

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
для последипломного образования врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

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

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

Том 22, № 2. 2024



ИЗДАЕТСЯ С 2003 г.

СКВОЗНОЙ НОМЕР ВЫПУСКА — 155

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. При итоговом распределении журналов Перечня ВАК по категориям К1, К2, К3 в 2023 году журнал «Практическая медицина» распределен в группу К2.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ журнала «Практическая медицина с учетом цитирования из всех источников в 2022 году — 0,575  
DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2

## 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»  
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.pmarhive.ru



Член Ассоциации  
научных редакторов  
и издателей — АНРИ



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»  
Агенства «Книга-Сервис» 37140

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,  
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14  
Подписано в печать: 25.03.2024  
Дата выхода: 30.03.2024  
Свободная цена  
Тираж 3 000 экз.



## Главный редактор:

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

## Редакционная коллегия:

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

## Редакционный совет:

**А.Ю. Анисимов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**И.Ф. Ахтямов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.А. Балыкова**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)  
**Н.Ф. Берестень**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Н.В. Болотова**, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)  
**Н.А. Бохан**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)  
**А.С. Галявич**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Герасимова**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**П.В. Глыбочко**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Ю.В. Горбунов**, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)  
**С.А. Дворянский**, д.м.н., проф. (Киров, Россия)  
**В.М. Делягин**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**А.В. Жестков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.Н. Красножен**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.Н. Крюков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**С.А. Карпищенко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**Г.П. Котельников**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.И. Купаев**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**И.В. Мадьянов**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**Э.Р. Мулдашев**, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**А.Д. Макацария**, член. корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**И.С. Малков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**М.К. Михайлов**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Ф. Прусаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.И. Сафина**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.В. Скрипченко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**В.М. 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. Рачаускас**, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)  
**Н.Е. Ревенко**, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)  
**И.И. Солomatин**, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)

## Вёрстка:

Лена Штром (Казань, Россия)



# «PRACTICAL MEDICINE» Vol. 22, № 2. 2024

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

PUBLISHED SINCE 2003

By the decision of the Higher Attestation Commission Presidium, the journal for practicing physicians *Practical Medicine* is included in the new edition of the List of Russian peer-reviewed scientific journals, in which the main scientific results of theses submitted for Doctor and Candidate of Sciences degrees must be published. In the final distribution of journals within the Higher Attestation Commission List by categories K1, K2, and K3, in 2023 the *Practical Medicine Journal* is referred to group K2.

Two-year impact factor of the "Practical Medicine" journal taking into account citations from all sources in 2022 was 0.575.  
DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2

## 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»  
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



Member of Association  
of scientific editors  
and publishers — ASEP



This magazine extends among the broad audience of practicing 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 г. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

## SUBSCRIPTION INDEX:

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



Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,  
Russian Federation  
Passed for printing: 25 March 2024  
Date of issue: 30 March 2024  
Free price

CONTINUOUS ISSUE — 155

## 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. Vizeľ**, 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. Oslovop**, 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 (Moscow, Russia)  
**P.V. Glybochko**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**Yu.V. Gorbunov**, MD, Professor (Izhevsk, Russia)  
**S.A. Dvoryanskiy**, MD, Professor (Kirov, Russia)  
**V.M. Delyagin**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**A.V. Zhestkov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.N. Krasnozhen**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.N. Kruykov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**S.A. Karpishchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg)  
**G.P. Kotelnikov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.I. Kupayev**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**I.V. Madyanov**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**E.R. Muldashev**, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**A.D. Makatsaria**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**I.S. Malkov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**M.K. Mikhailov**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.F. Prusakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.I. Safina**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.V. Skripchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)  
**V.M. Timerbulatov**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**V.Kh. Fazylov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.Sh. Khasanov**, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.S. Fassakhov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**E.G. Sharabrin**, MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)  
**R.I. Aminov**, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)  
**Anders Bredberg**, doctor of medicine (Malmö, Sweden)  
**Kyamal Mudafa ogy 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)

## Layout:

**Lena Shtrom** (Kazan, Russia)



## «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 29.03.2023 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 соот-ветствующим им отраслям науки:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation. All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years. The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Х.М. ЭМИРОВА, О.О. ЧЕРНЫШЕВА, С.А. МСТИСЛАВСКАЯ, О.В. ЗАЙЦЕВА, В.К. ВАХИТОВ, Т.П. МАКАРОВА, Д.А. КУДЛАЙ, О.М. ОРЛОВА, Т.Ю. АБАСЕЕВА, А.Л. МУЗУРОВ, Е.М. ТОЛСТОВА**  
Белки, связанные с фактором H, в патогенезе атипичного гемолитико-уремического синдрома.....8
- А.А. КАМАЛОВА, Р.Ф. РАХМАЕВА, А.А. АХМАДУЛЛИНА, Э.М. АХМАДУЛЛИНА**  
Диагностика нутритивных нарушений у детей после перенесенной черепно-мозговой травмы (обзор современных рекомендаций).....21
- Г.С. ГАЛЯУТДИНОВ, А.Г. ЖИДЯЕВСКИЙ, М.К. НЕСТЕРИНА, А.А. АНДРИАНОВ**  
Современные подходы к психотерапевтической реабилитации пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.....26

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.И. АБДРАХМАНОВА**  
Анализ функций миокарда по данным Стресс-эхокардиографии при безболевогой ишемии миокарда.....34
- З.Р. АСАТУЛЛИНА, А.В. СИНЕГЛАЗОВА**  
Натрийуретический пептид при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени в молодом возрасте.....39
- А.А. ГАРАНИН, А.О. РУБАНЕНКО, Ю.А. ТРУСОВ**  
Электронный помощник для удаленной оценки качества жизни пациентов на основе шкалы EQ-5D-3L.....45
- Р.Х. ЗУЛКАРНЕЕВ, Т.Р. БИКТАШЕВ, А.С. РАХИМКУЛОВ, Ш.Р. ЗУЛКАРНЕЕВ**  
Влияние коморбидного метаболического синдрома на нарушения кардио-респираторной регуляции у больных нетяжелой внебольничной пневмонией.....50
- А.Х. ДАУШЕВА, Е.Г. ЗАРУБИНА, Ю.В. БОГДАНОВА**  
Анализ распространенности полиморфизма rs4646994 гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической обструктивной болезнью легких.....59
- Х.М. ЭМИРОВА, О.М. ОРЛОВА, В.К. ВАХИТОВ, Е.М. ЧИЧУГА, О.В. ЗАЙЦЕВА, А.Л. МУЗУРОВ, Т.П. МАКАРОВА, П.В. АВДОНИН, П.П. АВДОНИН**  
Маркеры эндотелиальной дисфункции у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19.....64
- К.В. ГУБСКАЯ, Л.В. СИНИЦЫНА**  
Факторы риска развития психических нарушений у больных рассеянным склерозом.....72
- Х.С. ХАЕРТЫНОВ, В.А. АНОХИН, О.В. ЖЕМКОВА, Л.Х. ВАЛИАХМЕТОВА, Н.А. ШАЙХУТДИНОВА, Л.Ю. МАЛЫХИНА, Т.С. УТЮШЕВА, А.Э. ЕВДОКИМОВА, Э.И. НАСЫРОВА**  
Эндотелиальная дисфункция у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.....77
- И.В. НИКОЛАЕВА, С.Е. МИФТАХОВА, Л.Р. ГАЙНАТУЛЛИНА, Р.Х. ЗАКИРОВ, Р.Г. НУРИЕВ**  
Кандидозный эзофагит у пациентов с COVID-19.....84
- И.В. НИКОЛАЕВА, Л.Р. ГАЙНАТУЛЛИНА, С.Е. ГУСЕВА, Е.Ф. ЮМАГУЛОВА, М.Н. БЕЛОВА**  
Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у больных COVID-19.....90

**О.И. ПИКУЗА, А.М. ЗАКИРОВА, Е.А. САМОРОДНОВА, Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА, Е.В. ВОЛЯНЮК**

Клиническое значение интегральной регистрации маркеров эндотоксического иммунитета и колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов при рецидивирующем бронхите у подростков.....96

**Ф.М. ЯКУПОВА, Р.В. ГАРИПОВА, К.Р. САФИНА, А.И. ГИСМИЕВА, А.Р. НУРУТДИНОВА, Е.И. АЛЕКСЕЕВА**

Новая коронавирусная инфекция профессионального генеза у медицинских работников Республики Татарстан.....104

**ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****А.Р. НАГИЕВА, Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ, Ю.С. КИТАЕВА**

Денситометрическая оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.....110

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ****И.Б. БАЗИНА, О.А. КОЗЫРЕВ, Я.В. ВИНОКУРОВА, Д.Г. КРЕЧИКОВА, М.В. ПОГОДИНА**

Течение ревматоидного артрита у пациентки с дебютом заболевания в старческом возрасте .....117

**В.В. БЛИНОВА, Т.М. БОГДАНОВА, В.А. СЕМЕНОВА, Е.О. СЕРГЕЕВА, М.А. ЗАНКИН, М.С. СИНЬКЕЕВ**

Аутоиммунный постинфарктный синдром.....122

**Ф.С. ГИЛМУЛЛИНА, И.В. НИКОЛАЕВА**

Диагностика энтеробиоза: современные проблемы.....127

**Э.Р. САГИТОВА, Д.Ю. РЫЖКОВА, Н.М. АШРАФОВА**

Клиническое наблюдение развития острого миелоидного лейкоза у женщины на фоне ремиссии острого лимфобластного лейкоза.....132

**Г.Р. ФАТКУЛЛИНА, Ч.Ш. ГАБДРАХМАНОВА, С.Р. ДЗАМУКОВ, М.И. ДЗАМУКОВА**

Герпетические инфекции и воспалительные заболевания кишечника.....136

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Г.С. ШАЙХИЕВА, Д.Е. ДОЛОВСКОВА, О.Г. ДЕМИДОВА, В.А. АНОХИН**

Нетипичные проявления сыпи у ребенка, инфицированного парвовирусом В19.....140

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Д.Е. ДОЛОВСКОВА, Е.Ю. АПАТЫРЕВ, П.Н. ЕМЕЛЬЯНОВА**

Менингит, ассоциированный с парвовирусом В 19 у ребенка.....146

**Р.М. ШАКИРОВА, Г.М. КАМАЛОВ**

Синдром Такоцубо у пациента с онкологической патологией.....153

Правила оформления материалов.....157



## CONTENT

### LITERATURE REVIEWS

- KH.M. EMIROVA, O.O. CHERNYSHEVA, S.A. MSTISLAVSKAYA, O.V. ZAITSEVA, V.K. VAKHITOV, T.P. MAKAROVA, D.A. KUDLAY, O.M. ORLOVA, T.YU. ABASEEVA, A.L. MUZUROV, E.M. TOLSTOVA**  
Factor H-related proteins in the pathogenesis of atypical hemolytic-uremic syndrome.....8
- A.A. KAMALOVA, R.F. RAKHMAEVA, A.A. AKHAMADULLINA, E.M. AKHAMADULLINA**  
Diagnosis of nutritional disorders in children after traumatic brain injury  
(review of current recommendations.....21
- G.S. GALYAUTDINOV, A.G. ZHIDYAEVSKIJ, M.K. NESTERINA, A.A. ANDRIANOV**  
Modern approaches to psychotherapeutic rehabilitation of patients with chronic cardiovascular diseases.....26

### ORIGINAL ARTICLES

- A.I. ABDRAHMANOVA**  
Analysis of myocardial functions according to stress echocardiography in silent myocardial ischemia.....34
- Z.R. ASATULLINA, A.V. SINEGLAZOVA**  
Natriuretic peptide in obesity and non-alcoholic fatty liver disease at a young age.....39
- A.A. GARANIN, A.O. RUBANENKO, YU.A. TRUSOV**  
Electronic assistant for remote estimation of quality of life with EQ-5D-3L questionnaire.....45
- R.KH. ZULKARNEEV, T.R. BIKTASHEV, A.S. RAKHIMKULOV, SH.R. ZULKARNEEV**  
Influence of comorbid metabolic syndrome on disorders of cardiorespiratory regulation  
in patients with non-severe community-acquired pneumonia.....50
- A.KH. DAUSHEVA, E.G. ZARUBINA, YU.V. BOGDANOVA**  
Analysis of the prevalence of rs4646994 polymorphism angiotensin-converting enzyme gene  
in patients with chronic obstructive pulmonary disease.....59
- KH.M. EMIROVA, O.M. ORLOVA, V.K. VAKHITOV, E.M. CHICHUGA, O.V. ZAITSEVA, A.L. MUZUROV, T.P. MAKAROVA, P.V. AVDONIN, P.P. AVDONIN**  
Predictors of unfavorable prognosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in children.....64
- K.V. GUBSKAIA, L.V. SINITSYNA**  
Risk factors of mental disorders development in patients with multiple sclerosis.....72
- KH.S. KHAERTYNOV, V.A. ANOKHIN, O.V. ZHEMKOVA, L.KH. VALIAKHMETOVA, N.A. SHAYKHUTDINOVA  
L.YU. MALYKHINA, T.S. UTYUSHEVA, A.E. EVDOKIMOVA, E.I. NASYROVA**  
Endothelial dysfunction in patients with coronavirus infection COVID-19.....77
- I.V. NIKOLAEVA, S.E. MIFTAKHOVA, L.R. GAYNATULLINA, R.KH. ZAKIROV, R.G. NURIEV**  
Oesophageal candidiasis in COVID-19 patients.....84
- I.V. NIKOLAEVA, L.R. GAYNATULLINA, S.E. GUSEVA, E.F. YUMAGULOVA, M.N. BELOVA**  
Etiological structure and antibiotic resistance of sepsis pathogens in patients with COVID-19.....90
- O.I. PIKUZA, A.M. ZAKIROVA, E.A. SAMORODNOVA, R.A. FAYZULLINA, E.V. VOLYANYUK**  
Clinical significance of integral registration of markers of endotoxic immunity and colonization resistance  
of buccal epitheliocytes in recurrent bronchitis in adolescents.....96



<b>F.M. YAKUPOVA, R.V. GARİPOVA, K.R. SAFİNA, A.I. GİSMİEVA, A.R. NURUTDİNOVA, E.I. ALEKŞEEVA</b> New coronavirus infection of professional origin in medical workers of the Republic of Tatarstan.....	104
--	-----

### DISSERTATION RESEARCH

<b>A.R. NAGİEVA, E.A. PRASKURNİCHİY, YU.S. KİTAEVA</b> Densitometric assessment of bone mineral density in young patients with Hodgkin's lymphoma.....	110
---	-----

### CLINICAL CASE

<b>I.B. BAZİNA, O.A. KOZYREV, YA.V. VİNOKUROVA, D.G. KRECHİKOVA, M.V. POGODİNA</b> Rheumatoid arthritis in a female patient with the disease onset in an old age.....	117
--	-----

<b>V.V. BLİNOVA, T.M. BOGDANOVA, V.A. SEMENOVA, E.O. SERGEEVA, M.A. ZANKIN, M.S. SİNKEEV</b> Autoimmune postinfarction syndrome.....	122
---	-----

<b>F.S. GİLMULLİNA, I.V. NİKOLAEVA</b> Diagnosis of enterobiosis: modern problems.....	127
---	-----

<b>E.R. SAGİTOVA, D.YU. RYZHKOVA, N.M. ASHRAFOVA</b> Clinical observation of acute myeloid leukemia in a woman in remission of acute lymphoblastic leukemia...	132
---	-----

<b>G.R. FATKULLİNA, CH.SH. GABDRAHMANOVA, S.R. DZAMUKOV, M.I. DZAMUKOVA</b> Herpetic infections and inflammatory bowel diseases.....	136
---	-----

<b>S.V. KHALIULLİNA, G.S. SHAIKHİEVA, D.E. DOLOVSKOVA, O.G. DEMİDOVA, V.A. ANOKHİN</b> Atypical manifestations of rash in a child infected with parvovirus B19.....	140
--	-----

<b>S.V. KHALIULLİNA, D.E. DOLOVSKOVA, E.YU. ALATYREV, P.N. EMELYANOVA</b> Meningitis associated with B19 parvovirus in a child.....	146
--	-----

<b>R.M. SHAKİROVA, G.M. KAMALOV</b> Takotsubo syndrome in a patient with cancer.....	153
---	-----

Rules of formatting the articles.....	157
---------------------------------------	-----



## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 612.111.45

**Х.М. ЭМИРОВА<sup>1,2</sup>, О.О. ЧЕРНЫШЕВА<sup>1</sup>, С.А. МСТИСЛАВСКАЯ<sup>1,2</sup>, О.В. ЗАЙЦЕВА<sup>1</sup>, В.К. ВАХИТОВ<sup>3</sup>,  
Т.П. МАКАРОВА<sup>3</sup>, Д.А. КУДЛАЙ<sup>4-6</sup>, О.М. ОРЛОВА<sup>1,2</sup>, Т.Ю. АБАСЕЕВА<sup>1,2</sup>, А.Л. МУЗУРОВ<sup>2,7</sup>, Е.М. ТОЛСТОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Российский университет медицины МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup>Детская городская клиническая больница св. Владимира ДЗМ, г. Москва

<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

<sup>5</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, г. Москва

<sup>6</sup>ГНЦ Институт иммунологии ФМБА, г. Москва

<sup>7</sup>Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, г. Москва

## Белки, связанные с фактором H, в патогенезе атипичного гемолитико-уремического синдрома

### Контактная информация:

**Эмирова Хадига Маратовна** — к.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии,  
врач-нефролог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа

**Адрес:** 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, **тел.:** +7-926-605-15-31, **e-mail:** kh.emirova@outlook.com

*Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое заболевание из группы тромботических микроангиопатий, патогенетически обусловленное гиперактивацией альтернативного пути системы комплемента. Одним из механизмов развития аГУС является изменение функциональной активности белков семейства фактора H (FH). Проанализированы имеющиеся данные о влиянии белков, родственных к фактору H, на развитие аГУС. Проведен системный анализ 43 статей, в том числе 41 иностранной, за 2003–2021 гг. Поиск публикаций для анализа проведен в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary, Google Scholar с использованием ключевых слов: аГУС, фактор H, фактор H-подобный протеин (FHL) и белки, связанные с фактором H (FHRs). Приоритет отдавали результатам рандомизированных контролируемых исследований, систематическим обзорам с метаанализом. Исключены дублирующие статьи. По результатам проведенного анализа сделаны выводы о том, что нарушение инактивации субъединицы C3b в результате изменения функциональной активности белков семейства FH опосредует формирование мембраноатакующего комплекса. Среди механизмов ингибирования FH, FHR1, FHR3 выделяют генетические aberrации (миссенс-мутации, сдвиг рамки считывания), образование гибридных протеинов, а также синтез аутологичных антител. К другим механизмам гиперактивации альтернативного пути относят снижение концентрации или полное отсутствие FH, FHR1, FHR3, FHR4 в результате делеции фрагментов 1q31.3 или образования гибридных белков. Изменение функциональной активности FH также возможно вследствие аутоинактивации или за счет конкурентного ингибирования при повышении концентрации FHRs.*

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, фактор H, фактор H-подобный протеин, белки, связанные с фактором H, система комплемента.

(Для цитирования: Эмирова Х.М., Чернышева О.О., Мстиславская С.А., Зайцева О.В., Вахитов В.К., Макарова Т.П., Кудлай Д.А., Орлова О.М., Абасеева Т.Ю., Музуров А.Л., Толстова Е.М. Белки, связанные с фактором H, в патогенезе атипичного гемолитико-уремического синдрома. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 8-20)



DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-8-20

**KH.M. EMIROVA<sup>1,2</sup>, O.O. CHERNYSHEVA<sup>1</sup>, S.A. MSTISLAVSKAYA<sup>1,2</sup>, O.V. ZAITSEVA<sup>1</sup>, V.K. VAKHITOV<sup>3</sup>,  
T.P. MAKAROVA<sup>3</sup>, D.A. KUDLAY<sup>4-6</sup>, O.M. ORLOVA<sup>1,2</sup>, T.YU. ABASEEVA<sup>1,2</sup>, A.L. MUZUROV<sup>2,7</sup>, E.M. TOLSTOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow

<sup>2</sup>St. Vladimir Children's Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow

<sup>6</sup>State Research Center Institute of Immunology of FMBA, Moscow

<sup>7</sup>Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

## Factor H-related proteins in the pathogenesis of atypical hemolytic-uremic syndrome

### Contact details:

**Emirova Kh.M.** — PhD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics, nephrologist

**Address:** 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, Russian Federation, 107014, **tel.:** +7-926-605-15-31, **e-mail:** kh.emirova@outlook.com

*Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a rare disease of the group of thrombotic microangiopathies caused by hyperactivation of an alternative pathway of the complement system. One of the mechanisms of aHUS development is the change in the functional activity of proteins of the factor H (FH) family. We analyzed the available data on the influence of factor H protein family on aHUS development. A total of 43 studies published in 2003-2021, including 41 foreign ones, were reviewed. PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary, Google Scholar databases were searched using keywords: aHUS, factor H, factor H-like protein, factor H-related proteins (FHRs). Priority was given to the results of randomized controlled trials, systematic reviews with meta-analysis. Duplicate articles were excluded. Based on the analysis results, conclusions were drawn that disruption of C3b subunit inactivation as a result of changes in the functional activity of FH family proteins mediates the formation of a membrane-attacking complex. Among the mechanisms of FH, FHR1, and FHR3 inhibition are genetic aberrations (missense mutations, reading frame shift), formation of hybrid proteins, and synthesis of autologous antibodies. Other mechanisms of alternative pathway hyperactivation include decreased concentration or complete absence of FH, FHR1, FHR3, and FHR4 as a result of deletion of 1q31.3 fragments or formation of hybrid proteins. The change in the FH functional activity is also possible due to autoinactivation or competitive inhibition when the FHRs concentration increases.*

**Key words:** atypical hemolytic-uremic syndrome, factor H, factor H-like protein, factor H-related proteins, complement system.

(For citation: Emirova Kh.M., Chernysheva O.O., Mstislavskaya S.A., Zaitseva O.V., Vakhitov V.K., Makarova T.P., Kudlay D.A., Orlova O.M., Abaseeva T.Yu., Muzurov A.L., Tolstova E.M. Factor H-related proteins in the pathogenesis of atypical hemolytic-uremic syndrome. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 8-20)

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — системное заболевание группы тромботических микроангиопатий (ТМА), проявляющееся характерной триадой в виде микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого повреждения почек (ОПП) [1, 2]. В 20% случаев возможно развитие внепочечных осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (судороги, энцефалопатия, корковая слепота), сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, сердечная недостаточность), желудочно-кишечного тракта (панкреатит, кишечное кровотечение) и др. [3]. Заболеваемость аГУС различна в зависимости от возрастной группы и географического региона. По данным различных авторов, среди пациентов младше 18 лет частота встречаемости заболевания в среднем составляет 1,1–3,3 на 1 млн детей [4]. Наиболее часто аГУС диагностируется в возрастной группе до 4 лет (до 3 случаев на 1 млн), в то время как среди пациентов в возрасте от 9 до 15 лет данный показатель значительно снижается и составляет 0,3 на 1 млн [3]. Наиболее масштабные статистические исследования частоты встречаемости аГУС среди взрослого населения на сегодняшний день проведены в Европе и Австралии/Новой Зеландии, по результатам которых искомый показатель составил 5,75 и 2,4 случая на 1 млн соответственно [5, 6].

По сравнению с гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli*, аГУС характеризуется более неблагоприятным прогнозом с уровнем смертности до 8–14% у детей и 2–4% среди взрослых [7]. При отсутствии своевременного эффективного лечения на этапе острой фазы заболевания около 30% пациентов детского возраста и 50% пациентов старше 18 лет в дальнейшем нуждаются в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ). Поскольку показатели смертности при аГУС изменяются в различных группах пациентов, вариабельность течения заболевания связывают в том числе с различными типами патогенетических мутаций [8].

На сегодняшний день основной причиной развития аГУС считается избыточная неконтролируемая активация альтернативного пути системы комплемента, инициирующая комплемент-опосредованное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [2, 9]. Детальное изучение типов патогенетических мутаций и последующей инициации патологического процесса является фундаментальной основой прогностической оценки заболевания в клинической практике и разработки эффективных лекарственных препаратов.

### **Альтернативный путь активации системы комплемента**

Система комплемента (complement system (CS)) относится к эффекторным механизмам врожденного иммунитета и является одним из связующих компонентов реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Биохимически CS представлена системой плазменных и мембранных протеинов, активирующихся по каскадному принципу. Осуществление последовательных реакций возможно тремя путями: классическому, лектиновому и альтернативному. Все три варианта активации системы комплемента завершаются формированием мембраноатакующего комплекса (МАК), однако триггерные факторы, инициирующие каскад реакций, различаются для каждого пути [11, 12].

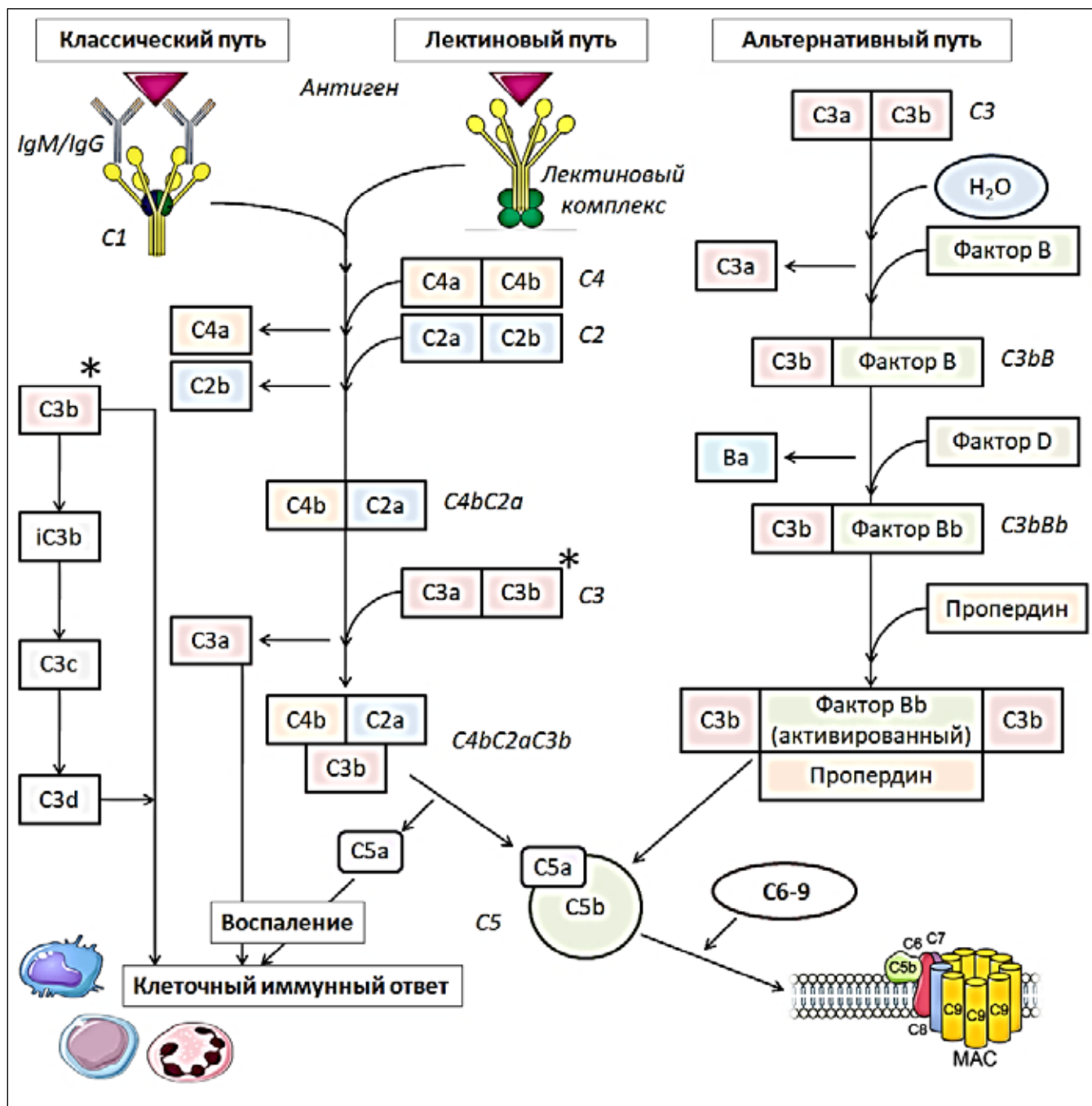
Активация классического пути осуществляется посредством взаимодействия первого компонента CS (complement component 1 (C1)) с комплексом антиген-антитело (АГ-АТ) на поверхности опсонизированных клеток и сопровождается конформационными изменениями Fc-фрагмента антител. В случае лектинового пути инициация каскада осуществляется посредством взаимодействия лектина, связывающего маннозу (mannose-binding lectins (MBLs), со специфическими карбогидратными структурами на поверхности патогена. Начальными эффектами реакции классического и лектинового путей становится расщепление второго (C2) и четвертого (C4) компонентов CS с формированием конвертазы третьего компонента (C3-конвертазы — C4bC2a). В результате расщепления C3 и присоединения его большой субъединицы к C3-конвертазе образуется конвертаза C5 — C4bC2aC3b (рис. 1) [10].

