗИ плевральных полостей, сердца, органов брюшной полости, малого таза.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка, дети, полисерозит.

(Для цитирования: Булатова А.Х., Шакирова В.Г., Саубанова А.Р., Хамидуллина З.Л. Полисерозит у ребенка с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (клинический случай). Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 1, С. 143–145)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-143-145

A.KH. BULATOVA^{1,2}, V.G. SHAKIROVA¹, A.R. SAUBANOVA¹, Z.L. KHAMIDULLINA²

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

²Republic Clinical Infectious Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

Polyserositis in a child with hemorrhagic fever with renal syndrome (a clinical case)

Contact details:

Bulatova A.Kh. — post-graduate student of the Department of Infectious Diseases

Address: 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-909-308-12-51, **e-mail:** Asiyakhaertynova@gmail.com

Among the natural-focal infections registered in the territory of the Republic of Tatarstan, the most common is hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). In children, the clinical manifestations of HFRS may differ from the classical clinical picture characteristic for adults, with possible atypical course of the disease. Rare manifestations of HFRS in children include effusions in various areas of the body: the pleural cavity, pericardium, or pelvic cavity. The article presents a case of HFRS in a 13-year-old child who developed polyserositis manifesting as an effusion in the pleural cavity, pericardium, and pelvic cavity. Given the possible development of polyserositis in HFRS, an ultrasound of the pleural cavity, heart, abdominal and pelvic organs is suggested.

Key words: hemorrhagic fever, children, polyserositis.

(For citation: Bulatova A.Kh., Shakirova V.G., Saubanova A.R., Khamidullina Z.L. Polyserositis in a child with hemorrhagic fever with renal syndrome (a clinical case). Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 1, P. 143–145)

В последнее десятилетие на территории Российской Федерации (РФ) сохраняется чрезвычайно напряженная обстановка по заболеваемости природно-очаговыми вирусными инфекциями, в структуре которых доля геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) достигает почти 90%. Наибольшее количество заболевших ГЛПС регистрируется в Приволжском федеральном округе (ПФО). По данным Роспотребнадзора, именно на этот регион ежегодно приходится до 90% общей заболеваемости ГЛПС по стране [1].

Республика Татарстан (РТ) среди регионов РФ по заболеваемости ГЛПС входит в первую десятку с уровнем, ежегодно превышающим среднегодовой показатель по России в 5–10 раз. По данным Роспотребнадзора, в 2020 г. в РТ зарегистрировано 449 случаев заболевания ГЛПС, показатель заболеваемости составил 12,03 на 100 тыс. населения, что в 5 раз выше, чем в РФ (2,62 на 100 тыс. населения) [2].

Заболевание характеризуется циклическим течением, синдромом интоксикации, системным поражением мелких сосудов, своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит) с развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Известно, что ГЛПС характеризуется многообразием клинических проявлений с возможностью атипичного течения, не позволяющих своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию [3–5]. ГЛПС чаще регистрируется у лиц трудоспособного возраста [6, 7]. Особый интерес представляет ГЛПС у детей, поскольку заболевание у них регистрируется редко. Так, по данным Роспотребнадзора, в РТ в 2020 г. заболеваемость среди детей составила 0,3 на 100 тыс. населения. По мнению Nuttunen N.P. с соавт., у детей преобладают нетяжелые формы ГЛПС [8]. При этом клинические проявления и течение ГЛПС у детей могут отличаться от классической картины, характерной для взрослых, с возможным развитием атипичных вариантов [9, 10]. К редким проявлениям ГЛПС у детей и взрослых относят выпоты в различные полости организма: плевральную полость, [11, 12, 15], перикард [13], полость малого таза [14].

Ниже приводим клинический случай ГЛПС у ребенка 13 лет, у которого отмечено развитие полисерозита, проявившегося выпотом в плевральную полость, перикард и полость малого таза.

Пациент А. поступил в РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ 20.07.2021 (на 6 день болезни) с жалобами на фебрильную лихорадку в течение последних 5 дней, слабость, сухой кашель, болезненность в икроножных мышцах.

Из эпидемиологического анамнеза установлено, что за месяц до заболевания пациент проживал на даче вблизи лесного массива.

Состояние при госпитализации было средней тяжести за счет интоксикации и катарального синдрома. Температура тела 38 °С. Сознание ясное, менингеальные знаки отрицательные. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. Отмечался конъюнктивит. В зеве — умеренно выраженная гиперемия задней стенки глотки. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипов не отмечалось. ЧД — 20 в мин, SpO₂ — 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 114 в мин, АД — 110/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Диурез не снижен.