Альтернативный путь (alternative pathway, AP) системы комплемента принципиально отличается от классического и лектинового путей возможностью спонтанной активации посредством гидролиза внутренней тиоэфирной связи C3 (рис. 2) [10]. Результатом спонтанного гидролиза является образование молекулы C3 (H<sub>2</sub>O), способной взаимодействовать с фактором В (factor В, FB), обеспечивающим ее расщепление до большого (C3b) и малого (C3a) фрагментов. Как следствие, образуется комплекс C3b с FB — C3b(H<sub>2</sub>O)B, который взаимодействует с фактором D (factor D, FD), осуществляющим расщепление FB, с образованием альтернативной конвертазы C3 — C3bBb (рис. 1) [10, 13]. Таким образом, замыкается «петля», амплифицирующая расщепление C3 с образованием C3b. В результате на поверхности потенциально патогенной клетки формируется комплекс, состоящий из множества молекул C3b, Bb и стабилизирующего фактора Р (factor P, FP, пропердин) — (C3b)<sub>n</sub>BbP. Данный комплекс обладает протеолитической активностью и обеспечивает запуск дальнейшего каскада реакций системы комплемента посредством расщепления C5, то есть является альтернативной конвертазой C5. Она, в свою очередь, расщепляется до активного фрагмента C5b с последующим присоединением компонентов комплемента C6–C9, что приводит к формированию на поверхности клетки МАК [13, 14].

Таким образом, все три пути активации системы комплемента сходятся на этапе расщепления C5 либо C4bC2aC3b (в случае классического и лектинового путей), либо (C3b)<sub>n</sub>BbP (в случае альтернативного пути) с последующим формированием МАК (рис. 1). Соответственно, ключевым этапом для осуществления эффективного механизма CS является образование конвертазы C3и последующее формирование конвертазы C5.

### **Регуляция активности альтернативного пути системы комплемента**

Ввиду возможной спонтанной активации альтернативного пути (AP) CS, способного вызвать повреждение собственных клеток организма, существуют механизмы регуляции интенсивности каскада [15]. Поскольку в последовательности реакций AP наиболее значимыми этапами считаются образование C3bBb с последующим расщеплением C3 до C3b и формирование МАК, основные механизмы регуляции влияют на функционирование соответствующих молекул. Выделяют два типа регуляции: позитивный и негативный [15].



**Рисунок 1. Схема активации системы комплемента • Figure 1. Complement system activation**

Примечание: MAC — мембраноатакующий комплекс. Note: MAC — membrane attack complex.

В случае AP под позитивной регуляцией понимают стабилизирующее действие FP на комплекс (C3b)nBb, образующийся на поверхности клетки после расщепления C3 посредством C3bBb (рис. 3) [16]. При этом активность FP может увеличиваться за счет образования ди-, три- и тетрамеров FP в случае присоединения «головной» части одной молекулы к концевому участку другой (head-to-tail interactions). Образующийся комплекс (C3b)nBbP имеет более продолжительный (в 5–10 раз) период полураспада, по сравнению с C3bBb. Таким образом обеспечивается более продолжительное функционирование конвертазы C3, как следствие, увеличивается интенсивность каскада AP [16].

Негативная регуляция AP осуществляется с помощью растворимых плазменных факторов H и I (factor I, FI). I, а также ряда протеинов, расположенных на поверхности клеточных мембран (фактор H, CR1, CD35, CR1g, MCP (CD46), DAF (CD55)) [13]. Основным механизмом ингибирования AP акцентирован на преобразовании C3b до ее неактивной формы iC3b при взаимодействии с FI. Однако осуществление данной реакции невозможно без наличия ко-факторов — FH в плазме и на поверхности клеточной мембраны либо MCP (CD46) и CR1 (CD35) на клеточных мембранах [13, 17]. В случае взаимодействия C3bc FI при ко-факторе реакции FH происходит отщепление фрагмента C3f и образование

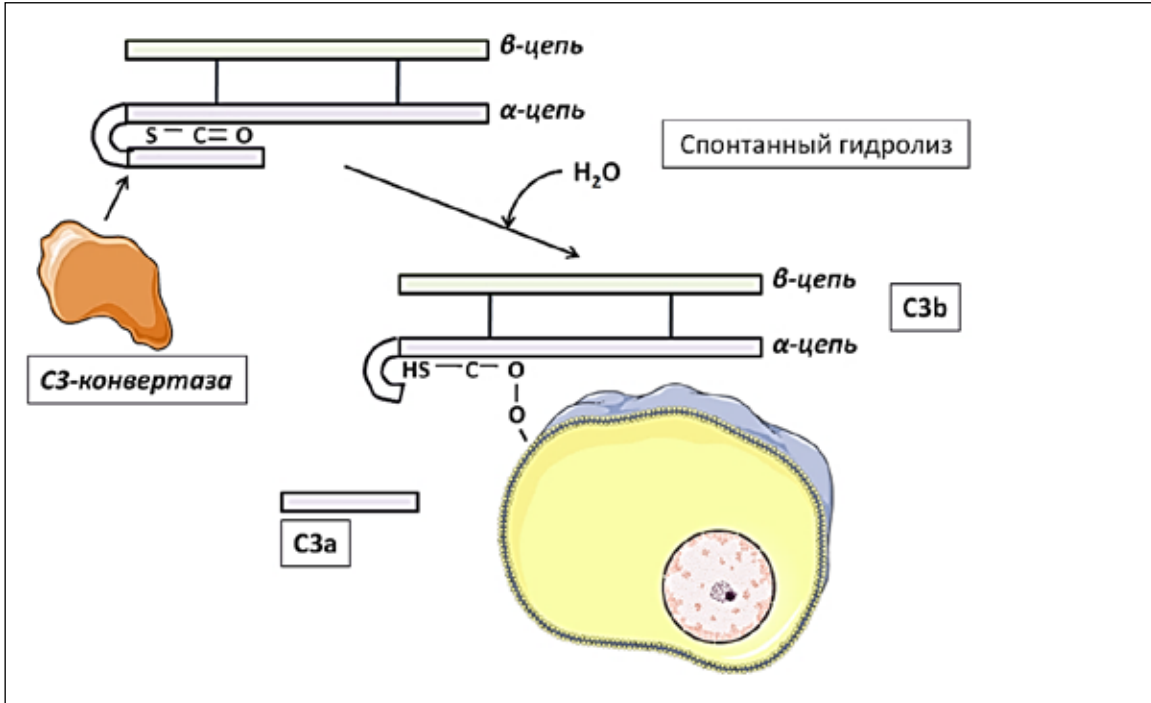


Рисунок 2. Схема расщепления C3 • Figure 2. C3 splitting

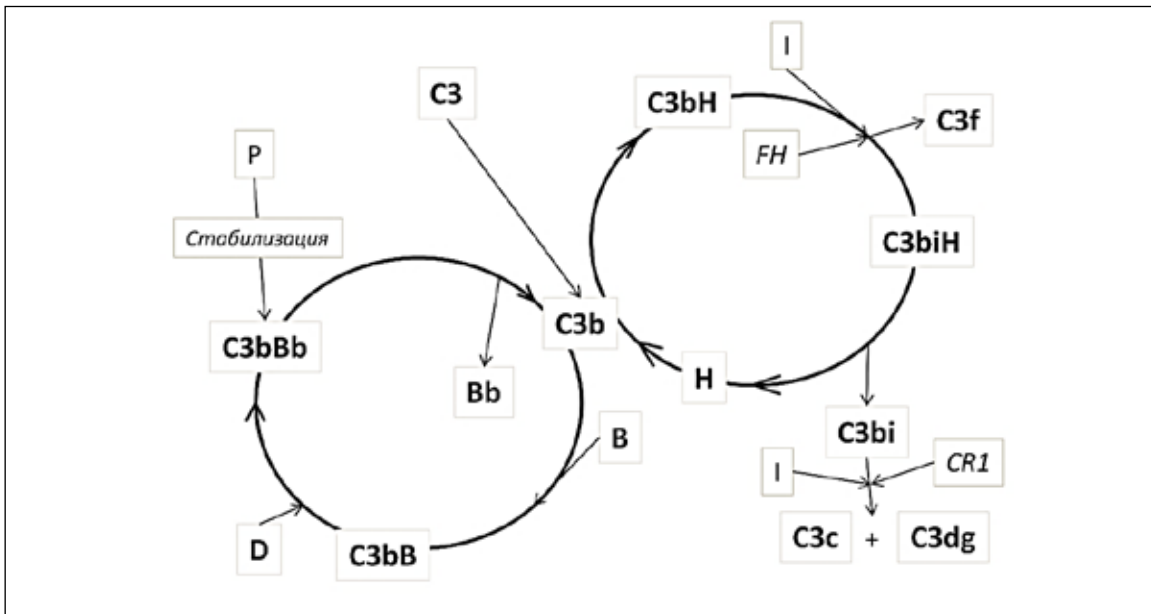


Рисунок 3. Регуляция активности C3b • Figure 3. C3b activity regulation

iC3b, которая в дальнейшем преобразуется FI до молекул C3c и C3dg. При этом в последней реакции использование в качестве ко-фактора FH становится невозможным. ввиду низкой аффинности к iC3b. Как следствие, преобразование осуществляется FI в комплексе с CR1 [17].

Таким образом, при регуляции активности AP на этапе образования C3 формируется две антагонистические регуляторные «петли» (рис. 3):

1. Амплификация образования C3b под действием C3bBb при стабилизации FP.
2. Инактивация C3b посредством FI при участии FH или MCP и CR1.

Кроме того, возможна инактивация C3-конвертазы мембранными белками CD55 и CD35 за счет отщепления фрагмента Bb. И на завершающем этапе каскада альтернативного пути регуляция осуществляется посредством мембранного протеина CD59, препятствующего формированию МАК (рис. 4) [13, 15].

**Структурные и функциональные особенности белков семейства фактора Н**

Белки семейства FH являются основными регуляторами активности AP системы комплемента. Соответственно, дисрегуляция их функционирования



в результате генетических aberrаций опосредует развитие ряда комплементопатий, в том числе aГУС [18]. К группе белков семейства FH относятся: FH, фактор Н-подобный протеин и белки, связанные с FH. Кодирование указанных протеинов осуществляется кластером генов (Regulators of Complement Activation (RCA), ~ 700 кб), расположенных на первой хромосоме (1q31.3) [19] и состоящих из шестидесяти генов [20].

### Фактор Н

Фактор Н кодируется одноименным геном (complement factor H, CFH) и представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 155-кДа, состоящий из 20 доменов (complement control protein (CCP)) (рис. 5) [21, 22].

В процессе ингибирования C3b принимают участие ССР1-4, расположенные на N-концевом участке молекулы. Посредством ССР6-7 и ССР19-20 осуществляется распознавание таких маркеров, как C3b/C3d, гликозаминогликаны, гепарин, сиаловая кислота, что позволяет дифференцировать собственные клетки организма от потенциальных патогенов. Среди наиболее важных функциональных особенностей других доменов выделяют чувствительность к другим маркерам: пентраксинам, белкам внеклеточного матрикса (ECM), аддуктам малонового диальдегида, ДНК. Предполагается, что чувствительность FH к данным лигандам обеспечивает его функционирование в очагах воспалительной реакции [21]. Помимо взаимодействия с C3bBb и FI в качестве ко-фактора реакции, FH осуществляет ингибирование каскада AP двумя механизмами:

1. Ускорение распада C3bBb.
2. Конкурентное связывание с C3b(H<sub>2</sub>O), в результате чего предотвращается взаимодействие

комплекса с FB, как следствие, образование C3-конвертазы C3bBb [22, 23].

### Фактор Н-подобный белок 1

Фактор Н-подобный белок (FH-like protein 1, FHL-1) также кодируется геном CFH, однако образуется в результате альтернативного сплайсинга. В составе FHL-1 выделяют семь N-концевых доменов, аналогичных таковым FH, и четыре дополнительные аминокислоты (Ser-Phe-Thr-Leu [SFTL]), кодируемые десятым экзоном гена (рис. 4) [21]. Благодаря ССР1-7 FHL-1 также обладает высокой аффинностью к C3b и ускоряет распад конвертазы. С-концевой остаток белка из четырех аминокислот, в свою очередь, обеспечивают взаимодействие FHL-1 с CRP (C-reactive protein, С-реактивный белок) и РТХ3 (pentraxin 3). В то же время отсутствие ССР8-20 в структуре FHL-1 делает невозможным распознавание соответствующих лигандов, что изменяет специфичность белка к клеточным мембранам [23].

### Белки, связанные с фактором Н

К группе белков, связанных с FH (factor H-related proteins, FHR), относят пять протеинов (FHR1–FHR5), кодируемых генами *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4* и *CFHR5* [23]. Основной структурно-функциональной особенностью данных белков является отсутствие ССР1-ССР4, что делает невозможным их участие в ингибировании AP системы комплемента.

В случае FHR1 выделяют две изоформы протеина, кодируемые разными аллелями *CFHR1*: FHR-1\*A (acidic isoform, 37 kDa) и FHR-1\*B (basic isoform, 43 kDa). FHR1 состоит из пяти доменов ССР, при этом аминокислотный состав ССР3 различается в зависимости от изоформы протеина. В случае FHR1 ССР3 идентичен домену ССР 18 FH, тогда как в молекуле

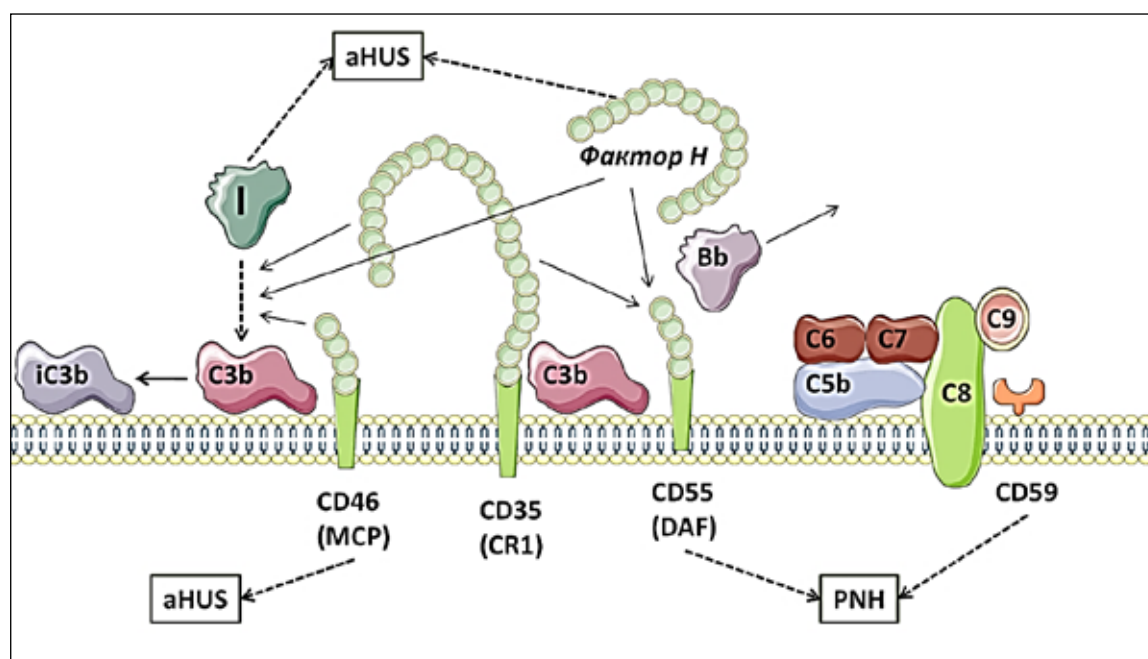


Рисунок 4. Факторы регуляции альтернативного пути системы комплемента  
Figure 4. Factors of the complement system alternative path of regulation

Примечание: aHUS — Atypical hemolytic uremic syndrome, атипичный гемолитико-уремический синдром; PNH — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Note: aHUS — Atypical hemolytic uremic syndrome; PNH — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.



Рисунок 5. Структура белков семейства фактора Н • Figure 5. Structure of factor H family proteins

FHR1 состав CCP3 отличается на три аминокислоты [23]. Поскольку домены CCP4-5 FHR1 либо полностью идентичны (в случае CCP4), либо отличаются только на две аминокислоты от С-концевых доменов FH, становится возможным распознавание FHR1 некоторыми лигандами, характерными для FH (C3b, пентраксин). В то же время N-концевые домены FHR-1 практически идентичны CCP1-2 FHR-2 и FHR-5, что обуславливает возможность образования димеров как между молекулами FHR-1, так и между FHR-1/FHR-2 (обнаруживаются в условиях *ex vivo*) [24] и теоретически FHR-1/FHR-5 [13, 23].

FHR-2 состоит из четырех CCP и в плазме крови определяется в гликозилированной (29 kDa) и негликозилированной (24 kDa) формах. Биохимически CCP1-2 FHR-2 на 41 и 34% соответственно повторяют аминокислотную последовательность CCP6-7 FH. По сравнению с FHR-1, С-концевые домены FHR-2 менее схожи с CCP19-20 FH (идентичность 61% аминокислотной последовательности) [23].

В составе FHR-3 (молекулярная масса от 37 до 50 kDa) выделяют пять CCP доменов, практически полностью идентичных доменам FH и FHR-4, в связи с чем FHR-3 также способен связываться с C3b [21, 23]. На сегодняшний день предполагается, что FHR-3 кодируется двумя формами гена *CFHR3* (*CFHR3\*A* и *CFHR3\*B*). *CFHR3\*B* отличается нуклеотидной заменой с.721C > T в пятом экзоне, как следствие, при синтезе белка в области CCP4 происходит аминокислотная замена пролина на серин. Также, *CFHR3\*B* характеризуется более высоким уровнем экспрессии и в клинической практике ассоциируется с повышенным риском развития агус [25].

В отличие от остальных белков FHR, FHR-4 имеет два варианта сплайсинга: FHR-4A (86 kDa) и FHR-4B (43 kDa). Общей чертой для обоих вариантов яв-

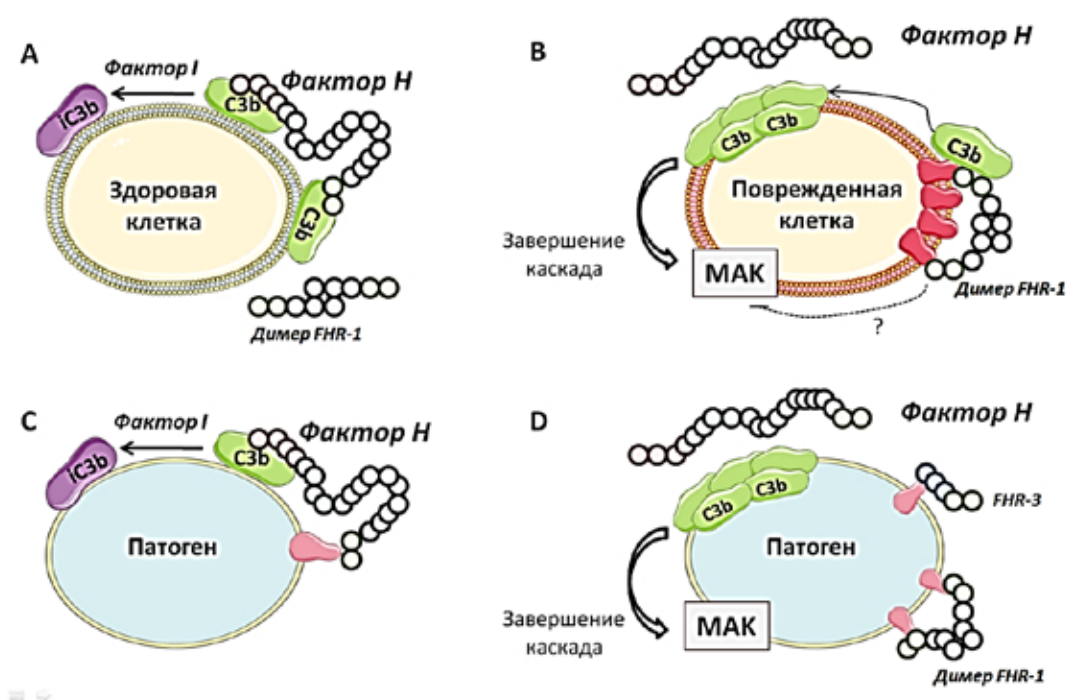
ляется отсутствие N-концевых димеризующих мотивов, характерных для FHR-1, FHR-2 и FHR-5. FHR-4A состоит из девяти доменов, в которых CCP1-4 идентичны CCP5-9, что, предположительно, обусловлено внутригенной дупликацией последовательности нуклеотидов. FHR-4B, в свою очередь, состоит из пяти CCP, аналогичных доменам FHR-4A [23].

Важной особенностью FHR-5 является сходство его девяти доменов с CCPs 6-7, CCPs 10-14 и CCPs 19-20 фактора Н, что обеспечивает возможность связывания с некоторыми лигандами FH (C3b, гепарин, пентраксины (MCRP, PTX3) и ECM). Однако если FH ингибировал каскад альтернативного пути комплемента, то FHR-5 оказывает противоположный эффект посредством стимуляции формирования C3-конвертазы [21, 23].

#### Белки, связанные с фактором Н, в регуляции альтернативного пути комплемента

Способность FHRs участвовать в регуляции активности альтернативного пути системы комплемента обусловлена структурным сходством с FH. Поскольку FH осуществляет ингибирование процесса, FHRs также способствуют снижению интенсивности реакций каскада преимущественно на этапе формирования C3b и C5. Так, FHR-3, FHR-4 и FHR-5 аналогично FH могут выступать в качестве ко-фактора для F1 при расщеплении C3b, но при высокой концентрации в плазме (400 µg/ml) [23]. FHR-2, в свою очередь, инактивирует альтернативный путь комплемента посредством ингибирования C3bBb [26]. С другой стороны, в результате молекулярного сходства FhCFHRs при сверхвысоких концентрациях последних становится возможным ингибирование FH путем конкурентного связывания FHRsc лигандами FH (рис. 6) [21, 23].





**Рисунок 6. Схематичное изображение роли белков FH и FHR в регуляции и активации комплемента на различных поверхностях**  
**Figure 6. Scheme of the role of FH and FHR proteins in complement regulation and activation on different surfaces**

*Примечание: (A) Здоровые клетки организма распознаются FH посредством взаимодействия гликозаминогликанов клеточной поверхности или сиаловых кислот (обозначены коричневыми точками) и C-концевых фрагментов FH. Поверхностно-связанный FH уменьшает локальную активацию комплемента посредством инактивации C3b и конвертазы C3bBb. В этих условиях между FH и FHR нет существенной конкуренции. (B) Изменения в их концентрации или активности влияют на связывание FH и FHR с клетками организма. Мутации в FH или образование аутоантител, влияющих на распознавание клеточных маркеров организма и/или поверхностно связанных C3b/C3d, могут вызывать гиперактивацию комплемента на поверхности здоровых клеток. Кроме того, белки FHR — особенно когда их активность возрастает из-за патологической олигомеризации — может конкурировать с FH за связывание лиганда на поверхности и приводить к усиленной активации комплемента. Некоторые FHR могут потенцировать активацию альтернативного пути путем связывания с C3b с последующим рекрутированием конвертазы C3. (C) Патогены способны молекулярно мимикрировать, тем самым уменьшая активацию комплемента на своей поверхности. (D) Белки FHR могут связываться с FH-связывающими микробными белками. Следовательно, активация комплемента усиливается на поверхности микроорганизмов [23].*

*Note: (A) Healthy body cells are recognized by FH by the interaction of cell surface glycosaminoglycans or sialic acids (indicated by brown dots) and the C-terminal fragments of FH. Surface-bound FH reduces local complement activation through inactivation of C3b and C3bBb convertase. Under these conditions, there is no significant competition between FH and FHR. (B) Changes in their concentration or activity affect the binding of FH and FHR to body cells. Mutations in FH or the formation of autoantibodies that affect the recognition of body cell markers and/or surface-bound C3b/C3d can cause complement hyperactivation on the surface of healthy cells. In addition, FHR proteins — especially when their activity is increased due to pathological oligomerization — may compete with FH for ligand binding on the surface and lead to enhanced complement activation. Some FHR can potentiate activation of the alternative pathway by binding to C3b with subsequent recruitment of C3 convertase. (C) Pathogens are capable of molecular mimicry, thereby reducing complement activation on their surface. (D) FHR proteins can bind to FH-binding microbial proteins. Consequently, complement activation is enhanced on the surface of microorganisms [23].*

Согласно имеющимся данным, в результате различной avidности FHR-1, FHR-3, FHR-4 и FHR-5 обладают различной способностью связываться с C3b [23, 27]. В частности, FHR-5 ингибирует присоединение FH к CRP, PTX3 (pentraxin 3) внеклеточным матриксом, тем самым усиливая активацию альтернативного пути. FHR-1, по сравнению с FHR-5, обладает меньшим сродством к CRP, как следствие, в меньшей степени инициирует AP. Кроме того, FHR-1, FHR-4 и FHR-5 при связывании с C3b могут формировать молекулярную платформу для присоединения C3bBbP, повышающую активность C3-конвертазы [23].

### **Нарушение регуляции системы комплемента в патогенезе аГУС**

Основным патогенетическим звеном в развитии аГУС является гиперактивация альтернативного пути системы комплемента. Поскольку регуляция каскада AP осуществляется с помощью положительных и отрицательных механизмов, то и индукция заболевания осуществляется либо посредством гиперактивностью положительной регуляции, либо инактивацией отрицательной на разных этапах каскада [9]. В частности, дискоординация интенсивности AP возможна посредством изменения активности белков семейства FH, как одних из основных регуляторов AP [28].

## Аберрации генов, кодирующих белки, родственные к фактору H

### Фактор комплемента H

Мутации гена CFH являются наиболее часто встречающимися при аГУС и диагностируются в 20–30% случаев заболевания, при этом частота встречаемости выше в Западных странах [9]. Как правило, с развитием аГУС связаны мутации в регионах SCRs19–20 в гетерозиготном состоянии [29, 30]. На сегодняшний день описано около 152 миссенс-мутаций, мутаций сайта сплайсинга и индель-мутаций гена CFH, связанных с развитием аГУС [19, 31]. При этом подавляющее большинство аберраций (106) составляют миссенс-мутации, большая часть которых (46/106 мутаций) локализуется в доменах SCR19–20 (рис. 7) [19].

Возникающие мутации оказывают влияние на функциональное состояние CFH, но не на количество синтезируемого белка [9]. Так, в исследованиях Manuelian T. et al. было продемонстрировано, что мутации E1172Stop, R1210C и R1215G снижали сродство CFH к C3b/C3d, гепарину и эндотелиальным клеткам [32]. Позднее в работах Huvarinen S. et al. использование рекомбинантного FH19–20 приводило к уменьшению связывания CFH с сиаловой кислотой, как следствие, формированию МАК на поверхности эритроцитов и тромбоцитов [33]. Таким образом, снижение функциональной активности CFH способствует дезингибированию каскада реакций AP, что приводит к формированию C5b-9 (МАК) на поверхности собственных клеток организма [9].

### Белки, связанные с фактором H

На сегодняшний день в патогенезе аГУС выделяют четыре типа модификаций генов CFHR (рис. 8):

1. Делеция части кластера 1q31.3 с образованием гибридной кодирующей последовательности FH::CFHR3.
2. Делеция части кластера 1q31.3 с образованием гибридной кодирующей последовательности FH::CFHR1.
3. Инсерция дополнительных гибридных последовательностей CFHR1::FH.
4. Гомозиготная делеция CFHR3-CFHR1 или CFHR1-CFHR4.

### Образование гибридной кодирующей последовательности FH::CFHR3

В случае делеции участка кластера 1q31.3, расположенного между генами CFH и CFHR3, происходит формирование новой кодирующей последовательности, в состав которой входят 1–22 экзоны гена CFH и неизменный ген CFHR3. Сформировавшаяся последовательность кодирует два варианта гибридного протеина. В первом случае FH::CFHR3 (186-kDa) состоит из 24 доменов — CCP1–19 FH и CCP1–5 FHR3 [34]. Другим вариантом синтеза является формирование протеина, состоящего из 22 доменов, включающих в себя CCP1–17 FH и CCP1–5 FHR3 [35].

Таким образом, оба варианта гибридного белка FH::CFHR3 сохраняют функционально активный N-конец, но утрачивают C-концевой фрагмент FH. В результате становится невозможным распознавание гибридным протеином собственных клеток организма с последующей инактивацией C3b на их поверхности. При этом концентрация функциональных белков FH и FHR3 в плазме крови значительно

снижается, что также способствует гиперактивации AP комплемента. Однако синтез протеинов FHL, FHR1, FHR2, FHR3, FHR4 при данном типе мутации не нарушен [36].

### Образование гибридной кодирующей последовательности FH::CFHR1

При делеции более крупного участка кластера 1q31.3 формируется два варианта новой кодирующей последовательности:

1. Экзоны 1–21 FH и 5–6 экзоны CFHR1, в результате синтезируется белок, состоящий из следующих субъединиц: FH1–18::FHR14–5 [36].
2. Экзоны 1–22 FH и 6 экзон CFHR1, результатом синтеза белка в данном случае является FH1–19::FHR15 [37].

Синтезирующийся гибридный белок FH::CFHR1 также сохраняет функционально активный N-конец, но утрачивает C-концевой фрагмент FH, что результирует патологические реакции, сходные с последствиями синтеза FH::CFHR3. Однако в результате делеции более крупного фрагмента происходит утрата гена CFHR3. Как следствие, при делеции с образованием гибрида FH::CFHR1 происходит снижение концентрации в плазме крови не только FH и FHR1, но и FHR3 при нормальных значениях FHL, FHR2, FHR3, FHR4 (табл. 1) [36].

### Инсерция дополнительных гибридных последовательностей CFHR1::FH

Помимо делеции участка 1q31.3 к развитию аГУС predisполагают дупликации фрагмента CFHR1::FH. В случае возникновения спорадической инсерции кодирующая последовательность содержит 21–22 экзоны гена CFH, неизменную последовательность CFHR3 и 1–4 экзоны CFHR1 [36]. При семейных случаях аГУС была выявлена дупликация фрагмента, содержащего 23 экзон гена FH, также неизменную последовательность CFHR3 и 4–5 экзоны CFHR1 [38]. В результате синтезируется избыточное количество гибридных белков FHR11–3::FH19–20 или FHR11–4::FH20. При этом синтезируемые протеины сохраняют N-концевой фрагмент FHR1, но утрачивают C-концевой участок FH, необходимый для распознавания маркеров клеточной поверхности [36]. Также, ввиду сохранения в участках инсерции неизменной последовательности гена CFHR3, концентрация FHR3 в плазме крови значительно повышается при сохранении нормальной концентрации FHR1, FHR2, FHR4, FHR5, FH, и FHL1 (табл. 1) [36].

### Гомозиготная делеция CFHR3-CFHR1 или CFHR1-CFHR4

Около 10–16% аГУС связаны с делецией участков CFHR3-CFHR1 или CFHR1-CFHR4 [7, 36, 39]. Поскольку мутация носит гомозиготный характер, синтез FHR3 и FHR1 или FHR1, FHR3, FHR4 становится невозможным [7, 39]. Как следствие, в плазме крови пациентов с данным типом аберраций полностью отсутствуют соответствующие регуляторные белки при сохранении FHL1, FH, FHR2, FHR5 и FHR4 при делеции CFHR3-CFHR1 [36]. В результате значительного снижения концентрации ингибирующих ко-факторов происходит гиперактивация альтернативного пути системы комплемента [36]. В то же время патогенетический механизм развития аГУС при наличии гомозиготной делеции CFHR3-CFHR1 или CFHR1-CFHR4 остается неизученным, поскольку

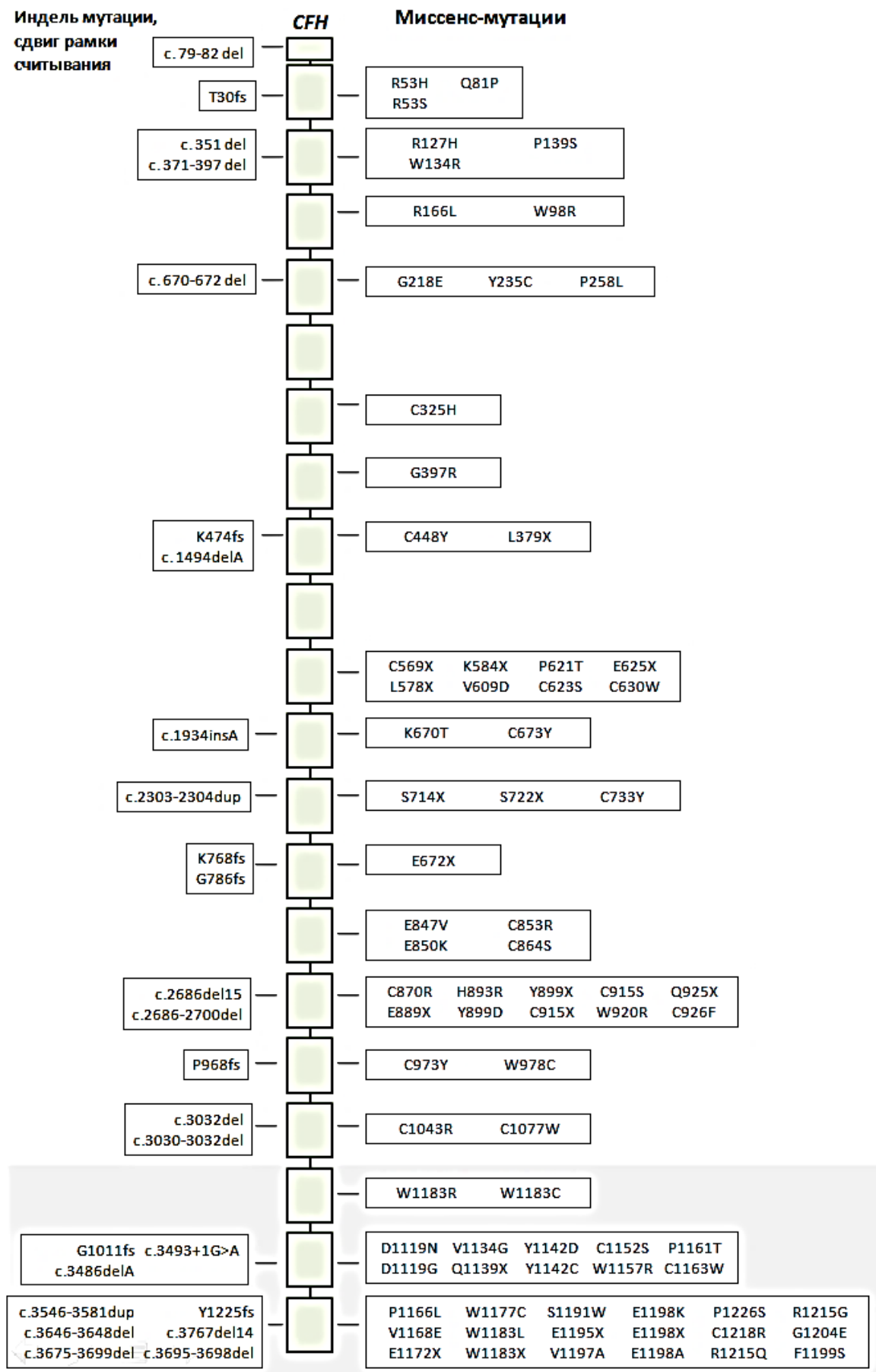


Рисунок 7. Схематичное расположение мутаций CHF при aHUS  
Figure 7. Schematic arrangement of CHF mutations in aHUS

Примечание к рис. 7: структура миссенс-мутаций, мутаций сайта сплайсинга и индель-мутаций (всего 152 мутации) в случаях аГУС. Миссенс-мутации при аГУС расположены преимущественно в доменах ССР18-20 (выделены серым цветом).

Note to fig. 7: Structure of missense mutations, splicing site mutations and indel mutations (total 152 mutations) in aHUS. Missense mutations in aHUS are located predominantly in the SSR18-20 domains (shown in gray).

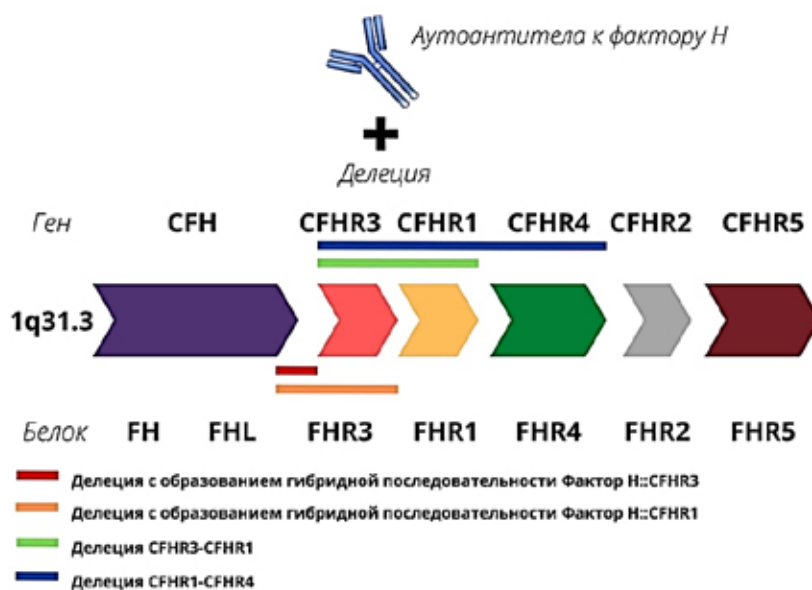


Рисунок 8. Схематичное изображение кластера генов семейства FH

Источник: адаптировано из Zipfel P.F. et al. [36].

Figure 8. Schematic image of HF family genes cluster

Source: adapted from Zipfel P.F. et al. [36].

Таблица 1. Изменение концентрации (%) белков, родственных к FH, при различных генетических абберациях [36]

Table 1. Change in the concentration (%) of FH-related proteins, under various genetic aberrations [36]

Мутация / гибридный белок	FHL1	FH		FHR3	FHR1	FHR4	FHR2	FHR5
FH1-19::FHR3	100	50	FH1-19::FHR3	50	100	100	100	100
FH1-17::FHR3	100	50	FH1-17::FHR3	50	100	100	100	100
FH1-18::FHR14-5	100	50	FH1-18::FHR14-5	100	50	100	100	100
FH1-19::FHR15	100	50	FH1-19::FHR15	100	50	100	100	100
CFH21-22::CFHR3::CFHR11-4	100	100	FHR1::FH	150	100	100	100	100
CFH23::CFHR3::CFHR14-5	100	100	FHR1::FH	150	100	100	100	100
Делеция CFHR3-CFHR1	100	-	100	-	-	100	100	100
Делеция CFHR3-CFHR1	100	-	100	-	-	-	100	100

ку аналогичная абберация встречается у 5–10% здоровых людей [40].

Возникновение крупной (83-кб) делеции фрагмента *CFHR3-CFHR1* также ассоциировано с синтезом аутологичных антител (ауто-АТ) к FH [41]. Частота встречаемости аутоантител различается, в зависимости от географических регионов, и если в Европейской странах синтез аутоантител проявляется в 5–25%, то в странах Юго-Восточной Азии

этот показатель достигает 50%. При этом распространенность ауто-АТ к FH несколько отличается в разных возрастных группах и составляет 24% у пациентов детского возраста и 19% среди взрослого населения Европейских стран [40]. Механизм снижения иммунологической толерантности в результате делеции *CFHR3-CFHR1* на сегодняшний день остается неизученным, однако сочетанные последствия данной абберации в виде отсутствия в плазме





крови FHR3, FHR1 и возникновения ауто-АТ к FH встречается примерно у 10% пациентов с ГУС (deficiency of complement factor H-related plasma proteins and complement factor H autoantibody-positive hemolytic uremic syndrome (DEAP-HUS)) [42].

Классическим вариантом формирования ауто-АТ к FH является синтез IgG3 подтипа иммуноглобулинов с высоким сродством к C-концевому фрагменту FH. Таким образом, нарушается распознавание CРР19-20 FH молекулярных маркеров собственных клеток организма [40, 42]. IgG3 могут связываться не только с CРР17-20, но и со срединными функциональными доменами FH (ССР5-8), но с меньшей аффинностью [41]. Также возможно перекрестное взаимодействие ауто-АТ не только с фрагментами молекулы FH, но и с C-концевыми доменами FHR1. Функциональная значимость этой реакции в патогенезе аГУС, связанного с делецией CFHR3-CFHR1, остается неясной, поскольку синтез самого FHR1 в случае гомозиготной делеции становится невозможным [41].

Однако синтез ауто-АТ в патогенезе аГУС, по-видимому, связан не только с делецией CFHR3-CFHR1 и последующим образованием IgG3. Так, в исследованиях Signo M. et al. было обнаружено формирование IgM к фактору H у 3,8% (7/168) пациентов с диагностированным аГУС. При этом появление ауто-АТ в данной группе пациентов не было ассоциировано с утратой фрагмента CFHR3-CFHR1 [43].

### Выводы

Таким образом, в патогенезе аГУС изменение функциональной активности белков семейства FH приводит к нарушению инактивации субъединицы C3b с последующим завершением каскада альтернативного пути и образованием мембраноатакующего

комплекса. Наиболее изученными патогенетическими механизмами ингибирования FH, FHR1, FHR3 является изменение регуляторных свойств вследствие миссенс-мутаций и сдвига рамки считывания, образования гибридных протеинов, синтеза аутологичных антител. Также возможна гиперактивация альтернативного пути на фоне снижения концентрации или полного отсутствия FH, FHR1, FHR3, FHR4 при делеции крупных фрагментов 1q31.3 и образовании гибридных белков. Снижение ингибирующего эффекта FH возможно как в случае инактивации самого протеина, так и в результате конкурентного ингибирования при повышении концентрации FHRs.

**Эмирова Х.М.**

<https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

**Чернышева О.О.**

<https://orcid.org/0000-0003-4712-1240>

**Мстиславская С.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-1912-7445>

**Зайцева О.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

**Вахитов В.К.**

<https://orcid.org/0009-0000-0946-7879>

**Макарова Т.П.**

<https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>

**Кудлай Д.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Орлова О.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-5217-3753>

**Музуров А.Л.**

<https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>

**Абасеева Т.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

**Толстова Е.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей: практические аспекты дифференциальной диагностики и лечение // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100, № 4. — С. 64-73. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-4-64-73
2. Pollack S., Eisenstein I., Mory A., Paperna T., Ofir A., Baris-Feldman H. et al. A novel homozygous in-frame deletion in complement factor 3 underlies early-onset autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome // Case Report. Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12. — P. 1-7.
3. Yan K., Desai K., Gullapalli L., Druyts E. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review // Clin. Epidemiol. — 2020. — Vol. 12. — P. 295-305.
4. Dixon B.P., Gruppo R.A. Atypical hemolytic uremic syndrome // Pediatr. Clin. North Am. — 2018. — Vol. 65 (3). — P. 509-525. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.02.003
5. Mallett A., Patel C., Salisbury A., Wang Z., Healy H. The prevalence and epidemiology of genetic renal disease amongst adults with chronic kidney disease in Australia // Orphanet J. Rare Dis. — 2014. — Vol. 9. — P. 1-9.
6. Wühl E., Stralen K.J., van Wanner C., Ariceta G., Heaf J.G., Bjerre A.K. et al. Original article renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney : an analysis of the ERA - EDTA Registry // Nephrol. Dial. Transpl. — 2014. — Vol. 4. — P. 1-8.
7. Jokiranta T.S. HUS and atypical HUS // Blood. — 2017. — Vol. 129 (21). — P. 2847-2856.
8. Wijnsma K.L., Duineveld C., Wetzels JFM van de KN. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome : strategies toward restrictive use // Pediatr. Nephrol. — 2019. — Vol. 34 (11). — P. 2261-2277.
9. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome // J. Atheroscler. Thromb. — 2019. — Vol. 26 (2). — P. 99-110.
10. Bakshi S., Cunningham F., Nichols E.M., Biedzka-Sarek M., Neisen J., Petit-Frere S. et al. Mathematical modelling of alternative pathway of complement system // Bull. Math. Biol. — 2020. — Vol. 82 (2). — P. 32-64.
11. Бутылин А.А., Филиппова А.Е., Шахиджанов С.С. АФИ. Патология системы комплемента // Вопросы гематологии / онко-

гии и иммунопатологии в педиатрии. — 2020. — Т. 19, № 1. — С. 131-138.

12. Romano R., Giardino G., Cirillo E., Prencipe R., Romano R., Giardino G. et al. Complement system network in cell physiology and in human diseases // Int. Rev. Immunol. — 2021. — Vol. 40 (3). — P. 159-170. DOI: 10.1080/08830185.2020.1833877

13. Meri S. Alternative pathway of complement // Encycl. Immunobiol. — 2016. — Vol. 2. — P. 325-331.

DOI: 10.1016/B978-0-12-374279-7.02015-4

14. Zewde N., Gorham R.D., Dorado A., Morikis D. Quantitative modeling of the alternative pathway of the complement system. — 2016. — P. 1-26.

15. Mellors J., Tipton T., Longet S., Carroll M. Viral evasion of the complement system and its importance for vaccines and therapeutics // Front. Immunol. — 2020. — Vol. 11. — P. 1-20.

16. Van Essen M.F., Ruben J.M., De Vries A.P.J., Van Kooten C. Role of properdin in complement-mediated kidney diseases // Nephrol. Dial. Transpl. — 2018. — Vol. 34 (5). — P. 742-750.

17. Lachmann P.J. The story of complement factor I // Immunobiology. — 2019. — Vol. 224 (4). — P. 511-517.

DOI: 10.1016/j.imbio.2019.05.003

18. Poppelaars F., Thurman J.M. Complement-mediated kidney diseases // Mol. Immunol. — 2020. — Vol. 128. — P. 175-187.

DOI: 10.1016/j.molimm.2020.10.015

19. Cantsilieris S., Nelson B.J., Huddleston J., Baker C., Harshman L., Penewit K. et al. Recurrent structural variation, clustered sites of selection, and disease risk for the complement factor H (CFH) gene family // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2018. — Vol. 115 (19). — P. E4433-E4442.

20. Poppelaars F., De Jorge E.G., Jongerius I., Baeumner A.J. A family affair : addressing the challenges of factor H and the related proteins // Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12. — P. 1-17.

21. Józsi M., Schneider A.E., Kárpáti É., Sándor N. Complement factor H family proteins in their non-canonical role as modulators of cellular functions // Semin. Cell. Dev. Biol. — 2019. — Vol. 85 (2017). — P. 122-131. DOI: 10.1016/j.semcd.2017.12.018

22. Toomey C.B., Johnson L.V., Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: Bridging genetic associations and pathobiology //



Prog. Retin. Eye Res. — 2018. — Vol. 62. — P. 38–57.

DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.001

23. Cserhalmi M., Papp A., Brandus B., Uzonyi B., Józsi M. Regulation of regulators: Role of the complement factor H-related proteins // *Semin. Immunol.* — 2019. — Vol. 45. — 101341.

DOI: 10.1016/j.smim.2019.101341

24. Van Beek A.E., Pouw R.B., Brouwer M.C., van Mierlo G., Geissler J., Ooijevaar-de Heer P. et al. Factor H-related (FHR)-1 and FHR-2 form homo- and heterodimers, while FHR-5 circulates only as homodimer in human plasma // *Front. Immunol.* — 2017. — Vol. 8.

25. Bernabéu-Herrero M.E., Jiménez-Alcázar M., Anter J., Pinto S., Chinchilla D.S., Garrido S. et al. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical hemolytic uremic syndrome // *Mol. Immunol.* — 2015. — Vol. 67 (2). — P. 276–286.

DOI: 10.1016/j.molimm.2015.06.021

26. Eberhardt H.U., Buhlmann D., Hortschansky P., Chen Q., Böhm S., Kemper M.J. et al. Human factor H-related protein 2 (CFHR2) regulates complement activation // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (11). — P. 1–11.

27. Caesar J.J.E., Lavender H., Ward P.N., Exley R.M., Eaton J., Chittock E. et al. Competition between antagonistic complement factors for a single protein on *N. meningitidis* rules disease susceptibility // *Elife.* — 2014. — Vol. 3. — P. 1–14.

28. Turkmen K., Baloglu I., Ozer H. C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: an updated review of the literature on alternative complement pathway disorders // *Int. Urol. Nephrol.* — 2021. — Vol. 53 (10). — P. 2067–2080.

DOI: 10.1007/s11255-020-02729-y

29. Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A., Bienaimé F., Dragon-Durey M.A., Ngo S. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8 (4). — P. 554–562.

30. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5 (10). — P. 1844–1859.

31. Saunders R.E., Goodship T.H.J., Zipfel P.F., Å S.J.P. An interactive web database of factor H-associated hemolytic uremic syndrome mutations: insights into the structural consequences of disease-associated mutations // *Hum. Mutat.* — 2006. — Vol. 27 (1). — P. 21–30.

32. Manuelian T., Hellwage J., Meri S., Caprioli J., Noris M., Heinen S. et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111 (8). — P. 1181–1190.

33. Hyvärinen S., Meri S., Jokiranta T.S. Disturbed sialic acid recognition on endothelial cells and platelets in complement attack

causes atypical hemolytic uremic syndrome // *Blood.* — 2016. — Vol. 127 (22). — P. 2701–2710.

34. Francis N.J., Mcnicholas B., Awan A., Waldron M., Reddan D., Sadlier D. et al. A novel hybrid CFH/CFHR3 gene generated by a microhomology-mediated deletion in familial atypical hemolytic uremic syndrome // *Blood.* — 2012. — Vol. 119 (2). — P. 591–602.

35. Challis R.C., Araujo G.S.R., Wong E.K.S., Anderson H.E., Awan A., Dorman A.M. et al. A de novo deletion in the regulators of complement activation cluster producing a hybrid complement factor H / complement factor H-related 3 gene in atypical hemolytic uremic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — Vol. 27 (6). — P. 1617–1624.

36. Zipfel P.F., Wiech T., Stea E.D., Skerka C. CFHR gene variations provide insights in the pathogenesis of the kidney diseases atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2020. — Vol. 31 (2). — P. 241–256.

37. Maga T.K., Meyer N.C., Belsha C., Nishimura C.J., Zhang Y., Smith R.J.H. Exceptional Cases A novel deletion in the RCA gene cluster causes atypical hemolytic uremic syndrome // *Nephrol. Dial. Transpl.* — 2011. — Vol. 26 (2). — P. 739–741.

38. Valoti E., Alberti M., Tortajada A., Garcia-Fernandez J., Gastoldi S., Besso L. et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 26 (1). — P. 209–219.

39. Michael M., Turner N., Elenberg E., Shaffer L.G., Teruya J., Arar M. et al. Deficiency of complement factor H-related proteins and autoantibody-positive hemolytic uremic syndrome in an infant with combined partial deficiencies and autoantibodies to complement factor H and ADAMTS13 // *Clin. Kidney J.* — 2018. — Vol. 11 (6). — P. 791–796.

40. Puraswani M., Khandelwal P., Saini H., Saini S., Gurjar B.S., Sinha A. et al. Clinical and immunological profile of anti-factor H antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide database // *Front. Immunol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1–12.

41. Gurjar B.S., Manikanta Sriharsha T., Bhasym A., Prabhu S., Puraswani M., Khandelwal P. et al. Characterization of genetic predisposition and autoantibody profile in atypical haemolytic-uraemic syndrome // *Immunology.* — 2018. — Vol. 154 (4). — P. 663–672.

42. Hackl A., Ehren R., Kirschfink M., Zipfel P.F., Beck B.B., Weber L.T. et al. Successful discontinuation of eculizumab under immunosuppressive therapy in DEAP-HUS // *Pediatr. Nephrol.* — 2017. — Vol. 32 (6). — P. 1081–1087.

43. Cugno M., Berra S., Depetri F., Tedeschi S., Griffini S., Grovetti E. et al. IgM autoantibodies to complement factor H in atypical hemolytic uremic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2021. — Vol. 32 (5). — P. 3.



УДК 611.831

**А.А. КАМАЛОВА<sup>1,2</sup>, Р.Ф. РАХМАЕВА<sup>1,2</sup>, А.А. АХМАДУЛЛИНА<sup>1</sup>, Э.М. АХМАДУЛЛИНА<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

## Диагностика нутритивных нарушений у детей после перенесенной черепно-мозговой травмы (обзор современных рекомендаций)

### Контактная информация:

**Камалова Аэлиа Асхатовна** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Буллерова, 49, **тел.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** aelitakamalova@gmail.com

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из главных причин инвалидизации и смертности населения, а у лиц молодого возраста занимает первое место. Дети после перенесенной ЧМТ помимо неврологических имеют целый ряд соматических проблем, таких как недостаточность питания, дисфагия, моторные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Гиперкатаболизм является причиной формирования недостаточности питания и потери значительной части мышечной массы у данной категории пациентов. Наличие гастроинтестинальных проблем является ограничением в осуществлении адекватного питания. В сочетании с неврологическими нарушениями — двигательными, длительной иммобилизацией, наличием эпилепсии — это может приводить к развитию саркопении. Наличие саркопении, в свою очередь, снижает реабилитационный потенциал и непосредственно влияет на восстановление и приобретение двигательных функций. Поэтому важно оценивать и корректировать нутритивный статус у детей с ЧМТ не только в остром периоде, но и на этапе раннего восстановительного лечения.

**Цель исследования** — анализ доступной литературы, посвященной особенностям оценки нутритивного статуса детей после черепно-мозговой травмы.

**Результаты.** Дети после перенесенной ЧМТ склонны к иммобилизации, что приводит к потере мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, а также повышению уровня жировой массы. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN), для оценки нутритивного статуса детей с неврологическими заболеваниями рекомендовано проводить антропометрию, оценивать физическое развитие, состав тела, а также определять ряд лабораторных показателей. На сегодняшний день не определен универсальный маркер нарушений нутритивного статуса детей с неврологическими заболеваниями в целом и с ЧМТ в частности. В клинических рекомендациях «Черепно-мозговая травма у детей» от 2022 г. указано, что такие рутинные лабораторные исследования оценки питания, как общий белок, сывороточный альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, а также проведение антропометрии не доказали свою эффективность в оценке состояния мышечной массы. «Золотым стандартом» оценки компонентного состава тела является методика биоимпедансометрии, которая позволяет определить содержание активной клеточной, мышечной, жировой и безжировой массы, общее содержание воды. С целью достижения оптимального физического развития, компонентного состава тела и реабилитационного прогноза для адекватного назначения необходимой нутритивной поддержки рекомендуется использовать непрямую калориметрию вместо уравнений для расчета базовой энергетической потребности и фактического расхода энергии.