В общем анализе крови (ОАК) в день госпитализации отмечалось снижение уровня тромбоцитов до 53×10^9 /л. В биохимическом анализе крови имело место повышение АСТ до 372,6 ЕД/л, С-реактивного белка — до 15,02 мг/л, креатинина — до 96 мкмоль/л и мочевины — до 9,1 ммоль/л (табл. 1). Скорость клубочковой фильтрации — 76,8 мл/мин по Шварцу ($N 127 \pm 89$). В общем анализе мочи (ОАМ): снижение удельного веса менее 1005, умеренная протеинурия 0,3 г/л. В анализе мочи по Зимницкому признаков гипоизостенурии не выявлено.

Учитывая наличие эпидемиологического анамнеза, синдрома интоксикации и катаральных проявлений, а также тромбоцитопении в ОАК, было проведено обследование пациента на ГЛПС. Методом ИФА в крови были обнаружены антитела к хантавирусу класса IgM с КП — 8,13, IgG с КП — 23,60. Обследование на ДНК герпесвирусов, определение антител к лептоспирам показали отрицательный результат.

На рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных изменений не выявлено, однако обнаружено скопление жидкости в правом костнодиафрагмальном синусе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плевральных полостей выявлено

Таблица 1. Гематологические показатели больного А. в динамике
Table 1. Hematological indicators of patient A. in dynamics

Показатели:	20.07.2021(1 д. г.)	25.07.2021 (6 д. г.)
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,94	$5,02 \times 10^{12}$
Гемоглобин г/л	139 г/л	144 г/л
Тромбоциты ($\times 10^9$)	53×10^9	288×10^9
Гематокрит %	42%	41,4%
Лейкоциты ($\times 10^9$)	$8,8 \times 10^9$ (нейтр. 31,5%, лимф. 59,2%)	$7,4 \times 10^9$
АЛТ (Ед/л)	30,6 Ед/л	46,5 Ед/л
АСТ (Ед/л)	372,6 Ед/л	28,2 Ед/л
Креатинин (мкмоль/л)	96 мкмоль/л	80 мкмоль/л
Мочевина (ммоль/л)	9,1 ммоль/л	4,4 ммоль/л
СРБ (мг/л)	15,02 мг/л	3,63 мг/л

расхождение листков плевры слева до 15 мм (объем около 150 мл), справа — до 30 мм (объем около 300 мл). При проведении УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства визуализирована свободная жидкость в малом тазу толщиной до 79 мм (объем около 200–мл). Размеры правой почки составили 107 × 45 мм, левой — 102 × 42 мм, толщина паренхимы обеих почек составила 20 мм, умеренно повышенной эхогенности. Выявлено увеличение доли печени до 140 мм, размеры левой доли составили 58 мм, хвостатой доли — 15 мм. Проведена эхокардиография (ЭХО-КГ), на которой выявлено расхождение листков перикарда у левого предсердия до 5 мм.

На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, был выставлен диагноз: ГЛПС, средней степени тяжести, полисерозит. Было назначено лечение: антибактериальная терапия (цефтриаксон), инфузия глюкозо-солевыми растворами, глюкокортикостероиды (преднизолон), мочегонные препараты (фуросемид, спиронолактон).

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры на 3 день госпитализации (11 день болезни), повышение количества тромбоцитов до $288 \times 10^9/\text{л}$, снижения объема жидкости в плевральных полостях на 7 день госпитализации до 5 мм с двух сторон.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 7 день госпитализации (12 день болезни).

Таким образом, приведенный случай показывает возможность атипичного течения ГЛПС у детей с развитием полисерозита.

Обсуждение

ГЛПС — природно-очаговое заболевание с развитием геморрагического, инфекционно-токсического и почечного синдромов. Несмотря на широкую распространенность ГЛПС, у детей картина заболевания недостаточно изучена. В приведенном клиническом случае ГЛПС у ребенка сопровождался развитием полисерозита.

Полисерозиты могут ассоциироваться с разными по этиологии заболеваниями, включающими аутоиммунные, аутовоспалительные, эндокринные, метаболические, онкологические и инфекционные заболевания [16]. Описаны полисерозиты, обусловленные вирусом Эпштейн — Барр, парвовирусом В19, энтеровирусом [16]. В данном случае пациент был обследован на семейство герпесвирусов: ДНК возбудителей не обнаружены.