**Выводы.** В действующих Федеральных клинических рекомендациях по лечению детей с ЧМТ (2022) нет алгоритма и четкого подхода к оценке нутритивного статуса и назначению нутритивной поддержки для детей этой уязвимой группы. Для оценки нутритивного статуса вне зависимости от уровня стационара рекомендуют применять антропометрию с динамическим контролем. Для оценки компонентного состава тела — использовать биоимпедансный анализ, при его недоступности — окружность плеча с использованием специальных лент для измерения средней трети плеча (лента MUAC — Mid-Upper Arm Circumference), а также калиперометрию. Рекомендуется оценивать уровень микроэлементов, с динамическим контролем через 6 месяцев либо же ежегодно.

**Ключевые слова:** оценка нутритивного статуса, черепно-мозговая травма у детей, метаболизм после черепно-мозговой травмы.

(Для цитирования: Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Ахмадуллина А.А., Ахмадуллина Э.М. Диагностика нутритивных нарушений у детей после перенесенной черепно-мозговой травмы (обзор современных рекомендаций). Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 21-25)



DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-21-25

**A.A. KAMALOVA<sup>1,2</sup>, R.F. RAKHMAEVA<sup>1,2</sup>, A.A. AKHAMADULLINA<sup>1</sup>, E.M. AKHAMADULLINA<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

## Diagnosis of nutritional disorders in children after traumatic brain injury (review of current recommendations)

### Contact details:

**Kamalova A.A.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics

**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** aelitakamalova@gmail.com

*Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of disability and mortality in the population, and in young people it ranks first. Children after TBI, in addition to neurological problems, have a number of somatic ones, such as malnutrition, dysphagia, and motor disorders of the gastrointestinal tract. Hypercatabolism causes the formation of malnutrition and loss of a significant part of muscle mass in these patients. Gastrointestinal problems limit adequate nutrition. In combination with neurological disorders – motor disorders, long-term immobilization, epilepsy – this can lead to the development of sarcopenia. The presence of sarcopenia, in turn, reduces the rehabilitation potential and directly affects the restoration and acquisition of motor functions. Therefore, it is important to assess and correct nutritional status in children with TBI not only in the acute period, but also during the early restorative treatment.*

**The purpose** — to analyze the available literature on the features of assessing nutritional status in children after traumatic brain injury.

**Results.** Children after TBI are prone to immobilization, which leads to loss of muscle mass and bone mineral density, as well as an increase in fat mass. According to the guidelines of the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN), it is recommended to assess the nutritional status of children with neurological diseases using anthropometry, body composition, and some laboratory parameters. To date, a universal marker of nutritional status disorders in children with neurological diseases in general and with TBI in particular has not been identified. The clinical recommendations «Traumatic brain injury in children» (2022) indicate that such routine laboratory markers of nutrition assessment as total protein, serum albumin, prealbumin, retinol-binding protein, as well as anthropometry have not proven their effectiveness in assessing the state of muscle mass. The «gold standard» in determining the body composition is the bioimpedansometry method, which allows assessing the content of active cell mass, muscle mass, fat and fat-free mass, the total water content. To achieve optimal anthropometric parameters, body composition and rehabilitation prognosis, it is recommended to use indirect calorimetry instead of equations to calculate the resting energy expenditure.

**Conclusion.** The current Federal Clinical Guidelines for the Treatment of Children with TBI (2022) do not have an algorithm and a clear approach to assessing nutritional status and prescribing nutritional support for children of this vulnerable group. To assess the nutritional status, regardless of the level of the hospital, it is recommended to use anthropometry with dynamic control. To assess the body composition it is recommended to use bioimpedansometry, if it is unavailable — mid-upper arm circumference using MUAC tapes, as well as caliperometry. It is also recommended to assess the level of trace elements, with dynamic control at 6 months or annually.

**Key words:** assessment of nutritional status, traumatic brain injury in children, metabolism after traumatic brain injury.

(For citation: Kamalova A.A., Rakhmaeva R.F., Akhamadullina A.A., Akhamadullina E.M. Diagnosis of nutritional disorders in children after traumatic brain injury (review of current recommendations). Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 21-25)



Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — это повреждение механической энергией черепа и внутримозгового содержимого, включающего в себя мозговое вещество, сосуды и черепно-мозговые нервы и мозговые оболочки. Диагноз устанавливается при наличии четкого указания на травму головы (травматический анамнез) [1]. Черепно-мозговая травма у детей встречается чаще, чем у взрослых. Недавнее исследование показало, что почти 69 млн человек во всем мире ежегодно страдают от ЧМТ [2]. Смертность среди детей с тяжелой ЧМТ колеблется по разным регионам от 12 до 30% и более. Она стала основной причиной длительной инвалидизации среди детей и подростков [3]. Удельный вес тяжелой черепно-мозговой травмы среди госпитализированных детей с нейротравмой равен примерно 6%, что составляет около 4000 инвалидов ежегодно [4, 5].

Дети с ЧМТ имеют целый ряд последствий перенесенной травмы: сниженный уровень сознания, двигательные нарушения, проблемы с питанием, когнитивный дефицит и соматические нарушения. Сложность в реабилитации этой категории пациентов заключается в необходимости мультидисциплинарного ведения. Нутритивный статус и соматическое благополучие имеют первостепенное значение для обеспечения максимального реабилитационного потенциала и восстановления головного мозга ребенка с ЧМТ [5].

Метаболизм детей с ЧМТ характеризуется развитием гиперкатаболизма, что является причиной формирования недостаточности питания и потери значительной части мышечной массы у данной категории пациентов [6, 7]. Установлена прямая корреляционная зависимость между недостаточностью питания тяжелобольных и их летальностью: чем выше энергетический дефицит, тем чаще у них наблюдается тяжелая полиорганная недостаточность и летальный исход [1].

Авторами одного из исследований, посвященного метаболическому профилю и состоянию питания после перенесенной ЧМТ, описывается, что пациенты с умеренной и тяжелой ЧМТ имеют более высокую скорость метаболизма с быстрым распадом белка. У 40 пациентов, 28 выживших и 12 не выживших после ЧМТ, был обнаружен исходно низкий уровень альбумина. Успешная коррекция уровня альбумина была проведена у 12 пациентов (42,9%), также коррекция проводилась 4 умершим пациентам (33,3%), а у 23,8% умерших пациентов коррекции альбумина проведено не было. Неэффективная коррекция уровня альбумина коррелировала с высокой летальностью. У 30% пациентов был выявлен высокий риск развития белково-энергетической недостаточности (БЭН), и 52% из этих пациентов получали энтеральное или парентеральное питание при поступлении в отделение реабилитации. Потребление энергии было недостаточным у 73,8% пациентов. БЭН была выявлена у 34,1% пациентов, индекс массы тела (ИМТ) был  $< -2$  SDS у 47,7% пациентов; у 29,5% из них ИМТ составлял  $< -3$  SDS. Высокая корреляция наблюдалась между ИМТ и использованием ленты МУАС, значительная корреляция — между значениями альбумина крови и уровнем потреблением энергии и МУАС. Также выявлено, что у 50% пациентов был дефицит уровня витамина D [7].

Процесс организации адекватного суточного поступления энергии и макронутриентов осложняется наличием дисфункций желудочно-кишечного тракта, так как у детей с ЧМТ имеются масса пред-

посылок к его развитию. Первый фактор — это гиповолемия. ЖКТ является первой мишенью централизации кровообращения и последней системой среди висцеральных органов, в которой кровоснабжение восстанавливается при адекватной терапии волеических расстройств. Ишемия слизистых оболочек желудка и кишечника может приводить к развитию эрозий и острых язв с возникновением желудочно-кишечных кровотечений. Кровотечения углубляют гиповолемию и замыкают один из многочисленных порочных реанимационных кругов [8]. Второй фактор, приводящий к дисфункции ЖКТ, — неврологические расстройства. Нарушение функций диэнцефальных структур и каудальной группы черепно-мозговых нервов приводят к патологическим изменениям иннервации глотки, пищевода, желудка и кишечника с парезом этих органов [9]. Дисфункция стволовых структур, вызванная дислокацией головного мозга или вторичным патологическим воздействием (гипоксия, гипокания, гипертермия, гнойно-септические осложнения), сопровождается нарушением усвоения пищи и появлением моторных нарушений ЖКТ. Парез желудка и кишечника может быть разной длительности и выраженности. Кроме пареза, возможно развитие нарушений моторики по типу антиперистальтики из-за некоординированной работы мышечных сфинктеров. В связи с этим нередко возникает клиническая ситуация, когда моторика кишечника восстанавливается, а из желудка продолжает поступать застойное содержимое [8]. Третья причина дисфункции ЖКТ — гипокалиемия, возникающая под влиянием многих факторов, в том числе волеических и нейрогуморальных расстройств, нерационального использования салуретиков, введения инсулина для купирования гипергликемии, избыточного диуреза при применении симпатомиметиков [8].

Заболеваемость, связанная с критическим состоянием на фоне ЧМТ, может по-разному влиять на детей из-за особых свойств детского мозга, делая их восприимчивыми как к краткосрочным, так и к долгосрочным последствиям и влияя на ранее приобретенные навыки и навыки, которые еще предстоит развить [10, 11]. Это важно учитывать при оценке их реабилитационного потенциала.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN), для оценки нутритивного статуса детей с неврологическими заболеваниями рекомендовано проводить антропометрию, оценивать физическое развитие, состав тела, а также определять следующие показатели: альбумин или общий белок, мочевины, креатинин, абсолютное число лимфоцитов, глюкоза, гемоглобин, ферритин, сывороточное железо, кальций, магний, фосфор, печеночные ферменты (аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ)), витамины А, В12, D, E, фолиевая кислота, паратгормон и цинк [12]. В клинических рекомендациях «Черепно-мозговая травма у детей» от 2022 г. указано, что рутинные лабораторные исследования оценки питания (показатели общего белка, сывороточного альбумина, преальбумина, ретинол-связывающий белок), а также и проведение антропометрии не доказали свою достоверность как маркеры распада мышечной массы [1]. На сегодняшний день не определен универсальный маркер нарушений нутритивного статуса детей с неврологическими заболеваниями в целом и с ЧМТ в частности.

Антропометрические измерения, такие как окружность плеча или толщина кожной складки, неточны главным образом потому, что ожирение, отеки, а также изменения в жировой ткани и потеря эластичности кожи снижают специфичность метода в оценке мышечной массы. Они не рекомендуются для диагностики саркопении, но могут быть альтернативными в случае отсутствия других методов [12]. Для оценки используется формула определения окружности мышц плеча (ОМП) [13]. Для начала нужно провести калипометрию с измерением толщины кожной складки над трицепсом (ТКСТ), затем измерить сантиметровой лентой на уровне средней трети плеча левой (нерабочей) согнутой руки окружность плеча (ОП). Затем рассчитывают окружность мышц плеча по формуле:  $ОМП\ (см) = ОП\ (см) - 0,314 * ТКСТ\ (мм)$ . При доступности биоимпедансометрии необходимо обратить внимание на содержание мышечной и жировой массы и степени их отклонений от индивидуальных референсов.

Простым и относительно новым инструментом для оценки нутритивного статуса является лента MUAC, которая представляет собой не только сантиметровую ленту с удобным фиксатором, но и имеет цветовую индикативную шкалу с указанием z-score — коридоров. По данным систематического обзора, посвященного использованию ленты MUAC у детей с ограниченными возможностями здоровья, получены противоречивые результаты [14]. В данном исследовании с использованием лент MUAC были получены следующие наблюдения: 1) z-баллы MUAC коррелируют с ИМТ и соотношением веса к росту при диагностике белковой недостаточности; 2) лента MUAC z-score обеспечивает более высокую чувствительность для диагностики легкой и умеренной степени белково-энергетической недостаточности и помогает точнее оценить динамику состояния питания с течением времени, чем другие измерения в одной точке данных [15].

Наглядные результаты демонстрирует исследование, согласно которому оценка физического развития по международным стандартам ВОЗ позволила диагностировать нутритивную недостаточность в 29,3%, лента MUAC — в 26,8%, тогда как региональные центильные таблицы выявляли дефицит массы тела лишь в 21,9% [16]. Несмотря на то, что по сравнению с эталонными критериями оценки недостаточности питания по ВОЗ и результатами ленты MUAC имелись достоверные отличия, данный инструмент показывает высокую чувствительность как скрининговый метод оценки нутритивных нарушений. Лента может использоваться при проведении профилактического осмотра, а также в приемно-диагностических отделениях стационара, в то время как рутинное измерение ОП сантиметровой лентой и последующая оценка полученных результатов требуют больших временных затрат. Большой потенциал использования данной ленты представляется в отделениях реанимации и у маломобильных пациентов.

Наиболее точным методом оценки состава тела является биоимпедансный анализ. Он доступен, безопасен, неинвазивен и выявляет более точные изменения, чем антропометрические методы, а также является альтернативой денситометрии. Данный метод позволяет оценить содержание активной клеточной массы, жировой и безжировой массы, общее содержание воды в организме, а также минеральной массы [15]. Оценка композиционного состава тела позволяет получить более пол-

ную информацию о структурной составляющей тела ребенка, и необходима для осуществления контроля за нутритивным статусом и для раннего выявления саркопении у пациента. Клиническая польза метода биоимпедансного анализа была продемонстрирована в многочисленных исследованиях: в области питания и в процессах реабилитации, в дополнении к диагностике и последующему наблюдению.

Дети после перенесенной ЧМТ находятся в группе риска по развитию саркопении. Саркопения — состояние, характеризующееся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с повышением риска неблагоприятных событий, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть. Основные причины ее возникновения — это ограничение мобильности, гиподинамия, нарушение способности к принятию пищи, снижение обеспеченности основными нутриентами и витамином D, изменение микробиома кишки [17, 18]. В то же время активно изучаются такие факторы, способствующие развитию саркопении, как особенности иммобилизации и длительного вегетативного статуса пациента, особенности диетотерапии с содержанием разного количества белка. Дефицит последнего приводит к развитию дегенеративных процессов, митохондриальной дисфункции и атрофии мышечных волокон, вследствие чего происходит потеря мышечной массы и силы, что имеет решающее значение для оценки эффективности лечения саркопении. Самым доступным методом служит кистевая динамометрия. Дефицит силы говорит о низкой физической активности пациента или прогрессировании данного заболевания [19].

Дети с неврологическими нарушениями склонны к иммобилизации, что неизменно ведет к нарушениям в составе тела. Основные изменения включают не только потерю мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, но и набор жировой массы [20]. Такое состояние известно, как «саркопеническое ожирение». Характеризуется оно увеличением жировой массы и уменьшением мышечной массы в компонентном составе тела, то есть включает изменения, характерные как для ожирения, так и для саркопении [21]. Для пациентов развития саркопенического ожирения является крайне неблагоприятным и значительно влияет на их реабилитационный прогноз. Существующий у детей после ЧМТ когнитивный дефицит может стать значительным ограничивающим фактором в коррекции нарушений нутритивного статуса [22]. Что еще более важно, пациенты с неврологическими нарушениями подвергаются тревожному расстройству, депрессии, снижению подвижности и качества жизни, что может быть усилено снижением массы скелетных мышц и физической работоспособности [23].

Таким образом, для оценки нутритивного статуса детей, перенесших ЧМТ оптимально использовать не только антропометрию — измерение массы тела, роста и оценку физического развития в динамике, но и обязательно использовать методы, позволяющие изучить композиционный состав тела — биоимпедансометрию. При недоступности данной методики — использовать методы косвенной оценки состава тела — калиперометрию и измерение окружности плеча с применением ленты MUAC и последующим вычислением величины окружности мышц плеча. Это позволит своевременно выявить не только развитие недостаточности питания, но и саркопению у пациента.



На сегодняшний день исследования по оценке нутритивного статуса детей, перенесших ЧМТ, немногочисленны. Так, по данным авторов одного из исследований, посвященных изучению нутритивного статуса по шкале MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) и оценке фактического питания у пациентов с различной степенью тяжести ЧМТ в Омане, было выявлено, что половина наблюдаемых была подвержена высокому риску БЭН (50,7%), в то время как у 12,7% риски были умеренными, а 36,6% не имели риска БЭН. По оценке физического развития, 28,1% пациентов имели сниженную массу тела, в то время как 16,9 и 7,1% имели избыточную массу тела и ожирение соответственно. Оценка фактического питания показала, что дефицит калорийности рациона составлял 30,2%, углеводов — 43,0%, белка — 24,8% и клетчатки — 54,1%, по сравнению с рекомендуемыми диетическими нормами [22]. Результаты исследования показывают, что корреляция оценки по шкале MUST и по результатам антропометрии была невысокая и необходим поиск более чувствительных методик скрининга. С учетом частоты зарегистрированных избытка массы и ожирения и результатов оценки фактического питания (дефицит белка) показывают актуальность поиска у пациентов саркопении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черепно-мозговая травма у детей. Клинические рекомендации. — 2022.
2. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S. et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* — 2018. — Vol. 130 (4). — P. 1080–1097.
3. Gagner C., Landry-Roy C., Bernier A. et al. Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers // *Psychol. Med.* — 2018. — Vol. 48 (9). — P. 1551–1559.
4. Валиуллина С.А., Семенова Ж.Б., Шарова Е.В. Организационно-экономические и управленческие аспекты оказания медицинской помощи детям с черепно-мозговой травмой // *Российский педиатрический журнал.* — 2010. — № 2. — С. 43–46.
5. Рошаль Л.М., Семенова Ж.Б., Багаев В.Г. и др. Протокол оказания помощи пострадавшим детям с тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе // *Методические рекомендации Департамента здравоохранения.* — М., 2008.
6. Сабиров Д.М., Хайдарова С.Э., Батиров У.Б. и др. Нутритивная поддержка как важнейший компонент сопроводительной терапии при черепно-мозговой травме // *Вестник экстренной медицины.* — 2018. — Т. 11, № 2. — С. 87–93.
7. Bagheri S., Ekramzadeh M. Metabolic Profile and Nutritional Status of Traumatic Brain Injury Patients // *Int. J. Nutr. Sci.* — 2018. — Vol. 3. — P. 177–184.
8. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы: монография. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 352 с.
9. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Малиновская Ю.В. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) // *Российский медицинский журнал.* — 2019. — Т. 5. — С. 30–35.
10. Verlinden I., Güiza F., Dulfer K. et al. Physical, emotional/behavioral, and neurocognitive developmental outcomes from 2 to 4 years after PICU admission: a secondary analysis of the early versus late parenteral nutrition randomized controlled trial cohort // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2022. — Vol. 23. — P. 580–592.
11. Wallinga M.M., Newkirk M., Gardner M.T. et al. Variation in metabolic demand following severe pediatric traumatic brain injury: A case review // *Nutr. Clin. Pract.* — 2023. — P. 1–8.
12. Romano C., van Wynckel M., Hulst J. et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment // *J. Pediatr. Gast. Nutr.* — 2017. — Vol. 65. — P. 242–264.
13. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2018. — Т. 5, № 63. — С. 212–216.
14. Hayes J., Quiring M., Kerac M. et al. Mid-upper arm circumference (MUAC) measurement usage among children with disabilities: A systematic review // *Nutr. Health.* — 2023. — Vol. 20. — P. 1–22.
15. Aydin K., Dalgıç B., Kansu A. et al. The significance of MUAC z-scores in diagnosing pediatric malnutrition: A scoping review with special emphasis on neurologically disabled children // *Front. Pediatr.* — 2023. — Vol. 11. — P. 1–10.
16. Савельева С.Е., Силкина А.Ю., Замятина М.В. и др. Использование MUAC ленты для скрининговой оценки нутритивного статуса детей // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения.* — 2022. — С. 2338–2343.
17. Завьялова А.Н., Трошкина М.Е., Щербак Л.А. и др. Саркопение и ожирение у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2023. — Т. 209, № 1. — С. 134–141.
18. Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новиков В.П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2022. — № 2. — С. 34–42.
19. Ali S., Garcia J.M. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review // *Gerontol.* — 2014. — Vol. 60. — P. 294–305.
20. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // *Сеченовский вестник.* — 2020. — Т. 11, № 4. — С. 23–35.
21. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л. и др. Саркопения глазами эндокринолога // *Остеопороз и остеопатии.* — 2019. — Т. 4, № 22. — С. 19–26.
22. Daradkeh G., Essa M.M., AL-Maashani A. et al. Assessment of nutritional status and macronutrients adequacy of traumatic brain injury patients attending tertiary health care in Oman // *Acta Sci. Nutr. Health.* — 2020. — Vol. 4. — P. 1–7.
23. Thielscher C., Thielscher S., Kostev K. The risk of developing depression when suffering from neurological diseases // *German Med. Sci.: GMS e-journal.* — 2013. — Vol. 30. — P. 97–104.



УДК 616.1 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-26-33

**Г.С. ГАЛЯУТДИНОВ, А.Г. ЖИДЯЕВСКИЙ, М.К. НЕСТЕРИНА, А.А. АНДРИАНОВ**  
Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Современные подходы к психотерапевтической реабилитации пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями

### Контактная информация:

Галаяутдинов Геншат Саляхутдинович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии  
Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-04-11, e-mail: galgen077@mail.ru

Данный обзор посвящен актуальной проблеме реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в стране и в мире. Проанализирован ряд работ, демонстрирующих тесную связь течения и прогноза ССЗ с психоэмоциональной сферой пациентов. Международными и отечественными экспертами подчеркнута значимость своевременного выявления и коррекции психосоциальных факторов риска, в частности депрессии, тревожных расстройств, психосоциальных стрессоров и др. Поднимается вопрос о необходимости мультидисциплинарного подхода к пациенту в рамках программ кардиологической реабилитации. Сделан акцент на целесообразности сочетания психокоррекции, психотерапии и психофармакотерапии для повышения результативности реабилитационных мероприятий. Ведущими целями данных вмешательств являются изменение внутренней картины болезни, достижение психосоциальной адаптации и повышение качества жизни пациентов с хроническими кардиологическими заболеваниями. Данный подход способствует предупреждению обострений, осложнений и хронизации соматической патологии, что улучшает трудовой прогноз, снижает риск инвалидизации и преждевременной смертности. Таким образом, проведенный анализ в полной мере позволяет сформировать целостное представление о значении специализированной психолого-психотерапевтической помощи, существующих методиках коррекции и фармакотерапии в рамках реабилитационных мероприятий у пациентов с хроническими ССЗ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, реабилитация, психотерапия, профилактика.

(Для цитирования: Галаяутдинов Г.С., Жидяевский А.Г., Нестерина М.К., Андрианов А.А. Современные подходы к психотерапевтической реабилитации пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 26-33)

**G.S. GALYAUTDINOV, A.G. ZHIDYAEVSKIY, M.K. NESTERINA, A.A. ANDRIANOV**  
Kazan State Medical University, Kazan

## Modern approaches to psychotherapeutic rehabilitation of patients with chronic cardiovascular diseases

### Contact details:

Galyautdinov G.S. — MD, Professor of the Department of Hospital Therapy  
Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7 (843) 236-04-11, e-mail: galgen077@mail.ru

The review is devoted to the topical problem of rehabilitation of patients with cardiovascular diseases, which remain the leading cause of morbidity, disability and mortality in Russia and worldwide. A number of works demonstrating a close relationship between the course and prognosis of cardiovascular diseases and the psycho-emotional sphere of patients were analyzed. International and Russian experts emphasized the importance of timely identification and correction of psychosocial risk factors, in particular, depression, anxiety disorders, psychosocial stressors and others. The question of the need for a multidisciplinary approach to the patient in cardiac rehabilitation programs is raised. Emphasis is placed on the expediency of combining psychocorrection, psychotherapy and psychopharmacotherapy to increase the effectiveness of rehabilitation measures. The leading goals of these interventions are to change the internal picture of the disease, to achieve psychosocial adaptation and to improve the quality of life of patients with chronic cardiac diseases. This approach contributes to the prevention of exacerbations, complications and chronicization of somatic pathology, which improves labor prognosis, reduces the risk of disability and early mortality. Thus, the conducted analysis allows forming a holistic view of the importance of specialized psychological and psychotherapeutic care, the existing methods of correction and pharmacotherapy within the framework of rehabilitation measures in patients with cardiac diseases.

**Key words:** cardiovascular diseases, rehabilitation, psychotherapy, prevention.



(For citation: Galyautdinov G.S., Zhidyayevskij A.G., Nesterina M.K., Andrianov A.A. Modern approaches to psychotherapeutic rehabilitation of patients with chronic cardiovascular diseases. Practical medicine. 2024. T. 22, № 2, C. 26-33)

Заболеваемость, инвалидизация и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой здравоохранения всего мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, глобальная смертность от ССЗ составляет 17,9 млн человек ежегодно, в России этот показатель достигает одного миллиона [1]. Столь высокий уровень обуславливается как распространенностью ССЗ, становящихся непосредственной причиной смерти, так и других ССЗ, являющихся их фактором риска. Лидирующей патологией среди них является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой приходится около половины смертей от ССЗ, причем весомую часть составляют лица трудоспособного возраста [2]. Среди вторых стоит выделить артериальную гипертензию, распространенность которой доходит до 45% среди взрослого населения РФ [3]. При этом ее наличие ассоциируется с 70% риском смертности и инвалидизации в первую очередь по причине ИБС [4].

Анализ социально-экономических параметров демонстрирует, что высокая распространенность ССЗ ассоциирована с выраженным экономическим ущербом. Преимущественно это связано со снижением трудовых ресурсов за счет ограничения производительности трудящихся, высоким уровнем временной и стойкой нетрудоспособности, ранним выходом на пенсию и преждевременной смертностью [5]. Прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ тесно связан с распространенностью нарушений в психоэмоциональной сфере. Доказано, что наличие ССЗ увеличивает риск развития психопатологических симптомов почти в 3 раза, по сравнению со здоровым населением. С другой стороны, уже имеющиеся психические нарушения являются предикторами развития ССЗ [6]. Это приводит к существенному ухудшению прогноза как в результате сердечно-сосудистых осложнений, так и других причин за счет склонности к суицидальному поведению [7]. Таким образом, проблема становится значимой не только с медицинской, но и с социальной точки зрения [8].

#### **Общие сведения о патологических психических процессах при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях**

На этапе вторичной и третичной профилактики большое внимание направлено на своевременное выявление и коррекцию психосоциальных факторов риска (ПС ФР), оценку их связи с соматическими факторами [9]. Оценивать ПС ФР целесообразно у пациентов с пограничным и высоким уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, а также при установленном сердечно-сосудистом заболевании [8, 10, 11]. Европейские рекомендации выделяют депрессию, тревогу и психосоциальные стрессоры как ФР развития ССЗ и неблагоприятных исходов у пациентов с уже выявленными ССЗ [12].

В Национальном руководстве по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) представлены ведущие ПС ФР в РФ. Установлено, что данные факторы заметно повышают риск возникновения неблагоприятных исходов ССЗ, включая инвалидизацию и смерть [7]. Международными и отечественными экспертами рекомендовано проводить скрининг психосоциальных ФР 2–4 раза в течение года в рамках диспансеризации, профилактических медицинских осмотров и в центрах здоровья [13, 14]. В качестве вспомогательного инструмента в амбулаторном звене могут быть использованы доступные и не требующие больших временных затрат скрининговые инструменты и тесты [7, 13, 15].

Важнейшим звеном в ведении пациентов с уже имеющимися хроническими ССЗ являются реабилитационные мероприятия, в реализации которых участвуют специалисты в области медицинской психологии и психотерапии [16]. Американская кардиологическая ассоциация, Американский колледж кардиологов и Европейское общество кардиологов в своих национальных руководствах обозначили кардиологическую реабилитацию (КР) рекомендацией класса I для пациентов с ИБС [17, 12]. До недавнего времени КР ассоциировалась преимущественно с разработкой программами физических тренировок, применением методов лечебной физкультуры. Однако в рекомендациях профессиональных сообществ все чаще подчеркивается значимость коррекции выраженности аффективных расстройств, изменения внутренней картины болезни, повышения качества жизни и достижения психосоциальной адаптации [8, 18]. Как Европейское общество кардиологов, так и отечественное общество профилактики неинфекционных заболеваний отмечают необходимость интеграции психологического консультирования в процесс реабилитации [19, 13]. Основными задачами психолого-психотерапевтического вмешательства в рамках кардиореабилитационных мероприятий являются повышение толерантности к стрессовым ситуациям, формирование адаптивных копинг-стратегий в условиях заболевания, обучение управлению своим здоровьем, а также при необходимости терапия расстройств невротического спектра [20].

Важно отметить, что на течение заболевания значительно влияет субъективное восприятие пациентом своего состояния, обозначаемое в литературе как «внутренняя картина болезни». Под данным термином подразумевается комплекс преморбидных характерологических особенностей, психологических установок, социально-конституциональных факторов, которые формируют индивидуальную проекцию реальной картины заболевания [21]. Необходимо также учитывать контекст жизнедеятельности индивида, особенности эмоционального реагирования [22]. В связи с этим у пациентов со схожими симптомами и диагнозами лечебно-восста-

новительные мероприятия могут демонстрировать разную результативность. Это диктует необходимость подбора индивидуальных мишеней и методов при проведении психотерапии и психокоррекции, а также контрольных точек оценки состояния пациента [23].

Связь ПС ФР с развитием ССЗ обусловлена поведенческими и патофизиологическими механизмами. К первым относится пренебрежение здоровым образом жизни (курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, недостаточная физическая нагрузка) [24], низкий уровень комплаентности, низкий уровень качества жизни, недостаточный уровень мотивации для участия в реабилитационном процессе [25]. Вторая группа механизмов опосредуется воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией [26], а также нарушением активности гипоталамо-гипофизарной и симпатоадреналовой систем [27]. При этом не исключается роль и генетических факторов [28]. Поведенческие факторы и патофизиологические процессы, упомянутые выше, формируют двунаправленную взаимосвязь, так называемый «порочный (замкнутый) круг» [29]. Тягостные, обременяющие симптомы ССЗ провоцируют развитие психопатологических симптомов, которые, в свою очередь, имеют тенденцию усугублять тяжесть кардиологической патологии [30]. В общем спектре психических расстройств у кардиологических пациентов преобладают аффективные (преимущественно депрессивные эпизоды и рекуррентные депрессии). Их распространенность достигает 40%. Также отмечается высокая доля тревожных расстройств [31].

Прогностическая роль депрессий как фактора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий велика [32]. Психопатологические симптомы формирующей депрессии включают быструю утомляемость, отсутствие сил и энергии, депривацию сна или гиперсомнию, что вызывает трудности в дифференциальной диагностике [33]. Также необходимо акцентировать внимание на таких симптомах, как длительно сниженное настроение, ангедония, снижение концентрации внимания, наличие суицидальных мыслей [18]. Симптомы тревоги могут наблюдаться у пациентов как в контексте депрессивных состояний, расстройств адаптации, так и самостоятельной группы тревожных расстройств. Наиболее распространенным является генерализованное тревожное расстройство, для которого характерна устойчивая непровольная тревога и внутреннее напряжение, чаще в отсутствии связи с постоянным наличием триггеров [34]. У кардиологических пациентов отмечается высокая частота возникновения панических расстройств, симптомы которых могут «маскироваться» соматической симптоматикой, проявляющейся усиленным сердцебиением или ощущением перебоев в работе сердца, загрудинной болью, повышением АД, одышкой и приступами удушья, головной болью, головокружением, повышенной потливостью [35]. Достоверным дифференциальным критерием служит снижение выраженности кардиологических симптомов параллельно с дезактуализацией панического страха [36].

Выраженность, распространенность, а также разнообразие психопатологических проявлений у пациентов кардиологического профиля делает актуальным вопрос совместного использования

методов повышения компетентности пациента и психологической / психотерапевтической реабилитационной работы, включающей в себя специализированное коррекционное, психотерапевтическое, а также фармакологическое сопровождение [37] (рис. 1).

#### **Повышение уровня компетентности и ответственности пациента за свое здоровье**

Важным методом повышения компетентности пациента как способности поддерживать свое здоровье и управлять течением заболевания является углубленное групповое профилактическое консультирование, приводящееся в формате «Школы здоровья». Она представляет собой совокупность методик, задачей которых является повышение осведомленности пациентов и их родственников об особенностях заболевания, его течения и факторах риска. [37]. Данные методики проводятся врачами-терапевтами, а также подготовленными специалистами кабинетов профилактики и включают в себя обсуждение наиболее сложных к самостоятельному пониманию вопросов терапии, здорового образа жизни и профилактики осложнений, разбор вариантов преодоления стрессогенных ситуаций, разработку наглядных и методических материалов [38]. Школы здоровья повышают эффективность вторичной и третичной профилактики [39], снижают вероятность появления летальных инвалидизирующих осложнений, таких как инсульт и инфаркт миокарда у пациентов с ХССЗ [39–41].

В аналогичном направлении работают вмешательства, основанные на концепции Chronic Disease Self-Management — самоуправления хроническим заболеванием (CDSM). Ее основой служит идея активного участия пациента в терапевтическом процессе, которое подразумевает поведение, направленное на постоянное поддержание уровня здоровья и принятие действий во время фаз обострения [42].

Одной из программ, работающих в концепции CDSM, является «Стэнфордская программа самоуправления хронического заболевания». Данная методика затрагивает темы, касающиеся здорового образа жизни, принятия решения, самостоятельного контроля симптомов, управления эмоциями и эффективного общения с работниками системы здравоохранения. Сами занятия проводятся двумя обученными и аккредитованными инструкторами, как минимум один из которых имеет хроническое заболевание [43]. Ее использование значимо повышает самоэффективность, уровень энергии и качество жизни, улучшая симптоматику, контроль и исходы, как основного заболевания, так и отдельной патологии, являющейся фактором риска [44–47].

#### **Психокорректирующие мероприятия в рамках кардиореабилитационных мероприятий**

Под психокоррекцией следует понимать совокупность методик, осуществляемых клиническим психологом и направленных на повышение адаптационного потенциала личности. Психокоррекция ставит основной целью возврат состояния психологического равновесия «здесь и сейчас» путем воздействия на конкретные ситуации и симптомы, а не работу с глубинной личностной проблематикой [39]. Для реализации целей психокорректирующих





**Рисунок 1. Структура психотерапевтической реабилитации пациентов с ХССЗ**  
**Figure 1. Structure of psychotherapeutic rehabilitation of patient with chronic cardiovascular diseases**

мероприятий используются методы психодиагностики, являющиеся неотъемлемым этапом работы клинического психолога и позволяющие выбрать определенные мишени воздействия, а также отследить динамику изменений [48]. С этой целью в настоящее время в клинической практике применяются различные анкеты, опросники и шкалы [7, 13, 15].

Наиболее частыми целями психокоррекционной работы у пациентов кардиологического профиля являются снижение уровня депрессии и тревожности, формирование мотивации на здоровый об-

раз жизни, коррекция межличностных отношений и развитие конструктивных навыков [49]. Снижение стресса достигается путем использования релаксационных методик, таких как биологическая обратная связь, аутогенная тренировка, прогрессивно-мышечная релаксация [50, 51]. Использование мотивационных тренингов включено в рекомендации по кардиопрфилактике [52]. Указывается, что общие рекомендации, данные без мотивационных методик, могут быть безуспешны [53]. Их использование помогает корректировать факторы риска

[52, 54, 55] и снижает частоту госпитализаций [56]. Отмечается, что применение музыкальных вмешательств положительно влияет на показатели артериального давления, ЧСС, повышается качество сна, понижаются показатели тревожности, улучшается клиническое течение заболевания, снижается уровень маркеров стресса у больных с ХССЗ [57–59].

### **Психотерапевтическое вмешательство и сопровождение в рамках кардиореабилитационных мероприятий**

Психотерапию можно рассматривать как совокупность методик, осуществляемых врачом-психотерапевтом и клиническим психологом, направленных на проработку личностной проблематики, имеющей связь с заболеванием. Данный этап является продуктивным по своей сути и требует от пациента высокого адаптационного ресурса, выражающегося в способности усваивать и интегрировать полученный опыт [39].

Заметную роль в возникновении тех или иных расстройств при воздействии ПС ФР занимают дезадаптивные копинг-стратегии, которые особенно распространены среди пациентов с ХССЗ [60]. При этом важным компонентом их формирования является когнитивная интерпретация события [61], часто подвергающаяся искажениям [62], в связи с чем становится актуальным использование когнитивно-поведенческой терапии [63]. Метаанализ применения КПТ подтверждает эффективность в отношении снижения выраженности тревожной и депрессивной симптоматики при ведении пациентов с ИБС, ОКС, ПИКС или при сочетанных ССЗ [64]. Простота, эффективность и возможность краткосрочных вмешательств делает КПТ предпочтительным методом в случае КР при ИБС [65], а возможность включения в программу КПТ тренинга по управлению стрессом оказывает положительный эффект на состояние здоровья в целом и на течение конкретного заболевания [66]. КПТ также показывает свою эффективность как метод коррекции образа жизни и модификации факторов риска [67, 68]. Среди прочих преимуществ выделяются краткосрочность вмешательства, позволяющая добиться результатов даже в условиях ограниченного времени [65], структурированность и возможность применения различных стратегий [69]. Проведение психотерапевтических интервенций также доступно в групповой форме, немаловажным преимуществом которой является большая экономическая доступность как для конкретного пациента, так и для лечебного учреждения [18]. Отмечается, что работа с пациентами в группе способна мотивировать их на соблюдение предписанного режима физической активности [70], а также погружает пациентов в контекст социальной поддержки, снижая аффективную напряженность и степень социальной дезадаптации [71]. По той же причине рациональным является применение реляционной семейной психотерапии как способа создания социально-терапевтического контекста среди лиц ближайшего окружения [72].

### **Фармакологическая терапия в рамках кардиореабилитационных мероприятий**

Доказано, что большая результативность кардиологической реабилитации наблюдается при сочетании психокоррекции, психотерапии и психофармакотерапии [73]. При сравнении реальных назначений

курсовой терапии и потребности в ней установлено, что около 54% кардиологических пациентов не получают необходимое лечение сопутствующей психической патологии [74]. Терапевты и врачи общей практики имеют право назначать психотропные препараты при легкой и умеренной депрессии [75]. О необходимости подключения медикаментозной терапии сигнализируют такие симптомы, как суицидальные тенденции и самоповреждающее поведение, идеи виновности и самоуничужения, состояния выраженной заторможенности или ажитации, значительная потеря веса, тяжелые нарушения сна, психотические эпизоды. В случае наличия данных признаков к лечению пациента необходимо подключить врача-психиатра [76].

При выборе определенных групп препаратов необходимо учитывать такие требования, как безопасность и переносимость, характеризующиеся минимальным количеством соматотропных и вегетотропных побочных эффектов, отсутствие выраженного влияния на гемодинамику, электрофизиологические характеристики сердечной деятельности. Важное значение также имеет низкая вероятность взаимодействия с кардиологическими препаратами, применение простых и комфортных в употреблении лекарственных форм с низкой потребностью в титрации [77]. Таким задачам в большей степени отвечают антидепрессанты, применение которых в первичной медицинской сети становится общемировой тенденцией. Установлено, что прием антидепрессантов значительно повышает мотивацию кардиологических пациентов в отношении комплаентности и участия в программах реабилитации [78].

Несмотря на специфическую терминологию, антидепрессанты являются препаратами выбора не только для терапии депрессий, но и с целью коррекции сопутствующих тревожных расстройств [79]. Предпочтение следует отдавать селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) [80]. Они обладают слабовыраженной антигистаминной и антихолинергической активностью, не имеют адреномиметических эффектов и в некоторой степени влияют на процессы тромбообразования путем ингибирования агрегации тромбоцитов [81]. Необходимо обратить внимание специалистов на побочные эффекты и особенности взаимодействия с кардиологическими препаратами [82, 83]. Адекватно подобранная терапия в течение 0,5–1,5 лет статистически достоверно благоприятно влияет на течение ССЗ и приводит к снижению частоты обострений приступов стенокардии, аритмических пароксизмов, сводит к минимуму прогрессирование хронической сердечной недостаточности [84]. Прием антидепрессантов также ассоциирован со снижением среднего «рабочего» артериального давления (АД) у пациентов возраста 40–70 лет с диагностированной артериальной гипертензией [85]. Важно отметить положительное влияние некоторых представителей СИОЗС на когнитивный статус пожилых пациентов, связанный с сосудистым компонентом депрессии [86]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) во многом сопоставимы с СИОЗС и также могут быть рассмотрены в качестве препаратов первого выбора [87].

В ряде ситуаций, в частности при резистентных к терапии затяжных атипичных депрессиях, сочетаниях тревожного и депрессивного синдрома, может появиться необходимость в применении других



групп психотропных препаратов [68]. Так, терапия бензодиазепинами рассматривается в группе пациентов, страдающих тревожными расстройствами [88]. Среди преимуществ их применения в сравнении с СИОЗС выделяется быстрое наступление эффекта, а также отсутствие усиления тревоги и бессонницы на старте терапии [88]. Тем не менее препараты данной группы могут оказывать негативное влияние на ССС сами по себе или в результате лекарственных взаимодействий с кардиологическими препаратами [89]. Также длительная терапия бензодиазепинами у пациентов старшего возраста крайне нежелательна в виду таких побочных эффектов, как ухудшение когнитивного статуса, повышение риска падений и формирование зависимости [90]. В связи с этим терапия бензодиазепинами при лечении тревожных расстройств должна происходить по стратегии «бензодиазепинового мостика», подразумевающей кратковременное назначение бензодиазепинов сроком до двух недель одновременно с СИОЗС с последующей постепенной отменой, как только анксиолитический эффект последних будет достигнут [91].

Применение типичных антипсихотиков (нейролептиков) в амбулаторной кардиологической практике не находят широкого распространения. Тем не менее остается возможность назначения антипсихотиков второго поколения — атипичных. Основными показаниями к их назначению являются резистентные к терапии депрессии и тревожные расстройства, а также поведенческие нарушения при деменции [73]. Важным аспектом их эффективности при вышеперечисленных состояниях является воздействие на различные звенья патогенеза помимо нейротрансмиттерных [92]. Тем не менее их применение у пациентов с кардиологической пато-

логией может ограничиваться возможностью побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Наиболее распространенными из них являются удлинение интервала QT, влияние на метаболический профиль, индуцирование кардиомиопатии [93], а также ортостатическая гипотензия, возникающая при сочетании с некоторыми антигипертензивными средствами [94].

В настоящее время трендом отечественного и мирового здравоохранения ставится сохранение ментального здоровья населения [95]. С этой целью активно должны реализовываться профилактические и в том числе реабилитационные мероприятия. Время, когда врач-терапевт и кардиолог концентрировали свое внимание на лечении исключительно ССЗ, уходит в прошлое. Мультидисциплинарный и комплексный подход к пациенту способствует раннему выявлению, предупреждению обострений, осложнений и хронизации болезни, а также снижению случаев утраты трудоспособности, в том числе инвалидизации и преждевременной смертности. Проведенный анализ в полной мере позволяет сформировать целостное представление о значении специализированной психолого-психотерапевтической помощи, существующих методиках коррекции и фармакотерапии в рамках реабилитационных мероприятий у пациентов с ХССЗ.

**Галяутдинов Г.С.**

<http://orcid.org/0000-0001-7403-0200>

**Жидяевский А.Г.**

<http://orcid.org/0000-0002-4245-5201>

**Нестерина М.К.**

<http://orcid.org/0000-0001-6901-5903>

**Андрянов А.А.**

<http://orcid.org/0009-0006-1917-5785>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. The top 10 causes of death. Fact sheet., 2020 // World Health Organization: web site. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 03.11.2023).
2. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 4076.
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 4–11.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // European heart journal. — 2018. — Vol. 39 (33). — P. 3021–3104.
5. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — Т. 19, № 1. — С. 48–55.
6. Шишкова В.Н. Стратегия ведения и профилактики психосоциальных нарушений в практике // Медицинский совет. — 2023. — Т. 17, № 6. — С. 76–82.
7. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2022. — Т. 21, № 4. — С. 3235.
8. Галяутдинов Г.С., Менделевич В.Д., Жидяевский А.Г. и др. Психосоциальная адаптация пациентов к хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям // Вестник современной клинической медицины. — 2023. — Т. 16, № 1. — С. 80–88.
9. Бубнова М.Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — Т. 19, № 6. — С. 101–108.

10. Михайлова Т.В., Соловьева С.Л., Югай А.Л. Прогностические возможности психосоциальных факторов при хронической сердечной недостаточности // Дальневосточный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 11–14.
11. Громов Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 22–29.
12. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // European journal of preventive cardiology. — 2016. — Vol. 23 (11). — P. 2315–2381.
13. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2022. — Т. 21, № 10. — С. 97–117.
14. Российское общество психиатров. Тревожно-фобические расстройства: клинические рекомендации. — М., 2021. — 103 с.
15. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И. Надежность и валидность многомерной шкалы восприятия социальной поддержки (MSPSS): русскоязычная версия // Профилактика 2015. — 2015. — С. 42б–43а.
16. Гартфельдер Д.В. Социально-психологические и личностные факторы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина психологии в России. — 2010. — № 1. — С. 9.
17. Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis // Journal of the American college of cardiology. — 2016. — Vol. 67 (1). — P. 1–12.
18. Великанов А.А., Столярова А.А., Круглова Н.Е. Роль психологической реабилитации в комплексной кардиореабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца // Национальный психологический журнал. — 2020. — Т. 4, № 40. — С. 85–97.



19. Wilhelm M., Abreu A., Adami P.E. et al. EAPC core curriculum for preventive cardiology // *European journal of preventive cardiology*. — 2022. — Vol. 29 (1). — P. 251–274.
20. De Araújo Pio C.S., Marzolini S., Pakosh M. et al. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis // *Mayo clinic proceedings*. — Elsevier, 2017. — Vol. 92 (11). — P. 1644–1659.
21. Солодухин А.В., Серый А.В., Яницкий М.С. и др. Возможности методов когнитивно-поведенческой психотерапии в изменении внутренней картины болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2017. — Т. 2, № 1. — С. 84–90.
22. Алехин А.Н. Психологические факторы кардиометаболического риска: история и современное состояние проблемы // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 4. — С. 278–291.
23. Николаев Е.Л., Лазарева Е.Ю. Психотерапия и психологическая помощь больным сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. — 2015. — Т. 11, № 1. — С. 57–76.
24. Carney R.M., Freedland K.E., Steinmeyer B. Depression and five-year survival following acute myocardial infarction: a prospective study // *Journal of affective disorders*. — 2008. — Vol. 109 (1–2). — P. 133–138.
25. Chair S.Y., Chan S.W., Thompson D.R. et al. Long-term effect of motivational interviewing on clinical and psychological outcomes and health-related quality of life in cardiac rehabilitation patients with poor motivation in Hong Kong: a randomized controlled trial // *Clinical Rehabilitation*. — 2013. — Vol. 27 (12). — P. 1107–1117.
26. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease // *Curr Top Behav Neurosci*. — 2017. — Vol. 31. — P. 45–70.
27. Franklin B.A., Rusia A., Haskin-Popp C. et al. Chronic stress, exercise and cardiovascular disease: placing the benefits and risks of physical activity into perspective // *International journal of environmental research and public health*. — 2021. — Vol. 18 (18). — P. 9922.
28. McCaffery J.M., Duan Q.L., Frasure-Smith N. et al. Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. — 2009. — Vol. 150 (3). — P. 381–388.
29. Ghosh R.K., Ball S., Prasad V. et al. Depression in heart failure: Intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies // *International journal of cardiology*. — 2016. — Vol. 224. — P. 170–177.
30. Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности // *Психиатрия*. — 2021. — Т. 19, № 4. — С. 109–124.
31. Довженко Т.В., Семиглазова М.В., Краснов В.Н. и др. Тревожно-депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Доктор.ру*. — 2010. — № 4. — С. 39–47.
32. Nakada S., Ho F.K., Celis-Morales C. et al. Individual and joint associations of anxiety disorder and depression with cardiovascular disease: A UK Biobank prospective cohort study // *European Psychiatry*. — 2023. — Vol. 66 (1). — P. e54.
33. Fava G.A., Sonino N., Wise T.N. *The Psychosomatic Assessment. Strategies to Improve Clinical Practice*. — Basel: Karger, 2012. — P. 182–202.
34. Российское общество психиатров. Генерализованное тревожное расстройство: клинические рекомендации. — М., 2021. — 84 с.
35. Беспалов Ю.И., Беспалова Л.Ю., Адильханова К.А. и др. Клинические особенности панических расстройств на фоне соматических заболеваний // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. — 2019. — № 1. — С. 194–196.
36. Шишкова В.Н. Тревога у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современные стратегии выявления и возможности терапии // *Терапевтический архив*. — 2023. — Т. 95, № 8. — С. 710–715.
37. Николаев Е.Л., Лазарева Е.Ю. Организационные аспекты психологической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Вестник психотерапии*. — 2014. — № 49. — С. 79.
38. Школа здоровья. Артериальная гипертензия. Руководство для врачей / под ред. Р.Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — 192 с.
39. Светлый Л.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Оценка эффективности проведения школы здоровья для пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2018. — Т. 12, № 3. — С. 91–96.
40. Эккерт Н.В., Михайловский В.В. Организация «Школ здоровья» как основной фактор повышения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // *Сеченовский вестник*. — 2016. — Т. 2, № 24. — С. 58–62.
41. Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С. Оценка эффективности работы школы гипертоников на уровне первичного звена здравоохранения // *Профилактическая медицина*. — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 7–15.
42. Miller W.R., Lasiter S., Ellis R.B. et al. Chronic disease self-management: a hybrid concept analysis // *Nursing outlook*. — 2015. — Vol. 63 (2). — P. 154–161.
43. Hevey D., O'Raghallaigh J.W., O'Doherty V. et al. Pre-post effectiveness evaluation of chronic disease self-management program (CDSMP) participation on health, well-being and health service utilization // *Chronic illness*. — 2018. — Vol. 16 (2). — P. 146–158.
44. Brady T.J., Murphy L., O'Colmain B.J. et al. Peer reviewed: A meta-analysis of health status, health behaviors, and health care utilization outcomes of the chronic disease self-management program // *Preventing chronic disease*. — 2013. — Vol. 10. — P. 1201–1212.
45. Miri J., Naderipour A., Ashtarian H. et al. The effect of chronic disease self-management program on health status of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Journal of Critical Care Nursing*. — 2016. — Vol. 9 (1). — P. e5103.
46. Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart failure association of the European society of cardiology // *European journal of heart failure*. — 2019. — Vol. 21 (10). — P. 1169–1186.
47. Wahowiak L. Providing lifelong education and support: updates in the 2017 National standards for diabetes self-management education and support // *Clinical Diabetes*. — 2017. — Vol. 35 (4). — P. 239–241.
48. Вассерман Л.И. Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике: научно-практическое руководство. — СПб.: Речь, 2011. — 270 с.
49. Кувшинова Н.Ю. Психокоррекционная работа с больными ишемической болезнью сердца с учетом параметров качества жизни: автореф. дис. ...канд. псих. наук. СПб., 2011. — 29 с.
50. Погосова Г.В. Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диагностические и терапевтические аспекты // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 75–80.
51. Nagele E., Jeitler K., Horvath K. et al. Clinical effectiveness of stress-reduction techniques in patients with hypertension: systematic review and meta-analysis // *Journal of hypertension*. — 2014. — Vol. 32 (10). — P. 1936–1944.
52. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — № 6. — С. 7–122.
53. Thompson D.R., Chair S.Y., Chan S.W. et al. Motivational interviewing: a useful approach to improving cardiovascular health? // *Journal of clinical nursing*. — 2011. — Vol. 20 (9–10). — P. 1236–1244.
54. Куликова М.С., Горный Б.Э., Концевая А.В. и др. Результативность дистанционных технологий при контроле и самоконтроле избыточной массы тела и ожирения у пациентов первичного звена здравоохранения // *Профилактическая медицина*. — 2021. — Т. 24, № 10. — С. 24–31.
55. Berhe K.K., Gebru H.B., Kahsay H.B. Effect of motivational interviewing intervention on HgbA1C and depression in people with type 2 diabetes mellitus (systematic review and meta-analysis) // *PloS one*. — 2020. — Vol. 15 (10). — P. e0240839.
56. Poudel N., Kavookjian J., Scalese M.J. Motivational interviewing as a strategy to impact outcomes in heart failure patients: a systematic review // *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*. — 2020. — Vol. 13 (1). — P. 43–55.
57. Kühlmann A.Y., Etnel J.R., Roos-Hesselink J.W. et al. Systematic review and meta-analysis of music interventions in hypertension treatment: a quest for answers // *BMC cardiovascular disorders*. — 2016. — Vol. 16 (69). — P. 1–9.
58. Siritunga S., Wijewardena K., Ekanayaka R. et al. Effect of music on state of ischaemia-instable angina; a randomized controlled trial // *International Journal of Clinical Medicine*. — 2014. — Vol. 5 (19). — P. 1173–1179.
59. Koelsch S., Boehlig A., Hohenadel M. et al. The impact of acute stress on hormones and cytokines and how their recovery is affected by music-evoked positive mood // *Scientific reports*. — 2016. — Vol. 6 (1). — P. 23008.
60. Захарьян Е.А., Ибрагимова Р.Э. Копинг-стратегии и отношение к здоровью у пациентов кардиологического профиля // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2022. — Т. 11, № 4. — С. 7–12.
61. Човдырова Г.С., Пяткина О.А. Копинг-стратегии личности при адаптации к стрессу // *Психопедагогика в правоохранительных органах*. — 2021. — Т. 26, № 1 (84). — С. 41–47.
62. Левашкевич Ю.Л., Великанов А.А., Юрлова Т.Г. и др. Когнитивные ошибки как мишень психокоррекции у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2015. — № 1 (54). — С. 110–114.
63. Великанов А.А., Левашкевич Ю.Л., Столярова А.А. и др. Когнитивные ошибки и психологические особенности пациентов с ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием в зависимости от пола и возраста // *Сибирский психологический журнал*. — 2022. — № 83. — С. 184–203.
64. Reavell J., Hopkinson M., Clarkesmith D. et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Psychosomatic medicine*. — 2018. — Vol. 80 (8). — P. 742–753.