Причина развития полисерозита при ГЛПС недостаточно изучена. По мнению Maskow E., Gavrilovskaya I. развитие полисерозита при хантавирусной инфекции может быть обусловлено поражением эндотелиальных клеток с повышением их проницаемости и плазмореей [17]. По результатам проведенных ими исследований, было установлено, что выпот в плевральную полость при ГЛПС носит скорее трансудативный характер [17]. Полисерозиты при вирусных инфекциях имеют доброкачественное течение [16].

В приведенном случае развитие полисерозита не повлияло на тяжесть течения заболевания, что согласуется с данными других авторов [16].

Выводы

Таким образом, ГЛПС у детей может протекать атипично с развитием полисерозита с выпотом в

плевральную полость и перикард, с минимальными клиническими и лабораторными проявлениями нарушения функции почек. С целью своевременного выявления полисерозита при ГЛПС целесообразно проведение УЗИ плевральных полостей, сердца, органов брюшной полости, малого таза.

Булатова А.Х.

<http://orcid.org/0000-0002-6167-1882>

Шакирова В.Г.

<http://orcid.org/0000-0003-1174-8279>

Саубанова А.Р.

<http://orcid.org/0000-0001-9089-9184>

Литература

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020. — № 2. — С. 62–70.
2. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=17714
3. Киселева Л.М., Грузинцева Ю.П. Особенности клинического течения хантавирусной инфекции в некоторых регионах Приволжского федерального округа // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, прил. № 1. — Материалы II Ежегодного Конгресса по инфекционным болезням. — С. 143–144.
4. Морозов, В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. и др. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 156–161.
5. Рошупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Самара: Изд. Университета, 1995. — 350 с.
6. Шакирова В.Г., Гайфуллина Э.Г., Хаертынова И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: анализ эпидемиологической ситуации в республике Татарстан за период 2003–2015 гг. // Дневник Казанской медицинской школы. — 2017. — № 2 (16). — С. 21–24. (ИФ-0,147).
7. Иванова А.В., Попова Н.В., Карнаухов И.Г., Чумачкова Е.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 1. — С. 23–31.
8. Huttunen N.P., Mäkelä S., Pokka T., Mustonen J., Uhari M., Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathy epidemic in pediatric and adult patients // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 2011. — Vol. 43 (6-7). — P. 405–410.
9. Zhang L., Ma Qs., Zhang Y. et al. Analysis of misdiagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: two cases and literature review // BMC Nephrology. — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 383. DOI: 10.1186/s12882-019-1562-0
10. Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у ребенка раннего возраста // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12 (5). — С. 152–158.
11. Bahk YW., Kim CY., Radiologic manifestations of epidemic haemorrhagic fever with renal syndrome // The British Journal of Radiology. — 1978. — Vol. 51 (611). — P. 847–850.
12. Linderholm M., Billstrom A., Settergren B., Tarnvik A., Pulmonary involvement in nephropathiaepidemia as demonstrated by computed tomography // Infection. — 1992. — Vol. 20. — P. 263–266.
13. Park K.H., Kang Y.U., Kang S.-J., Jung Y.-S., Jang H.-C., Jung S.-I. Experience with Extra renal Manifestations of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in a Tertiary Care Hospital in South Korea // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2011. — Vol. 84 (2). — P. 229–233.
14. Qiu F.Q., Li C.C., Zhou J.Y. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated with aortic dissection: A case report // World Journal of Clinical Cases. — 2020. — Vol. 8. — P. 5795–5801.
15. Kim E.A., Lee K.S., Primack S.L., Yoon H.K., Byun H.S., Kim T.S. et al. Viral pneumonias in adults: radiographic and pathologic findings // Radiographics. — 2002. — Vol. 22. — P. 137–149.
16. Losada I., Moreno Juan González; Roda N., Ventayol L., Borjas Y., Domínguez F.J., Fernández V., Victoria G.G., Mercedes; Payeras A. Polyserositis: a diagnostic challenge // Internal Medicine Journal. — 2018. — Vol. 48 (8). — P. 982–987.
17. Mackow E., Gavrilovskaya I. Hantavirus regulation of endothelial cell functions // Thrombosis and Haemostasis. — 2009. — Vol. 102 (6). — P. 1030–1041.



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки (www.elibrary.ru);
- архивная версия журнала – www.pmarchive.ru;
- сайт редакции – www.mfvt.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.

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо

! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ

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 (корректурой, 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 30101810600000000603

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 –квadrat. 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. Бултерова, 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...

И.И. IVANOVA¹, А.А. 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»