65. Lv J., Zhang X., Ou S. et al. Influence of cognitive behavioral therapy on mood and quality of life after stent implantation in young and middle-aged patients with coronary heart disease // *International heart journal*. — 2016. — Vol. 57 (2). — P. 167–172.
66. Blumenthal J.A., Sherwood A., Smith P.J. et al. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training: a randomized, clinical efficacy trial // *Circulation*. — 2016. — Vol. 133 (14). — P. 1341–1350.
67. Goodwin L., Ostuzzi G., Khan N. et al. Can we identify the active ingredients of behaviour change interventions for coronary heart disease patients? A systematic review and meta-analysis // *PLoS one*. — 2016. — Vol. 11 (4). — P. e0153271.
68. Barth J., Jacob T., Daha I. et al. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2015. — Vol. 7.
69. Fréchette-Simard C., Plante I., Bluteau J. Strategies included in cognitive behavioral therapy programs to treat internalized disorders: a systematic review // *Cognitive Behaviour Therapy*. — 2018. — Vol. 47 (4). — P. 263–285.
70. Wurst R., Kinkel S., Lin J. et al. Promoting physical activity through a psychological group intervention in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial // *Journal of Behavioral Medicine*. — 2019. — Vol. 42 (6). — P. 1104–1116.
71. Venuleo C., Mangeli G., Mossi P. et al. The cardiac rehabilitation psychodynamic group intervention (CR-PGI): an explorative study // *Frontiers in psychology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 976.
72. Košir M., Simonic B., Gostecnik C. et al. Relational Family Therapy in the Treatment of Sudden Cardiac Arrest Survivors and their Relatives // *Pers. Chall. J. Theol. Educ. Canon Law. Soc. Stud. Inspired Pope John Paul II*. — 2021. — Vol. 11. — P. 249.
73. Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И. и др. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 131–140.
74. Andrade C., Sandarsh S., Chethan K.B. et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 71 (12). — P. 1565–1575.
75. Путилина М.В. Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике // *Consilium Medicum*. — 2018. — Т. 20, № 9. — С. 101–107.
76. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20.12.2012 № 1219н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера». С изм. и доп. от 05.07.2022.
77. Жидяевский А.Г., Менделевич В.Д., Галяутдинов Г.С. и др. Особенности психических расстройств и их коррекции у пациентов с кардиальной патологией // *Казанский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 101, № 2. — С. 212–225.
78. Endo N., Goto A., Suzuki T. et al. Factors associated with enrollment and adherence in outpatient cardiac rehabilitation in Japan // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. — 2015. — Vol. 35 (3). — P. 186–192.
79. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. и др. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройства) // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2016. — № 1. — С. 3–9.
80. MacQueen G.M., Frey B.N., Ismail Z. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder // *Canad. J. Psychiatry*. — 2016. — Vol. 61 (9). — P. 588–603.
81. Andrade C., Sharma E. Serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding // *Psychiatric Clinics*. — 2016. — Vol. 39 (3). — P. 413–426.
82. Pagalilauan G.L., Thronson L.R. Psychopharmacology // *Medical Clinics of North America*. — 2014. — Vol. 98 (5). — P. 927–958.
83. Andrade C. Selective serotonin reuptake inhibitor drug interactions in patients receiving statins // *The Journal of clinical psychiatry*. — 2014. — Vol. 75 (2). — P. e95–e99.
84. Медведев В.Э., Чобану И.К., Фролова В.И. и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Архив внутренней медицины*. — 2013. — № 5. — С. 61–66.
85. Diminic-Lisica I., Popovic B., Rebic J. et al. Outcome of treatment with antidepressants in patients with hypertension and undetected depression // *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. — 2014. — Vol. 47 (2). — P. 115–129.
86. Morimoto S.S., Kanellopoulos D., Manning K.J. et al. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2015. — Vol. 1345 (1). — P. 36–46.
87. Иванов С.В., Волель Б.А., Сыркина Е.А. и др. Ретроспективное архивное исследование по оценке безопасности применения современных антидепрессантов в кардиологической практике // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89, № 12. — С. 34–42.
88. Сиволап Ю.П. Систематика и лечение тревожных расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. — 2020. — Т. 120, № 7. — С. 121–127.
89. Медведев В.Э. Перспективы использования растительных анксиолитиков в терапии тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Consilium Medicum*. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 72–76.
90. Markota M., Rummans T.A., Bostwick J.M. et al. Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies // *Mayo Clinic Proceedings*. — Elsevier, 2016. — Vol. 91 (11) — P. 1632–1639.
91. Janeway D. An integrated approach to the diagnosis and treatment of anxiety within the practice of cardiology // *Cardiology in review*. — 2009. — Vol. 17 (1). — P. 36–43.
92. Stapel B., Sieve I., Falk C.S. et al. Second generation atypical antipsychotics olanzapine and aripiprazole reduce expression and secretion of inflammatory cytokines in human immune cells // *Journal of psychiatric research*. — 2018. — Vol. 105. — P. 95–102.
93. Howell S., Yarovova E., Khwanda A. et al. Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy // *Heart*. — 2019. — Vol. 105 (24). — P. 1852–1859.
94. Wijesinghe R. A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics // *Mental Health Clinician*. — 2016. — Vol. 6 (1). — P. 21–27.
95. Global Health Service Monitor 2023., 2023 // Ipsos: web site. — URL: <https://www.ipsos.ru/ru-ru/globalnyy-monitoring-zdravookhraneniya-2023> (дата обращения 08.01.2024).

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.127 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-34-38

А.И. АБДРАХМАНОВА<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань<sup>2</sup>Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

## Анализ функций миокарда по данным Стресс-эхокардиографии при безболевогой ишемии миокарда

**Контактная информация:**

Абдрахманова Алсу Ильдусовна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Адрес: 420012, г. Казань, ул. К. Маркса, 74, тел.: +7-917-922-66-29, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**Цель работы** — провести анализ и сравнение результатов Стресс-ЭхоКГ пациентов с наличием и отсутствием безболевогой ишемии миокарда (ББИМ).

**Материал и методы.** Проанализированы результаты Стресс-ЭхоКГ 202 пациентов. Вид нагрузки: тредмил по протоколу Bruce.

**Результаты.** В 2,5 раза чаще пациенты группы ББИМ, по сравнению с КГ, достигали субмаксимальной ЧСС ( $p = 0,015$ ). При отсутствии различий между группами по мощности ФН обнаружены различия по максимальной ЧСС, в группе ББИМ она выше ( $p = 0,04$ ). При ББИМ уровень максимального смещения с. ST больше ( $p = 0,04$ ), по сравнению с КГ. Динамика с. ST во время проведения пробы с ФН обнаружена у 75,6% в группе ББИМ и у 36,6% — в КГ ( $p = 0,0001$ ). Снижение сократимости миокарда на фоне ФН чаще в группе ББИМ: ББИМ (80,5%) и КГ (34,1%) ( $p = 0,0001$ ). При ББИМ сочетание динамики с ST и нарушение сократимости в 56% случаев, в КГ — 9,2% ( $p = 0,0001$ ). При ББИМ снижение сократимости в 84,2% сегментов.

**Выводы.** 1. Снижение сегментарной сократимости ЛЖ более выражено при ББИМ, чем в КГ. 2. Положительная проба с депрессией с. ST чаще при ББИМ, чем в КГ. 3. Депрессия с. ST при положительной пробе была глубже при ББИМ, чем в КГ. 4. Отрицательная проба с субмаксимальной ЧСС без депрессии с. ST бывает чаще при ББИМ. 5. Время пробы при ББИМ из-за быстрого достижения субмаксимальной ЧСС или депрессии с. ST. 6. В группе ББИМ ишемические проявления возникали раньше и протекали тяжелее, чем в КГ. 7. Сочетание нарушений сегментарной сократимости и депрессии с. ST при ФН является особенностью миокарда при ББИМ.

**Ключевые слова:** безболевогой ишемия миокарда, холтеровское мониторирование, электрокардиография.

(Для цитирования: Абдрахманова А.И. Анализ функций миокарда по данным Стресс-эхокардиографии при безболевогой ишемии миокарда. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 34-38)

A.I. ABDRAHMANOVA<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Kazan Federal University, Kazan<sup>2</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

## Analysis of myocardial functions according to stress echocardiography in silent myocardial ischemia

**Contact details:**

Abdrahmanova A.I. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases

Address: 74 Karl Marx St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-917-922-66-29, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**The purpose** — to analyze the results of stress-EchoCG in patients with and without silent myocardial ischemia (SMI).

**Material and methods.** Results of stress-EchoCG of 202 patients during exercise test (ET) on treadmill according to Bruce protocol were analyzed.

**Results.** Patients with SMI were 2.5 times more likely to achieve submaximal heart rate ( $p = 0.015$ ) compared with the control group (CG). With the same exercise load, the maximum heart rate was higher in SMI group ( $p = 0.04$ ). Maximum depression of ST segment was greater in SMI than in CG ( $p = 0.04$ ). Dynamic of ST segment during ET was found in 75.6% subjects in SMI group and in 36.6% subjects in CG ( $p = 0.0001$ ). Decrease in myocardial contractility during ET was 80.5% in SMI and 34.1% in CG ( $p = 0.0001$ ).

Combination of ST segment depression and contractility decrease was 56% in SMI and 9.2% in CG ( $p = 0.0001$ ). In SMI, contractility decrease was found in 84.2% of segments.

**Conclusions.** Decrease in contractility is higher in SMI than in CG. Positive ET with ST segment depression is more common in SMI. Depression of ST segment on positive ET was deeper in SMI than in CG. Negative test happens more often at SMI. Duration of ET in SMI was shorter due to rapid achievement of submaximal heart rate or ST segment depression. In SMI, ischemic manifestations occurred earlier and were more severe than in CG. Combination of segmental contractility disorders and ST segment depression in ET is a feature of myocardium in SMI.

**Key words:** silent myocardial ischemia, Holter monitoring, electrocardiography.

(For citation: Abdrahmanova A.I. Analysis of myocardial functions according to stress echocardiography in silent myocardial ischemia. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 34-38)

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) — это преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентом [1, 2]. Стресс-ЭхоКГ помогает выявить нарушения локальной сократимости, связанные с ишемией миокарда [3–5]. Стресс-ЭхоКГ является одним из методов диагностики ББИМ [4, 6]. Основными преимуществами Стресс-ЭхоКГ являются: обнаружение нарушений региональной сократимости при кратковременной ишемии, визуализация каждого сегмента левого желудочка (ЛЖ), оценка изменений во время проведения пробы, использование показателей региональной и глобальной сократимости; неинвазивность, безопасность, хорошая переносимость пациентами, возможность проведения исследования неоднократно, широкая доступность метода [7, 8].

**Цель исследования** — анализ результатов Стресс-ЭхоКГ при наличии и отсутствии ББИМ.

#### Материалы и методы

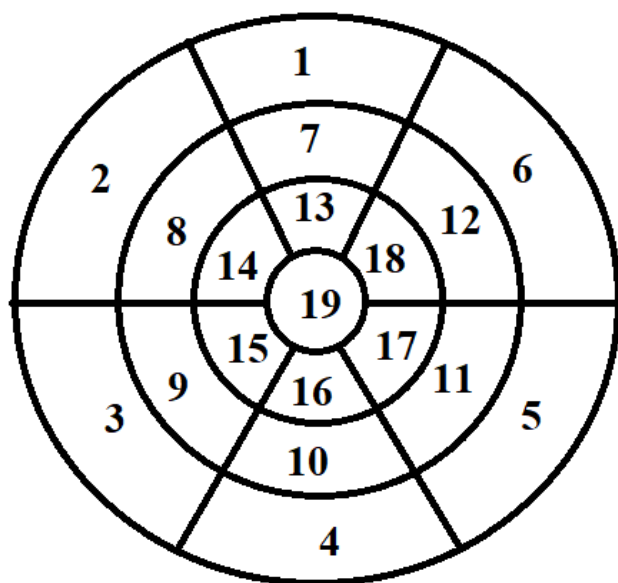
В группу ББИМ вошел 41 пациент, у которых диагноз ББИМ был подтвержден на Стресс-ЭхоКГ; в КГ вошел 161 пациент с ИБС. Критериями включения в исследование в группе ББИМ являлись: 1) подтверждение наличия ББИМ методом Стресс-ЭхоКГ (пациенты с ББИМ, выявленные другими методами, не были включены). Критериями включения в кон-

трольной группе (КГ) являлись: 1) наличие типичной стенокардии напряжения; 2) отсутствие ББИМ по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и проб с физической нагрузкой (ФН). Вид нагрузки: тредмил по протоколу Bruce. Для большей детализации получаемых данных использована методика перевода 16-сегментной схемы ЛЖ [9] в 19-сегментную [10] (рис. 1).

Для оценки сегментарной сократимости ЛЖ использовалась 4-балльная шкала подвижности миокарда: нормокинез — 1 балл; гипокинез / умеренный гипокинез — 2 балла; выраженный гипокинез — 3 балла; акинез и дискинез (парадоксальное систолическое движение) — 4 балла. В исследовании учитывались следующие показатели: параметры ФН (мощность нагрузки, время нагрузки), ЧСС (исходная, максимальная), АД (исходное, максимальное), смещение сегмента ST (максимальный уровень депрессии, количество отведений); зубец T (отрицательный, восстановление к положительному, на изолинии, связь с нагрузкой); показатели сократимости (описание сегментарной сократимости); нарушения ритма, клинические проявления, причина остановки пробы.

#### Результаты

По возрасту и гендерному составу группы достоверно не различались. У пациентов с ББИМ чаще имелся перенесенный ИМ ( $p = 0,038$ ), и им более чем в 2 раза реже проводилось коронарное стено-



**Рисунок 1.** 19-сегментарная схема ЛЖ.

**Базальные сегменты:** 1 — передний; 2 — переднесептальный; 3 — нижнесептальный; 4 — нижний; 5 — нижнебоковой; 6 — переднебоковой.

**Медиальные сегменты:** 7 — передний; 8 — переднесептальный; 9 — нижнесептальный; 10 — нижний; 11 — нижнебоковой; 12 — переднебоковой.

**Апикальные сегменты:** 13 — передний; 14 — переднесептальный; 15 — нижнесептальный; 16 — нижний; 17 — нижнебоковой; 18 — переднебоковой. **Верхушка:** 19

**Figure 1.** 19-segment diagram of the LV.

**Basal segments:** 1 — anterior; 2 — anterior-septal; 3 — inferior-septal; 4 — inferior; 5 — inferolateral; 6 — anterolateral.

**Medial segments:** 7 — anterior; 8 — antero-septal; 9 — infero-septal; 10 — inferior; 11 — inferolateral; 12 — anterolateral.

**Apical segments:** 13 — anterior; 14 — antero-septal; 15 — infero-septal; 16 — inferior; 17 — inferolateral; 18 — anterolateral. **Apex:** 19



тирование (КС), чем в КГ, что, возможно, связано с тем, что пациенты ББИМ за счет отсутствия болевого синдрома не поступали в стационар с ОКС (табл. 1).

Проба прекращалась: 1) при достижении субмаксимальной ЧСС; 2) при развитии типичного приступа стенокардии; 3) при ишемическом смещении сегмента ST вниз от изоэлектрической линии на 1 мм и более; 4) при возникновении жизнеугрожающих нарушений ритма; 5) при повышении систолического АД более 220 мм рт. ст., а диастолического АД более 110 мм рт. ст. Причины остановки пробы достоверно различались в обеих группах (табл. 2).

У пациентов с ББИМ положительная проба была за счет динамики с. ST ( $p = 0,003$ ), а в КГ — за счет клинических проявлений стенокардии ( $p = 0,0002$ ). Уровень ФН в обеих группах одинаковый, но у пациентов в группе ББИМ раньше возникала динамика с. ST. При этом нагрузка в КГ не успевает достичь уровня, вызывающего нарушение электрической функции. При ББИМ болевой синдром не возникает, вместо этого при той же нагрузке возникают элек-

трические изменения: вероятно, причина не в том, что пациенты не чувствуют боли, а в том, что у них раньше возникают электрические изменения.

Пациенты группы ББИМ, по сравнению с КГ, в 2,5 раза чаще достигали субмаксимальной ЧСС при ФН ( $p = 0,015$ ), а в КГ стенокардитические боли возникали до достижения субмаксимальной ЧСС. Это указывает на то, что в группе ББИМ наблюдается более высокая толерантность к ФН как особенность реагирования на ФН (табл. 3), что может быть связано с различиями свойств миокарда при ББИМ и в КГ.

Между группами есть различия по максимальной ЧСС, в группе ББИМ она выше ( $p = 0,04$ ), в КГ болевой синдром не позволил достичь высокой ЧСС. У пациентов с ББИМ уровень максимального смещения с. ST больше ( $p = 0,04$ ), по сравнению с КГ, так как этих пациентов не останавливают клинические проявления и депрессии, с. ST успевала достичь большей выраженности. В группе ББИМ ишемические изменения проявляются прежде всего по ЭКГ, что, возможно, связано с особенностями функционального состояния миокарда в этой группе.

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 202)**  
**Table 1. Clinical characteristics of the patients included in the research (n = 202)**

Характеристика	ББИМ (n = 41)	КГ (n = 161)	p
Возраст, медиана [межквартильный интервал]	61 [54–67]	61 [56–66]	0,70
Пол, n (%)	муж., n = 35 (85,4) жен., n = 6 (14,6)	муж., n = 116 (72) жен., n = 45 (28)	0,08
ПИКС, n (%)	21 (51,2)	55 (34,1)	<b>0,038</b>
Перенесенный безболевого ИМ, n (%)	2 (9,5)	8 (14,5)	0,6
Коронарное шунтирование, n (%)	5 (12)	17 (10,5)	0,45
Коронарное стентирование, n (%)	5 (12)	42 (26)	<b>0,04</b>
Артериальная гипертония, n (%)	34 (82,9)	144 (89,4)	0,2
Сахарный диабет, n (%)	8 (19,5)	25 (16,5)	0,6

**Таблица 2. Причины прерывания пробы с физической нагрузкой**  
**Table 2. Reasons for interrupting the physical load test**

	ББИМ (n = 41)	КГ (n = 161)	p
Жизнеугрожающие нарушения ритма, n (%)	–	6 (3,7)	0,26
Динамика с. ST, n (%)	6 (14,6)	4 (2,5)	<b>0,003</b>
Клинические проявления, n (%)	–	42 (26,1)	<b>0,0002</b>
Субмаксимальная ЧСС, n (%)	34 (82,9)	102 (63,4)	<b>0,015</b>
Гипертонический тип реакции, n (%)	1 (1,6)	7 (4,3)	0,6

**Таблица 3. Характеристика реагирования на нагрузочную пробу**  
**Table 3. Characteristics of reactions to load test**

Характеристика	ББИМ (n = 41)	КГ (n = 161)	p
Возраст, медиана [межквартильный интервал]			
Достигнутая мощность (Вт)	7,4 [5,7–9,8]	6,4 [5,15–8,15]	0,99
Время нагрузки (сек.)	279 [205–340]	248 [178,5–306]	0,8
ЧСС максимальная (в мин.)	140 [127–147]	135,5 [121–143]	<b>0,04</b>
Максимальная смещение с. ST (мм)	1,5 [1–2]	1 [1–1,5]	<b>0,04</b>
Количество отведений с динамикой с. ST (n)	4 [3–5]	5 [3–6]	0,2
Динамика ЭКГ (динамика с. ST), n (%)	31 (75,6)	59 (36,6)	<b>0,00001</b>
Сократимость (снижение сократимости), n (%)	33 (80,5)	55 (34,1)	<b>0,00001</b>

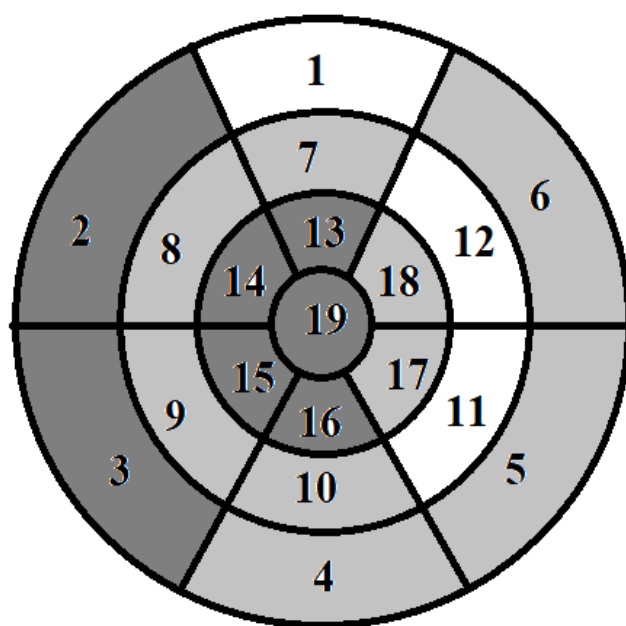
**Таблица 4. Данные нарушения функции при проведении Стресс-ЭхоКГ**  
**Table 4. Parameters of the function disorder in Stress-EchoCG**

Функция	ББИМ (n = 41)	КГ (n = 161)	p
Нарушение функции сократимости, n (%)	10 (24,4)	28 (14,6)	0,3
Динамика с. ST, n (%)	8 (19,6)	24 (14,9)	0,7
Нарушение обеих функций, n (%)	23 (56)	31 (19,2)	<b>0,0001</b>
Отсутствие нарушений функций, n (%)	-	78 (51,3)	<b>0,0001</b>

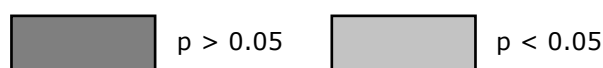
Проведен сравнительный анализ частоты сочетания ишемических изменений с. ST и изменений сократимости (табл. 4).

У пациентов с ББИМ выявлены чаще отрицательная динамика с. ST и нарушение сократимости: у 56% пациентов группы ББИМ, у 19,2% пациентов КГ ( $p = 0,0001$ ). У пациентов с ББИМ обнаружена особенность миокарда, которая состоит в том, что при ББИМ чаще, по сравнению с КГ, нарушения сократимости и динамика с. ST происходят одновременно.

Проведен анализ нарушений сократимости: у какого количества пациентов данной группы произошло снижение сократимости миокарда. Выявлено, что у большего процента пациентов ББИМ обнаружено достоверное снижение сократительной способности в сегментах 2 ( $p = 0,008$ ), 3 ( $p = 0,009$ ), 13 ( $p = 0,047$ ), 14 ( $p = 0,03$ ), 15 ( $p = 0,03$ ), 16 ( $p = 0,02$ ) и 19 ( $p = 0,005$ ) (рис. 2).



**Рисунок 2. Сегменты, в которых преобладало снижение сократимости в группе ББИМ**  
**Figure 2. Segments in which contractility decrease prevailed in SMI group**



Для выявления возможной зависимости различий снижения сегментарной сократимости от поражения КА проведен анализ результатов КАГ в группе ББИМ и КГ, который не обнаружил достоверных различий по уровню и степени поражения КА. Эта закономерность не связана с нарушением коронарного кровотока. Возможно, она связана с особенностями миокарда при ББИМ.

#### Выводы

1. На Стресс-ЭхоКГ снижение сегментарной сократимости ЛЖ более выражено у пациентов с ББИМ, чем в КГ.

2. Положительная проба с депрессией с. ST чаще выявлялась в группе ББИМ чем в КГ, несмотря на одинаковый уровень выполненной ФН.

3. Депрессия с. ST при положительной пробе была глубже в группе ББИМ, чем в КГ; возможно, отсутствие стенокардии продлевало пробу до большей депрессии с. ST.

4. Отрицательная проба с субмаксимальной ЧСС без депрессии с. ST бывает чаще при ББИМ, в то же время в КГ она оценивалась как сомнительная при болевом приступе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика и новости коронавируса COVID-19 в России на с1. Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent Myocardial Ischemia // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 1263–1277.

2. Янушко В.А., Климчук И.П., Кордзахия Г.Э., и др. Безболевая ишемия миокарда. Обзор литературы // Кардиология в Беларуси. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 117–127.

3. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34 (38). — P. 2949–3003.

4. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 20, № 2. — С. 119–180.

5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. — 2015. — Vol. 16 (3). — P. 233–270.

5. Время пробы при ББИМ короче в связи с быстрым достижением субмаксимальной ЧСС или депрессии с. ST, что может быть особенностью миокарда у пациентов с ББИМ.

6. В группе ББИМ ишемические проявления на стресс-Эхо-КГ возникали раньше и протекали тяжелее, чем в КГ.

7. Сочетание нарушений сегментарной сократимости и депрессии с. ST при ФН является особенностью миокарда при ББИМ и может быть диагностическим признаком ББИМ.

У пациентов с ББИМ при ХМ-ЭКГ реже выявляются ЖЭС и ЖТ, что указывает на более легкое течение ИБС, одним из показателей тяжести которого являются желудочковые аритмии. У пациентов с ББИМ по данным ВСП определяется нормальная вегетативная иннервация сердца, что может быть дополнительной причиной меньшей выраженности ЖНР наряду с более легким течением ИБС.

#### Абдрахманова А.И.

<http://orcid.org/0000-0003-0769-3682>

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. — М., 2023. — 234 с.

7. Лупанов В.П. Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор) // Медицинский Совет. — 2018. — № 16. — С. 62–70.

8. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability // Eur. Heart J. — 2018. — Vol. 39. — P. 3322–3330.

9. Петрова, Е.Б. Возможности методики VVI в оценке показателей систолической функции левого желудочка и всех его сегментов // Современные технологии в медицине. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 56–63.

10. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и др. Методические рекомендации. Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда // Кардиологический вестник. — 2015. — № 2. — С. 6–21.



УДК 616-056.52 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-39-44

**З.Р. АСАТУЛЛИНА, А.В. СИНЕГЛАЗОВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Натрийуретический пептид при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени в молодом возрасте

### Контактная информация:

**Асатуллина Земфира Рифкатовна** — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, **тел.:** +7-987-208-93-92, **e-mail:** zemfira.nigmatullina96@gmail.co

**Цель работы** — изучить взаимосвязь повышения натрийуретического пептида (НУП) с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) у лиц молодого возраста.

**Материал и методы.** На базе консультативно-диагностического центра Авиастроительного района г. Казани обследовано 142 пациента, включая 74 мужчин и 68 женщин в возрасте  $Me = 35$  [31–39] лет. Дизайн исследования — наблюдательное клиническое исследование «случай-контроль» по критерию наличия конституционального ожирения. Проведено анкетирование, клинический осмотр с антропометрией, биоимпедансометрия, оценка уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (НУП), ультразвуковое исследование (УЗИ) печени с выявлением НАЖБП, эхокардиография. Рассчитаны индексы стеатоза печени Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — Liver Fat Score (NAFLD-LFS), Hepatic Steatosis Index (HSI) и Triglyceride and glucose Index (TyG). Данные обработаны в IBM SPSS Statistics 26.

**Результаты.** НАЖБП по данным ультразвукового исследования была установлена у 12,6% обследованных. Пациенты с НАЖБП и экзогенно-конституциональным ожирением имели тенденцию к более высокой частоте встречаемости повышенного уровня НУП, при сравнении с группой лиц с ожирением без НАЖБП. У лиц молодого возраста по результатам прогностической модели показано, что НАЖБП, индекс HSI > 36, так же как и женский пол, были ассоциированы с повышением НУП. В то же время ожирение и мужской пол снижали вероятность повышения НУП.

**Выводы.** НАЖБП и ожирение разнонаправленно влияют на вероятность повышения НУП в когорте лиц молодого возраста без сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наличие НАЖБП ассоциировано с повышением НУП. Тогда как наличие экзогенно-конституционального ожирения снижает вероятность повышения НУП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, натрийуретический пептид, ожирение.

(Для цитирования: Асатуллина З.Р., Синеглазова А.В. Натрийуретический пептид при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени в молодом возрасте. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 39-44)

**Z.R. ASATULLINA, A.V. SINEGLAZOVA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Natriuretic peptide in obesity and non-alcoholic fatty liver disease at a young age

### Contact details:

**Asatullina Z.R.** — Assistant Lecturer of the Department of Primary Care and General Practice

**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, 420012, **tel.:** +7-987-208-93-92, **e-mail:** zemfira.nigmatullina96@gmail.ru

**The purpose** — to study the relationship of increased natriuretic peptide (NUP) with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in young people.

**Material and methods.** 142 patients, including 74 men and 68 women aged  $Me = 35$  [31–39] years, were examined at the consulting and diagnostic center of the Aviastroitelny district of Kazan. The study design is an observational clinical case-control study based on the criterion of constitutional obesity. A questionnaire was conducted, as well as a clinical examination with anthropometry, bioimpedance measurement, assessment of the level of N-terminal cerebral natriuretic peptide (NUP), ultrasound examination of the liver with detection of NAFLD, echocardiography. The indices of liver steatosis Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – Liver Fat Score (NAFLD-LFS), Hepatic Steatosis Index (HSI) and Triglyceride and glucose Index (TyG) were calculated. The data is processed in IBM SPSS Statistics 26.

**Results.** According to ultrasound data, NAFLD was found in 12.6% of the examined patients. Patients with NAFLD and exogenous constitutional obesity tended to have a higher incidence of elevated levels of NUP when compared with the group of obese people without NAFLD. The prognostic model results showed that NAFLD, HSI index > 36, as well as female gender were associated with an increase in NUP. At the same time, obesity and male gender reduced the likelihood of NUP increase.

**Conclusion.** NAFLD and obesity have a multidirectional effect on the likelihood of NUP increase among young people without diabetes mellitus and cardiovascular diseases. The presence of NAFLD is associated with an increase in NUP, while exogenous constitutional obesity reduces the likelihood of NUP increase.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, natriuretic peptide, obesity.

(For citation: Asatullina Z.R., Sineglazova A.V. Natriuretic peptide in obesity and non-alcoholic fatty liver disease at a young age. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 39-44)

Около трети населения мира страдает НАЖБП. За последние три десятилетия эти показатели увеличились с 25 до 38%. [1]. Экзогенно-конституциональное ожирение и избыточная масса тела, которыми страдают до 60% населения [2], часто сопровождают НАЖБП. В то же время появляются данные о возможном независимом от ожирения влиянии НАЖБП на изменение структурно-функциональных параметров сердца, в частности развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [3]. Возраст возникновения ожирения и НАЖБП снижается [4]. У лиц молодого возраста без сопутствующих кардиометаболических и сердечно-сосудистых заболеваний могут выявляться признаки раннего поражения сердца, которое длительное время может протекать бессимптомно [5]. Возможным маркером этих процессов может быть N-терминальный мозговой натрийуретический пептид [6, 7]. Однако имеются противоречивые данные о влиянии на данный параметр различных кардиометаболических показателей [8]. В частности, одни исследователи говорят о незначительном влиянии ИМТ на натрийуретический пептид [9], в то время как другие — о парадоксальном «дефиците натрийуретического пептида» у здоровых лиц с ожирением и инсулинорезистентностью [10–14]. Вместе с этим имеется весьма ограниченное количество работ по оценке влияния НАЖБП на уровень натрийуретических пептидов у лиц без сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [15]. Что и определило актуальность нашего исследования.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь повышения натрийуретического пептида с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени у лиц молодого возраста.

#### Материал и методы

Данное наблюдательное клиническое исследование по типу «случай-контроль» было проведено на базе консультативно-диагностического центра Авиастроительного района г. Казани. Отбор пациентов был осуществлен на основании оценки индекса массы тела (ИМТ). Пациенты были определены в 3 группы: 1/3 пациентов — с нормальным ИМТ, 1/3 пациентов — с избыточной массой тела, 1/3 — с экзогенно-конституциональным ожирением в соответствии с критериями включения и невключения. Объем выборки рассчитан в программе Epi InfoTM на основании распространенности ожирения в Республике Татарстан [16].

Критерии включения: возраст 25–44 лет, наличие добровольного информированного согласия на

участие в исследовании. Критерии невключения и исключения: психические заболевания, затрудняющие контакт, отказ от участия в исследовании, наличие сахарного диабета, антифосфолипидный синдром и аутоиммунные воспалительные заболевания, наличие верифицированной онкопатологии на момент обследования, сопутствующие заболевания или состояния при недостаточности функции органов и/или систем (почек, печени дыхательной систем), хроническая сердечная недостаточность, включая хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, острые инфекционные заболевания, инфекционные заболевания специфической этиологии (вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез), алкогольная болезнь печени, заболевания эндокринной системы с нарушениями функции гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, имплантированные медицинские устройства, включая электрокардиостимулятор, наличие в теле силиконовых имплантов, металлических протезов и конструкций, беременность и лактация.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (протокол № 6 от 22.06.2021).

Было включено 142 пациента (мужчины — 74, женщины — 68), в возрасте Me 35 [31–39] лет. Проведено клиническое обследование пациентов с анализом анамнеза и физикальным осмотром, включая антропометрию. Оценивались возможные вторичные причины заболеваний печени (длительное применение лекарственных средств, наличие вирусных гепатитов и опросник AUDIT-C для выявления риска пагубного потребления алкоголя).

Рассчитан индекс массы тела (ИМТ). Трактовка проведена по классификации Всемирной организации здравоохранения 2004 г. Абдоминальное ожирение (АО) устанавливалось при окружности талии (ОТ)  $\geq 94$  см и/или при соотношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)  $> 0,9$  у мужчин; у женщин — при ОТ  $\geq 80$  см и/или ОТ/ОБ  $> 0,85$ .

Для оценки уровня висцерального жира проведена биоимпедансометрия на аппарате TANITA BC-601. Повышенным считался уровень висцерального жира более 12 единиц.

У всех пациентов исследован уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида (НУП) в крови с помощью метода иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (Siemens, Германия) с применением набора реагентов компании Siemens Healthcare Diagnostics, США) в Turbo режиме. Повышением N-терминального мозгового НУП считался уровень  $> 125$  пг/л [17].



Ультразвуковое исследование печени проводилось трансабдоминально на аппарате Mindray DC-8 (Китай). НАЖБП устанавливалась в соответствии с ультразвуковыми признаками НАЖБП [18].

Проводилась эхокардиография на аппарате Mindray DC-8 (производитель Mindray Medical International Limited, Китай).

У всех участников исследования были рассчитаны индексы стеатоза печени: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — Liver Fat Score (NAFLD-LFS), Hepatic Steatosis Index (HSI), Triglyceride and glucose Index (TyG). Повышенными считались значения: NAFLD-LFS  $\geq -0,64$ , HSI  $\geq 36$ , TyG  $\geq 4,49$ .

Участники были разделены на 4 группы. Первую группу составили метаболически здоровые [19] лица с нормальным ИМТ без АО и без НАЖБП; вторую группу — лица с  $25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$  без НАЖБП; третью группу — ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$  без НАЖБП; четвертую группу — пациенты с НАЖБП и ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ .

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS® Statistics версии 26 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Нормальность непрерывных переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Использовались непараметрические аналитические методы. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы и межквартильного диапазона [IQR, 25–75-й процентиля]. Описательная статистика использовалась для изучения частоты для категориальных переменных. Сравнительный анализ проводился с применением  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Значимость общего направления сдвига изменяемой переменной оценивалась по критерию  $\chi^2$  Пирсона. U-критерий Манна — Уитни использовался для сравнения двух независимых групп.

Для выявления зависимости бинарного показателя (вероятности) от качественных показателей использовался метод бинарной логистической регрессии [20]. Модель выражалась уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где  $z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$  — показатель степени в логистической функции,  $p$  — вероятность наступления исхода,  $x$  — независимые показатели,  $a_1 \dots a_n$  — коэффициенты регрессии,  $a_0$  — константа,  $e$  — число Эйлера, математическая константа ( $\approx 2,718$ ).

Статистическая значимость полученных моделей определялась универсальным критерием коэффициентов моделей  $\chi^2$ . Для расчета доли факторов, определяющих вероятность исхода, использовался коэффициент детерминации ( $R^2$ ) — показатель Нэйджелкера.

Оценка диагностической эффективности прогностических моделей и поиск оптимального значения порога классификации выполнены методом Receiver Operating Characteristic (ROC-кривой). Раз-

личия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

НАЖБП была установлена у 12,7% ( $n = 18$ ) обследованных. Пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением и НАЖБП (3 и 4 группы) были сопоставимы по частоте встречаемости абдоминального ожирения ( $p = 0,944$ ).

Частота повышения натрийуретического пептида в группе лиц с ожирением (3 группа) имела тенденцию к более низким значениям как в сравнении с группой лиц с избыточной массой тела (2 группа), так и в сравнении с группой пациентов с НАЖБП и ожирением (4 группа) (рис. 1). Полученные нами данные о более низкой частоте повышения натрийуретического пептида у лиц с ожирением при сравнении с лицами с избыточной массой тела согласуются с описанным феноменом «дефицита натрийуретического пептида» при ожирении [10–14]. По мере повышения ИМТ наблюдается тенденция к снижению частоты повышения натрийуретического пептида, что может объясняться ингибирующим влиянием адипокинов, приводящих к дисбалансу клеточных рецепторов натрийуретического пептида. Но в то же время наши данные демонстрируют, что наличие экзогенно-конституционального ожирения при одновременном присутствии НАЖБП ассоциируется с увеличением частоты повышения натрийуретического пептида.

В то же время средние значения НУП в группах статистически не различались:

$$\begin{aligned} \text{Me}_{1\text{группа}} &= 57,80 [40,45-81,10] \text{ пг/мл,} \\ \text{Me}_{2\text{группа}} &= 70,30 [48,40-93,90] \text{ пг/мл,} \\ \text{Me}_{3\text{группа}} &= 63,05 [37,70-97,40] \text{ пг/мл,} \\ \text{Me}_{4\text{группа}} &= 50,50 [37,80-80,10] \text{ пг/мл,} \\ p_{3,4} &= 0,803; p_{\text{к-в}} = 0,158. \end{aligned}$$

На следующем этапе анализа с целью определения независимого влияния экзогенно-конституционального ожирения и НАЖБП на повышение уровня натрийуретического пептида был выполнен метод бинарной логистической регрессии. Для построения прогностической модели были включены следующие показатели: пол, оценка экзогенно-конституционального и абдоминального ожирения, уровня висцерального жира, дислипидемии, НАЖБП, а также расчетных индексов стеатоза печени.

На следующем этапе анализа с целью определения независимого влияния экзогенно-конституционального ожирения и НАЖБП на повышение уровня натрийуретического пептида был выполнен метод бинарной логистической регрессии. Для построения прогностической модели были включены следующие показатели: пол, оценка экзогенно-конституционального и абдоминального ожирения, уровня висцерального жира, дислипидемии, НАЖБП, а также расчетных индексов стеатоза печени.

Было получено уравнение логистической регрессии:

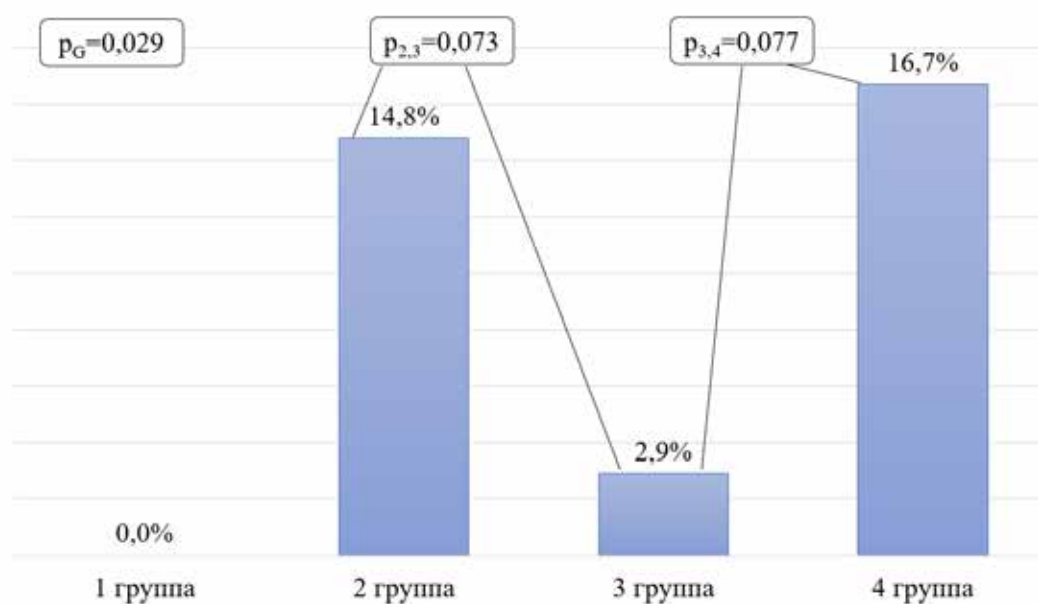
$$p = \frac{1}{1 + e^{-2,03 + 1,98 * X_{\text{НАЖБП}} + 1,53 * X_{\text{HSI} > 36} - 2,13 * X_{\text{ПОЛ}} - 2,31 * X_{\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2}}}$$

где  $X_{\text{НАЖБП}}$  — наличие НАЖБП (0 — без НАЖБП, 1 — с НАЖБП),

$X_{\text{HSI} > 36}$  — наличие повышения значения индекса HSI (0 — HSI  $< 36$ , 1 — HSI  $> 36$ ),

$X_{\text{ПОЛ}}$  — пол обследованных (0 — женщина, 1 — мужчина),

$X_{\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2}$  — наличие повышения ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$  (0 — ИМТ  $< 30 \text{ кг/м}^2$ , 1 — ИМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ ).



**Рисунок 1. Частота повышения НУП с учетом наличия НАЖБП и ожирения**  
**Figure 1. Frequency of NUP increase, taking into account the presence of NAFLD and obesity**

Примечание: % — частота выявления признака;  $p_{3,4}$  — уровень достоверности между 3 и 4 группами по критерию  $\chi^2$  Пирсона,  $p_G$  — статистическая значимость общего направления сдвига изменяемой переменной по критерию  $\chi^2$  Пирсона.  
 Note: % — frequency of the parameter detection;  $p_{3,4}$  — level of reliability between groups 3 and 4 by Pearson's  $\chi^2$  criterion,  $p_G$  — statistical significance of the general direction of the variable shift by Pearson's  $\chi^2$  criterion.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p = 0,004$ ). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 23,4% факторов, определяющих вероятность повышения НУП.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторами повышения НУП выступают: женский пол, наличие НАЖБП и повышение индекса HSI > 36. Экзогенно-конституциональное ожирение и мужской пол снижают вероятность повышения натрийуретического пептида. Так, в случае наличия НАЖБП и экзогенно-конституционального ожирения у женщины вероятность повышения натрийуретического пептида составит 30%, а при наличии НАЖБП без экзогенно-конституционального ожирения — 81%. Мужчина с экзогенно-конституциональным ожирением и НАЖБП будет иметь вероятность повышения натрийуретического пептида 5%, в то время при наличии НАЖБП без экзогенно-конституционального ожирения — 34%.

С целью оценки диагностической значимости прогностической модели была построена ROC-кривая (рис. 2). Результаты анализа ROC-кривой для регрессионной модели представлены в табл. 1. Пороговое значение для модели составило 0,06.

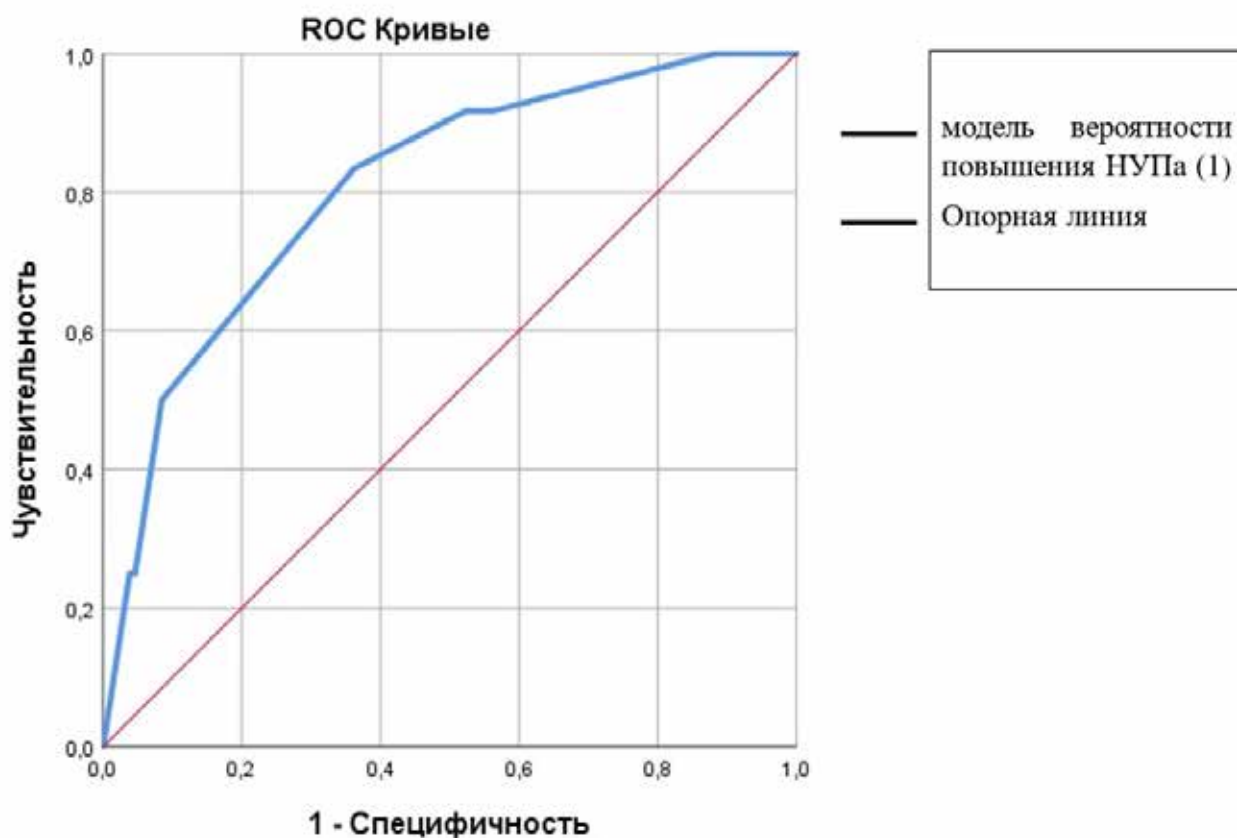
Равные или превышающие его значения функции соответствовали прогнозу повышения натрийуретического пептида.

Важно отметить, что исследование проведено у клинически здоровых лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска, без кардиометаболических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа. Это позволило оценить изменения натрийуретического пептида в различных группах лиц: метаболически здоровых, при наличии различной степени повышения ИМТ и при сочетании экзогенно-конституционального ожирения с НАЖБП. Благодаря чему была выявлена независимая связь повышения натрийуретического пептида с экзогенно-конституциональным ожирением и НАЖБП. Учитывались различные типы ожирения (экзогенно-конституциональное, абдоминальное и повышенный уровень висцерального жира), однако ассоциация снижения частоты повышения НУП была установлена только с экзогенно-конституциональным ожирением. Полученные данные об особенностях связи ожирения с натрийуретическим пептидом согласуются с данными других исследо-

**Таблица 1. Результаты ROC-анализа для регрессионной модели вероятности повышения НУП**  
**Table 1. ROC analysis results for the regression model of the probability of NUP increase**

Прогностический параметр	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой, %	ДИ	p
Повышение НУП > 125 пг/мл	0,06	83,3	63,8	81,0	0,680–0,930	0,000

Примечание: Se — чувствительность модели; Sp — специфичность модели.  
 Note: Se — model sensitivity; Sp — model specificity.



**Рисунок 2. ROC-кривая для регрессионной модели вероятности повышения НУП**  
**Figure 2. ROC-curve for a regression model of the probability of NUP increase**

вателей [14]. Тем не менее в нашей работе получены новые данные о независимой прямой связи НАЖБП с повышением НУП у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

### Выводы

У лиц молодого возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и НАЖБП наблюдалась тенденция к более высокой частоте встречаемости повышенных значений натрийуретического пептида, в отличии от лиц, имеющих только экзоген-

но-конституциональное ожирение. По результатам прогностической модели установлена разнонаправленная связь повышения натрийуретического пептида с НАЖБП и экзогенно-конституциональным ожирением. НАЖБП, индекс HSI > 36, так же как и женский пол были ассоциированы с повышением натрийуретического пептида. В то же время ожирение и мужской пол снижали вероятность повышения натрийуретического пептида.

**Асатуллина З.Р.**

<https://orcid.org/0000-0002-0059-5804>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review // *Hepatology*. — 2023. — Vol. 77. — P. 1335–1347.
2. Boutari C., Mantzoros S. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on // *Metabolism*. — 2022. — Vol. 133. — P. 155217.
3. Salah H.M., Pandey A., Soloveva A. et al. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction // *JACC Basic Transl. Sci.* — 2021. — Vol. 6 (11). — P. 918–932.
4. Zhang X., Wu M., Liu Z. et al. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study // *BMJ Open*. — 2021. — Vol. 11 (5). — P. e042843.
5. Perak A.M., Khan S.S., Colangelo L.A. et al. Age-related development of cardiac remodeling and dysfunction in young black and white adults: the coronary artery risk development in young adults study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2021. — Vol. 34 (4). — P. 388–400.
6. Pervez M.O., Brynildsen J., Tveit A. et al. B-type natriuretic peptide is associated with indices of left ventricular dysfunction in healthy subjects from the general population: the akershus cardiac examination 1950 study // *Clin. Chem.* — 2021. — Vol. 67 (1). — P. 204–215.
7. Antoni B.G., Kieran F.D., Mark C.P. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-pro BNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* — 2023. — Vol. 25. — P. 1891–1898.
8. Nyberg M., Terzic D., Ludvigsen T.P. et al. A state of natriuretic peptide deficiency // *Endocr. Rev.* — 2023. — Vol. 44 (3). — P. 379–392.
9. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Redfield M.M. et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47 (2). — P. 345–353.
10. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A. et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based casale monferrato study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 119.
11. Sanjiv J.S. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.* — 2022. — Vol. 43. — P. 1952–1954.
12. Echouffo-Tcheugui J.B., Zhang S., McEvoy J.W. Insulin resistance and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide among healthy adults // *JAMA Cardiol.* — 2023. — Vol. 8 (10). — P. 989–995.
13. Bachmann K.N., Gupta D.K., Xu M. et al. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure // *JACC Heart Fail.* — 2021. — Vol. 9 (3). — P. 192–200.

14. Choi H.I., Lee M.Y., Oh B.K. et al. Effects of age, sex, and obesity on N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in the general population // *Circ J.* — 2021. — Vol. 85 (5). — P. 647–654.

15. Асатуллина З.Р., Синеглазова А.В. Кардиометаболические факторы риска и натрийуретический пептид при неалкогольной жировой болезни печени // *Современные проблемы науки и образования.* — 2023. — № 6. — С. 95

16. Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А. и др. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS // *Профилактическая медицина.* — 2020. — Т. 23, № 5. — С. 56–66.

17. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 4083.

18. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2021. — Т. 185, № 1. — С. 4–52.

19. Stefan N. Metabolically healthy and unhealthy normal weight and obesity // *Endocrinol. Metab.* — 2020. — Vol. 35 (3). — P. 487–493.

20. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. — М.: РКНПК, 2012. — 42 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, завкафедрой, 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 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 159.942.22 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-45-49

**А.А. ГАРАНИН, А.О. РУБАНЕНКО, Ю.А. ТРУСОВ**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

## Электронный помощник для удаленной оценки качества жизни пациентов на основе шкалы EQ-5D-3L

### Контактная информация:

**Гаранин Андрей Александрович** — к.м.н., директор научно-практического центра дистанционной медицины

**Адрес:** 443079, г. Самара, пр-т Карла Маркса, 165 Б, **тел.:** +7 (846) 374-91-00, **e-mail:** a.a.garanin@samsmu.ru

*В настоящее время оценка качества жизни пациентов с различными заболеваниями является одним из важных показателей эффективности проводимого лечения. В литературе имеются данные об ассоциации качества жизни пациентов и приверженности лечению, что в итоге может сопровождаться повышением эффективности проводимой терапии. В реальной клинической практике врач нуждается в современных инструментах, позволяющих проводить оценку качества жизни пациента как при очном приеме, так и при проведении телемедицинской консультации и телемониторинга. Одним из наиболее популярных инструментов для оценки качества жизни в настоящее время является шкала EQ-5D-3L. В ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России был создан электронный помощник, позволяющий удаленно оценивать качество жизни пациентов с использованием вышеуказанной шкалы. Неоспоримым преимуществом созданного электронного помощника являются простота, наглядность и возможность использования при ограниченном времени врачебного приема, в том числе и при проведении телемедицинской консультации. В результате внедрения электронного помощника в реальную клиническую практику, врач может оценить качество жизни пациента самостоятельно, а также с помощью центров дистанционной медицины, в которых эти данные будут аккумулироваться.*

**Ключевые слова:** качество жизни, шкала EQ-5D-3L, телемедицина, электронный помощник, телемониторинг.

(Для цитирования: Гаранин А.А., Рубаненко А.О., Трусов Ю.А. Электронный помощник для удаленной оценки качества жизни пациентов на основе шкалы EQ-5D-3L. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 45-49)

**A.A. GARANIN, A.O. RUBANENKO, YU.A. TRUSOV**

Samara State Medical University, Samara

## Electronic assistant for remote estimation of quality of life with EQ-5D-3L questionnaire

### Contact details:

**Garanin A.A.** — PhD (Medicine), Director of Scientific and Practical Centre for remote medicine

**Address:** 165B Karl Marx Avenue, Russian Federation, Samara, 443079, **tel.:** +7 (846) 374-91-00, **e-mail:** a.a.garanin@samsmu.ru

*Nowadays estimation of quality of life in patients with different diseases is one of the most important indicators of treatment effectiveness. There is literature data that reveals association between quality of life and adherence to treatment, which may result in increasing therapy effectiveness. In real clinical practice a doctor needs contemporary instruments that can estimate the quality of life of the patients during traditional consultation and also during remote consultation and telemonitoring. One of the most popular instruments for estimation of quality of life is EQ-5D-3L questionnaire. In Samara State Medical University an electronic assistant was developed for remote estimation of quality of life with EQ-5D-3L questionnaire. An undeniable benefit of this assistant is simplicity, visibility and usability in traditional and remote medical consultations. After implementation of abovementioned electronic assistant in real clinical practice, a doctor can estimate the quality of life of a patient independently and also by means of remote medicine centres, where this data will be accumulated.*

**Key words:** quality of life, EQ-5D-3L questionnaire, telemedicine, electronic assistant, telemonitoring.

(For citation: Garanin A.A., Rubanenko A.O., Trusov Yu.A. Electronic assistant for remote estimation of quality of life with EQ-5D-3L questionnaire. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 45-49)



Быстрое поступательное развитие медицины со смещением акцентов в сторону пациентоориентированности, а также необходимость уважения и соблюдения прав пациента привели к расширению понимания эффективности современных методов лечения различных заболеваний. основополагающий принцип современной медицины о том, что необходимо лечить не болезнь, а больного был провозглашен еще Гиппократом и широко применялся в русской терапевтической школе Мудровым М.Я. и его учениками. В настоящее время совершенно очевиден тот факт, что у части пациентов улучшение данных физических методов обследования, а также лабораторных и инструментальных показателей не всегда сопровождается улучшением их самочувствия. Таким образом, одним из важных показателей успешного лечения является удовлетворенность пациента. Учитывая вышеизложенное, в последнее время все больший интерес у врачей сообщество вызывает такой показатель, как качество жизни пациента, а также его изменение на фоне лечения. Внимание к качеству жизни неуклонно возрастает с каждым годом, в литературе появляется большое количество публикаций, посвященных данному вопросу, данный показатель нередко выступает в качестве конечной точки в современных исследованиях [1]. В медицине наиболее часто изучается качество жизни, связанное со здоровьем (health-related quality of life). Кроме того, в литературе имеются данные о взаимосвязи между качеством жизни пациента и его приверженностью лечению [2]. Такие данные имеются для пациентов с артериальной гипертензией [3], хронической обструктивной болезнью легких [4], хронической болезнью почек, подвергающихся диализу [5], а также другими заболеваниями. Важной особенностью качества жизни является то, что этот показатель может меняться как в сторону ухудшения, так и в сторону улучшения при развитии и прогрессировании заболеваний, приеме лекарств, коррекции образа жизни пациента и т. д.

Таким образом, врачу, кроме понимания важности оценки качества жизни у пациентов с различными заболеваниями, необходимо иметь под рукой инструмент для ее оценки в реальной клинической практике, в том числе в динамике. Одним из таких инструментов является шкала EQ-5D, которая была представлена в 1990 г. и в настоящее время является одной из и наиболее широко используемых шкал в современной медицине во всем мире [6].

Шкала EQ-5D была разработана с целью предоставления простого и универсального инструмента для качества жизни пациентов, связанного со здоровьем. В настоящее время эта шкала представлена оригинальной трехуровневой версией (EQ-5D-3L) и новой пятиуровневой версией (EQ-5D-5L) с улучшенным измерением уровня качества жизни. Оба варианта шкалы измеряют пять основных показателей здоровья, такие как: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль / дискомфорт, тревога / депрессия. В шкале EQ-5D-3L пациенту необходимо оценить вышеуказанные показатели по трем уровням (нет проблем / небольшие проблемы / большие проблемы) для определения профиля здоровья.

По всем пяти показателям пациенту присваивается определенный код, в зависимости от выбранных им ответов, например 11223 и т. д. Данный код можно сопоставить со среднестатистическими пока-

зателями населения или в дальнейшем проводить оценку в динамике на фоне проводимого лечения.

Далее необходимо провести балльную оценку с помощью визуально-аналоговой шкалы EQ-VAS, на которой сам пациент отмечает свое состояние здоровья на момент исследования от 0 до 100, где 100 — наилучшее состояние здоровья, а 0 — худшее.

В результате для каждого пациента у врача имеется его профиль здоровья из пяти цифр, а также результаты оценки пациентом своего здоровья от 0 до 100 баллов, что и представляет собой индекс EQ-5D-3L.

Новая версия вышеуказанного инструмента — шкала EQ-5D-5L в целом похожа на свою предшественницу, однако имеет различия при определении профиля здоровья пациента, поскольку предлагается оценивать не три уровня, как раньше, а 5 уровней. В этом случае пациент получает 1 балл за отсутствие проблемы, а 5 баллов — за крайнюю ее степень выраженности. Таким образом, по данной шкале, в случае если пациент не может ходить, он получает 5 баллов. Визуальная аналоговая шкала в новом инструменте осталась прежней, с оценкой пациентом состояния своего здоровья от 0 до 100 баллов (от наилучшего до наилучшего состояния).

Следует отметить, что оба вышеуказанных инструмента: EQ-5D-3L и EQ-5D-5L в настоящее время широко используются в реальной клинической практике. Шкала EQ-5D-3L валидирована у пациентов с большим количеством заболеваний в различных странах [7–10]. Версия инструмента EQ-5D-5L также все шире и шире используется в различных странах и успешно прошла валидацию у пациентов с различными заболеваниями [11, 12]. Кроме того, в литературе есть данные о валидации данного инструмента на российской популяции у пациентов со спондилоартритами [13].

Также необходимо отметить, что помимо очевидных положительных моментов, шкалы EQ-5D имеют и определенные ограничения. Они могут быть менее чувствительными к изменениям в состоянии пациента, по сравнению с более специализированными и детализированными инструментами, например применяющимися в ревматологии. Они также могут быть ограничены в оценке некоторых аспектов качества жизни, таких как психическое здоровье.

Вышеуказанные шкалы могут использоваться не только для оценки качества жизни пациентов при очной консультации, но и также с успехом могут интегрироваться в современные телемедицинские системы. При наличии электронной системы оценивания качества жизни с использование шкал EQ-5D-3L и EQ-5D-5L полученные результаты могут успешно использоваться при проведении дистанционного мониторинга пациентов.

**Цель исследования** — создание электронного помощника, позволяющего оценивать качество жизни пациентов на основе инструмента EQ-5D-3L.

#### **Материал и методы**

На базе научно-практического центра дистанционной медицины СамГМУ был создан электронный помощник врача на основе шкалы EQ-5D-3L. Данная программа позволяет проводить математическое моделирование и запись базы данных и представляет собой программный алгоритм на базе языка программирования Python. Созданный прог-



рамный продукт может применяться в качестве электронного помощника врача. Программная оболочка электронного помощника позволяет врачу пройти все этапы изучения анамнеза пациента и заполнить соответствующий пункт опросника. Результаты опроса пациента могут быть доступны в локальном режиме, а также переданы в обезличенном формате в «облачное» хранилище данных.

По результатам созданного электронного помощника врача были получены свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ «Калькулятор определения качества жизни с использованием опросника EQ-5D-3L» (номер регистрации: 2023684589, дата регистрации 16.11.2023) и «Программа для оценки качества жизни на основе шкалы EQ-5D-3L» (номер регистрации: 2023668242, дата регистрации 24.08.2023).

### Результаты и обсуждение

При работе с электронным помощником врач имеет возможность вносить данные пациента, а также записывать, передавать и создавать базы данных для помощи в принятии решения о назначении определенного лечения с учетом качества жизни пациента на момент исследования. Важной особенностью данного электронного помощника является возможность проведения оценки качества жизни в динамике, например, на фоне проводимой терапии. Внешний вид электронного помощника представлен на рис. 1.

Авторы полагают, что интеграция данного электронного помощника в медицинские информационные системы позволит улучшить и систематизировать процесс сбора анамнеза, хранения данных и стратификации риска у пациентов. Неоспоримым преимуществом созданного электронного помощника являются простота, наглядность и возможность использования при ограниченном времени врачебного приема. В результате внедрения электронного помощника в реальную клиническую практику врач может оценить качество жизни пациента самостоятельно, а также с помощью федеральных и региональных центров дистанционной медицины, в которых эти данные будут аккумулироваться. Особое место интеграция подобных сервисов занимает в процессе выполнения мероприятий в области профилактики — при проведении периодических медицинских осмотров, диспансеризации и диспансерного наблюдения. Это позволяет не только своевременно и качественно отреагировать на изменения качества жизни и выявить причину этих изменений, но и проводить массовую удаленную оценку данного важного показателя в определенных популяциях. Сформированный при этом большой массив данных в цифровом формате поможет создавать датасеты с последующим обучением нейросетей и применением искусственного интеллекта в медицине.

Важным представляется применение данной разработки при проведении проспективных лонгитудных научных исследований, протокол которых подразумевает оценку качества жизни на фоне лекарственной терапии в динамике.

Далее приведем клинические примеры работы электронного помощника.

**Клинический пример 1.** Пациент К., 65 лет, длительное время страдает ИБС, перенес инфаркт миокарда. В настоящее время беспокоит одышка при умеренной физической нагрузке, сухой ка-

шель. У пациента определяется увеличение печени, отеки голеней, стоп. Пациенту проводилась телемедицинская консультация, во время которой ему было предложено по предоставленной ссылке сотрудником центра дистанционной медицины заполнить шкалу EQ-5D-3L. Баллы пациента составили 21212. Свое состояние здоровья пациент оценил на 60 баллов.

**Клинический пример 2.** Пациентка П., 54 года, страдает гипертонической болезнью. В настоящее время получает антигипертензивную терапию, на фоне которой при самостоятельном контроле, а также при измерении фельдшером в ФАП артериальное давление находится в пределах целевых значений. Пациентке проводилась телемедицинская консультация, во время которой ей было предложено по предоставленной ссылке сотрудником центра дистанционной медицины заполнить шкалу EQ-5D-3L. Баллы пациентки составили 11112. Свое состояние здоровья пациентка оценила на 80 баллов.

Нарушение качества жизни характерно для всех без исключения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые часто способствуют появлению ограниченных возможностей у пациента в плане ухода за собой, возникновению социальных проблем, связанных с дезадаптацией, приводят к снижению материального дохода. Однако изменение качества жизни особенно актуально в группе больных, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа [14] и у пожилых пациентов [15, 16]. Но, пожалуй, самой значимой областью медицины, связанной с изменением качества жизни пациентов, служит онкология, проблема в которой ассоциирована в том числе с высоким уровнем нарушений функций психики пациентов, необходимостью привлечения специалистов в области медицинской психологии, психотерапии. В настоящее время накоплен большой пул научных публикаций, раскрывающих различные аспекты проблемы изменения качества жизни, нашедших свое отражение в обсервационных, рандомизированных контролируемых исследованиях и систематических обзорах [17–19].

Проблема качества жизни, по нашему мнению, является многогранной медицинской и социальной проблемой, значение которой для конкретного индивида и влияние ее на общество в целом в настоящее время недооценена. Так, немаловажной является проблема снижения качества жизни, с которой сталкиваются лица, осуществляющие уход за пациентами с ХНИЗ. Особенно острой эта проблема является в онкологии. Интерес представляет недавний опубликованный систематический обзор, авторы которого поставили цель проанализировать различные проблемы (физические, эмоциональные, социальные и финансовые), с которыми сталкиваются люди, осуществляющие уход за взрослыми, больными злокачественными новообразованиями, и описать стратегии, необходимые для улучшения качества их жизни. Авторами был проведен обзор литературы по следующим базам данных: PubMed, Cinahl, PsycINFO и Scopus. В результате отбора показано, что в 8 исследованиях описывались физические проблемы, в 26 — эмоциональные последствия, 10 социальных последствий и 7 финансовых трудностей. В 28 исследованиях описывались стратегии улучшения качества жизни лиц, осуществляющих уход. Авторами были сделаны выводы, что лицами, осуществляющими уход, обычно являются

## ПРОГРАММА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

**на основе шкалы EQ-5D-3L**

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на **СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ**

Пожалуйста, укажите свое ФИО:

Укажите Ваш пол:

- Мужской
- Женский

Укажите Ваш возраст:

Укажите Ваш вес:

Укажите Ваш рост:

Укажите основной диагноз (согласно шифру МКБ):

**ПОДВИЖНОСТЬ**

- Я не испытываю трудностей при ходьбе
- Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- Я прикован (-а) к постели

**УХОД ЗА СОБОЙ**

- Я не испытываю трудностей при уходе за собой
- Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

**ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности
- Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

**БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ**

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

**ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ**

- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на **СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ**.

- 0 - наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- 100 - означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.

Рисунок 1. Внешний вид электронного помощника врача на основе шкалы EQ-5D-3L  
Figure 1. Interface of a doctor's electronic assistant based on EQ-5D-3L questionnaire

женщины в возрасте около 50 лет. Проблемы, с которыми сталкиваются эти люди, в основном эмоционального характера, за которыми следуют социальные, физические и финансовые. Для того чтобы справиться с этим бременем, можно разработать несколько стратегий, которые помогут развить навыки управления как самим заболеванием, так и вытекающими из него последствиями, тем самым улучшая качество жизни пациентов [20]. Таким образом, создание дополнительных методов оценки качества жизни может послужить дополнительным инструментом для всех участников лечебного процесса.

На данный момент специалистами центра проводится пилотное исследование, посвященное оценке эффективности вышеуказанного медицинского помощника в реальной клинической практике, в том числе при проведении телемедицинских консультаций.

В процессе тестирования разработанной программы авторами была расширена и детализирована база данных, усовершенствован интерфейс, улучшена интуитивность в работе с внесением данных, что сделало возможным применение данного помощника в практическом здравоохранении.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Haraldstad K., Wahl A., Andenæs R. et al. LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences // *Qual. Life Res.* — 2019. — Vol. 28 (10). — P. 2641–2650. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9
- Nunes M.I. The relationship between quality of life and adherence to treatment // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2001. — Vol. 3 (6). — P. 462–465. DOI: 10.1007/s11906-001-0007-9
- Souza A.C., Borges J.W., Moreira T.M. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis // *Rev. Saude Publica.* — 2016. — Vol. 50. — P. 71. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006415
- Ágh T., Dömötör P., Bártfai Z., Inotai A., Fujsz E., Mészáros Á. Relationship between medication adherence and health-related quality of life in subjects with COPD: a systematic review // *Respir. Care.* — 2015. — Vol. 60 (2). — P. 297–303. DOI: 10.4187/respcare.03123
- García-Llana H., Remor E., Del Peso G., Selgas R. The role of depression, anxiety, stress and adherence to treatment in dialysis patients health-related quality of life: a systematic review of the literature // *Nefrologia.* — 2014. — Vol. 34 (5). — P. 637–657. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.11959
- Kai J.Y., Xu Y., Li D.L., Zhou M., Wang P., Pan C.W. Impact of major age-related eye disorders on health-related quality of life assessed by EQ-5D: a systematic review and meta-analysis // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2023. — Vol. 261 (9). — P. 2455–2463. DOI: 10.1007/s00417-023-06034-z
- Jeong J.H., Jo M.W., Chin D.K., Son W.S., Ock M., Lee J.K. Validation of the European quality of life-5 dimensions, 3-level version (EQ-5D-3L) in patients with osteoporotic vertebral fracture and comparing their health-related quality of life with that of the general population in Korea // *Korean J. Neurotrauma.* — 2022. — Vol. 18 (1). — P. 64–74. DOI: 10.13004/kjnt.2022.18.e19
- Fang H., Farooq U., Wang D., Yu F., Younus M.I., Guo X. Reliability and validity of the EQ-5D-3L for Kashin-Beck disease in China // *Springerplus.* — 2016. — Vol. 5 (1). — P. 1924. DOI: 10.1186/s40064-016-3613-3
- Zare F., Ameri H., Madadzadeh F., Aghaei M.R. Validity and reliability of the EQ-5D-3L (a generic preference-based instrument used for calculating quality-adjusted life -years) for patients with type 2 diabetes in Iran // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2021. — Vol. 15 (1). — P. 319–324. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.01.009
- Maresh P.K.B., Gunathunga M.W., Jayasinghe S., Arnold S.M., Senanayake S., Senanayake C. et al. Construct validity and reliability

#### Выводы

Измерение качества жизни у пациентов с различными заболеваниями играет большую роль в оценке эффективности лечения, в том числе при проведении телемедицинских консультаций, а также дистанционного мониторинга. Авторы полагают, что внедрение электронных инструментов оценки качества жизни, в том числе в динамике с возможностью интегрирования в современные медицинские информационные системы, позволит оптимизировать обследование и лечение пациентов и своевременно реагировать на изменение динамики состояния пациента. Повсеместное внедрение систем оценки качества жизни позволит проводить соответствующие корректирующие мероприятия.

**Гаранин А.А.**

<https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>

**Рубаненко А.О.**

<https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>

**Трусов Ю.А.**

<https://orcid.org/0000-0001-6407-3880>

of EQ-5D-3L for stroke survivors in a lower middle income setting // *Ceylon Med. J.* — 2019. — Vol. 64 (2). — P. 52–58.

DOI: 10.4038/cmj.v64i2.8891

11. Lin D.Y., Cheok T.S., Samson A.J., Kaambwa B., Brown B., Wilson C et al. A longitudinal validation of the EQ-5D-5L and EQ-VAS stand-alone component utilising the Oxford Hip Score in the Australian hip arthroplasty population // *J. Patient Rep. Outcomes.* — 2022. — Vol. 6 (1). — P. 71. DOI: 10.1186/s41687-022-00482-7

12. Jankowska A., Młyńczak K., Golicki D. Validity of EQ-5D-5L health-related quality of life questionnaire in self-reported diabetes: evidence from a general population survey // *Health Qual. Life Outcomes.* — 2021. — Vol. 19 (1). — P. 138.

DOI: 10.1186/s12955-021-01780-2

13. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Валидация версии 5l опросника EQ-5D в России // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т. 56, № 3. — С. 351–355.

14. Hall R.K., Cary M.P. Jr, Washington T.R., Colón-Emeric C.S. Quality of life in older adults receiving hemodialysis: a qualitative study // *Qual. Life Res.* — 2020. — Vol. 29 (3). — P. 655–663.

DOI: 10.1007/s11136-019-02349-9

15. Băjenaru L., Balog A., Dobre C., Drăghici R., Prada G.I. Latent profile analysis for quality of life in older patients // *BMC Geriatr.* — 2022. — Vol. 22 (1). — P. 848. DOI: 10.1186/s12877-022-03518-1

16. Vanleerberghe P., De Witte N., Claes C., Schallock R.L., Verté D. The quality of life of older people aging in place: a literature review // *Qual. Life Res.* — 2017. — Vol. 26 (11). — P. 2899–2907.

DOI: 10.1007/s11136-017-1651-0

17. Kalemikerakis I., Evaggelakou A., Kavga A., Vastardi M., Konstantinidis T., Govina O. Diagnosis, treatment and quality of life in patients with cancer-related lymphedema // *J. BUON.* — 2021. — Vol. 26 (5). — P. 1735–1741.

18. Suarez-Almazor M., Pinnix C., Bhoo-Pathy N., Lu Q., Sedhom R., Parikh R.B. Quality of life in cancer care // *Med.* — 2021. — Vol. 2 (8). — P. 885–888. DOI: 10.1016/j.medj.2021.07.005

19. Licu M., Ionescu C.G., Paun S. Quality of life in cancer patients: the modern psycho-oncologic approach for Romania—a review // *Curr. Oncol.* — 2023. — Vol. 30 (7). — P. 6964–6975.

DOI: 10.3390/curroncol30070504

20. Guerra-Martín M.D., Casado-Espinosa M.D.R., Gavira-López Y., Holgado-Castro C., López-Latorre I., Borrillo-Riego Á. Quality of life in caregivers of cancer patients: a literature review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2023. — Vol. 20 (2). — P. 1570.

DOI: 10.3390/ijerph20021570



УДК 616.24-002

Р.Х. ЗУЛКАРНЕЕВ, Т.Р. БИКТАШЕВ, А.С. РАХИМКУЛОВ, Ш.Р. ЗУЛКАРНЕЕВ  
Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

## Влияние коморбидного метаболического синдрома на нарушения кардиореспираторной регуляции у больных нетяжелой внебольничной пневмонией

### Контактная информация:

Бикташев Тимур Рустэмвич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней  
Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3, тел.: +7 (347) 246-53-97, e-mail: timur-jack@mail.ru

Внебольничная пневмония (ВП) и метаболический синдром (МС) являются важными самостоятельными медико-социальными проблемами. В то же время коморбидное влияние МС на течение ВП изучено недостаточно.

**Цель исследования** — оценить дополнительный вклад метаболического синдрома в нарушения регуляции кардиореспираторной системы у больных внебольничной пневмонией нетяжелого течения.

**Материал и методы.** В рамках исследования были сформированы 4 группы обследуемых: контрольная группа (КГ) из 35 клинически здоровых лиц и контрольная группа — из пациентов с фоновым метаболическим синдромом, не страдающих острыми заболеваниями (КГ + МС,  $n = 14$  чел.), группа больных ВП средней тяжести с двукратным обследованием в динамике лечения — Пн(1) и Пн(2),  $n = 62$  чел. и группа больных ВП с коморбидным МС — Пн+МС(1) и Пн+МС(2),  $n=28$  чел. Для оценки кардиореспираторной регуляции у обследуемых в течение 10 мин синхронно регистрировали ЭКГ и импедансную пневмограмму. Из этой записи формировали временные ряды последовательных кардиоинтервалов NN и дыхательных межцикловых интервалов  $T_{tot}$ . Вариабельность сердечного ритма (BCP) и дыхательного ритма (ВДР) оценивали вычислением стандартных отклонений (SDNN,  $T_{tot}SD$ ), коэффициентов вариации (CVNN,  $T_{tot}CV$ ). Также проводился спектральный анализ BCP с определением общей спектральной мощности  $P_{total}$ , мощности спектра в интервалах 0,04–0,15 Гц (PLF) и 0,15–0,40 Гц (PHF). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3).

**Результаты.** У пациентов с ВП и коморбидным МС выявлено наиболее выраженное снижение вариабельности сердечного и дыхательного ритмов, причем более достоверно характерное для BCP. Величины параметров вариабельности в группах Пн(1) и Пн + МС(1) составили: SDNN — 31,7 (23,1; 43,3) и 15,6 (10,8; 20,0) мс соответственно,  $p < 0,001$ , CVNN — 3,9 (2,7; 5,0) и 2,2 (1,7; 2,8) %,  $p < 0,001$ ,  $P_{LF}$  150,8 (73,6; 272,5) и 33,9 (15,3; 81,5) мс<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ,  $P_{HF}$  — 167,0 (52,5; 468,7) и 22,7 (10,5; 64,4) мс<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ . Величины параметров вариабельности в группах Пн(2) и Пн + МС(2) составили: SDNN — 40,7 (29,5; 62,6) и 22,4 (14,7; 33,9) мс соответственно,  $p < 0,001$ , CVNN — 4,7 (3,3; 6,9) и 3,0 (2,1; 4,2)%,  $p < 0,001$ ,  $P_{LF}$  219,4 (119,6; 443,6) и 124,5 (30,4; 195,6) мс<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ,  $P_{HF}$  — 371,0 (93,4; 845,0) и 67,3(27,8; 127,9) мс<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ .

**Выводы.** Наличие коморбидного МС существенно отягощает функционально-регуляторные нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных ВП средней тяжести.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, вариабельность дыхательного ритма, метаболический синдром, внебольничная пневмония.

(Для цитирования: Зулкарнеев Р.Х., Бикташев Т.Р., Рахимкулов А.С., Зулкарнеев Ш.Р. Влияние коморбидного метаболического синдрома на нарушения кардиореспираторной регуляции у больных нетяжелой внебольничной пневмонией. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 50-58)





DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-50-58

**R.KH. ZULKARNEEV, T.R. BIKTASHEV, A.S. RAKHIMKULOV, SH.R. ZULKARNEEV**

Bashkir State Medical University, Ufa

# Influence of comorbid metabolic syndrome on disorders of cardiorespiratory regulation in patients with non-severe community-acquired pneumonia

**Contact details:****Biktashev T.R.** — postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases**Address:** 3 Lesnoy proezd, Ufa, Russian Federation, 450071, **tel.:** +7 (347) 246-53-97, **e-mail:** timur-jack@mail.ru

Community-acquired pneumonia (CAP) and metabolic syndrome (MS) are important independent medical and social problems. At the same time, the comorbid effect of MS on the course of CAP has not been sufficiently studied.

**The purpose** — to evaluate the additional contribution of the metabolic syndrome (MS) to dysregulation of the cardiorespiratory system in patients with moderate severity community-acquired pneumonia (CAP).

**Material and methods.** Four groups were examined: the first control group (CG) of 35 healthy individuals, the second control group CG + MS of 14 individuals with MS but without any acute disease; the group of 62 patients with CAP, and the group of 28 patients with CAP and comorbid MS (CAP+MS). To assess cardio-respiratory regulation, ECG and impedance pneumogram were synchronously recorded for 10 minutes. Time series of consecutive cardiointervals NN and respiratory intervals Ttot were formed from this recording. Heart rate variability (HRV) and respiratory rhythm variability (RRV) were evaluated by calculation of standard deviations (SDNN, TtotSD) and variation coefficients (CVNN, TtotCV). The spectral analysis of HRV was also performed with determination of the total spectral power Ptotal, spectral power in the intervals of 0.04–0.15 Hz (PLF) and 0.15–0.40 Hz (PHF). The data are presented as median and interquartile range Me (Q1; Q3).

**Results.** In patients with CAP and comorbid MS, the most pronounced decrease in the variability of heart and respiratory rhythms was revealed, and it was more reliably characteristic of heart rate variability. The values of variability parameters in the CAP(1) and CAP + MS(1) groups were: SDNN — 31.7 (23.1; 43.3) and 15.6 (10.8; 20.0) ms, respectively,  $p < 0.001$ , CVNN — 3.9 (2.7; 5.0) and 2.2 (1.7; 2.8) %,  $p < 0.001$ ,  $P_{LF}$  150.8 (73.6; 272.5) and 33.9 (15.3; 81.5) ms<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ,  $P_{HF}$  — 167.0 (52.5; 468.7) and 22.7 (10.5; 64.4) ms<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ . The values of variability parameters in the CAP(2) and CAP + MS(2) groups were: SDNN — 40.7 (29.5; 62.6) and 22.4 (14.7; 33.9) ms, respectively,  $p < 0.001$ , CVNN — 4.7 (3.3; 6.9) and 3.0 (2.1; 4.2)%,  $p < 0.001$ ,  $P_{LF}$  219.4 (119.6; 443.6) and 124.5 (30.4; 195.6) ms<sup>2</sup>,  $p = 0.001$ ,  $P_{HF}$  — 371.0 (93.4; 845.0) and 67.3 (27.8; 127.9) ms<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ .

**Conclusions.** The presence of comorbid MS significantly aggravates functional dysregulation of the cardiovascular and respiratory systems in patients with moderate CAP.

**Key words:** heart rate variability, respiratory rate variability, metabolic syndrome, community-acquired pneumonia.

(For citation: Zulkarneev R.Kh., Biktashev T.R., Rakhimkulov A.S., Zulkarneev Sh.R. Influence of comorbid metabolic syndrome on disorders of cardiorespiratory regulation in patients with non-severe community-acquired pneumonia. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 50-58)

Внебольничная пневмония (ВП) и метаболический синдром (МС) — самостоятельные важные медико-социальные проблемы, для каждой из них характерны высокая распространенность и существенное влияние на качество и продолжительность жизни. Коморбидное влияние МС на состояние кардиореспираторной системы при ВП бактериальной этиологии изучено недостаточно, в то же время выполнено значительное количество исследований неблагоприятного влияния фонового МС на течение и осложнения COVID-19 [1, 2].

**Цель исследования** — оценить дополнительный вклад метаболического синдрома в нарушения регуляции кардиореспираторной системы у больных внебольничной пневмонией нетяжелого течения.

### Материал и методы

Дизайн исследования: наблюдательный, проспективный, открытый, контролируемый, сравнительный в параллельных группах, продольный. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Башкирского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

В рамках исследования были сформированы 4 группы обследуемых: контрольная группа (КГ) из 35 клинически здоровых лиц, вторая контрольная группа обследуемых с фоновым метаболическим синдромом, не страдающих острыми заболеваниями (КГ + МС) — 14 чел.; группа больных внебольничной пневмонией (Пн) из 62 чел. без МС, а также группа пациентов с ВП коморбидным МС — Пн + МС — 28 чел. Пациенты с ВП проходили стационарное лечение в специализированном отделении пульмонологии городской клинической больницы № 21 г. Уфы в 2019 г. вне пандемии COVID-19.

Бактериальная этиология ВП была подтверждена микробиологическим исследованием мокроты в 37% случаев, в остальных случаях использовали косвенные критерии — рентгенологически долево поражение, лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение С-реактивного белка > 50 г/л.

Тяжесть течения пневмонии оценивали по критериям клинических рекомендаций Российского респираторного общества [3] и шкале SMRT-CO. В исследование были включены пациенты с нетяжелым течением ВП. Очевидно, изучение влияния ВП тяжелого течения обладает высокой актуальностью. Однако это исследование существенно затруднено вследствие существенной неоднородности популяции пациентов с тяжелым течением ВП и развитием весьма разнородных функциональных и структурных нарушений в рамках полиорганной недостаточности. По этой причине пациенты с тяжелым течением ВП не были включены в данное исследование. Пациенты с нетяжелым течением ВП составляют существенно более однородную популяцию, что позволяет с большей степенью определенности выявить дополнительное влияние коморбидного МС.

Диагностика МС проводилась по критериям клинических рекомендаций Российского кардиологического общества [4]: основной признак — центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см — у мужчин; дополнительные признаки: артериальная гипертония (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов ( $\geq$  1,7 ммоль/л), сни-

жение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 и < 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и двух из дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования у него метаболического синдрома. Общая коморбидность оценивалась с помощью индекса Чарлсона [5].

Обследование контрольных групп КГ и КГ + МС проводилось однократно, групп пациентов с ВП — Пн и Пн + МС два раза, при поступлении (1) и в конце лечения (2). Измерения проводились с 8 до 11 ч утра натощак или не ранее 2 ч после еды, в затененной комнате при ограниченных внешних раздражителях. Измеряли рост, массу тела с вычислением индекса ВМІ, окружность талии. Регистрировали физиологические показатели: ЧД, АД, ЧСС, температуру тела. Сатурацию кислорода SpO<sub>2</sub> измеряли пульсоксиметром WristOx 3100 (Nonin, США). Лабораторно определяли показатели общего анализа крови, включая количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, уровень С-реактивного белка, глюкозы крови, фракции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ).

Затем у обследуемых в положении лежа в течение 10 мин синхронно регистрировали ЭКГ и импедансную пневмограмму. Аналоговые сигналы ЭКГ и импедансной пневмограммы оцифровывали с частотой 500 Гц и разрядностью 10 бит с использованием двух каналов аналого-цифрового преобразователя НВЛ-03 (Сигнал, Россия) и вводили в персональный компьютер для последующей обработки с помощью разработанного авторами пакета специализированного программного обеспечения [6].

Регуляцию синусового ритма сердца оценивали с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) по методике Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [7]. На оцифрованной ЭКГ программным способом распознавали зубцы R и измеряли интервалы между последовательными зубцами R нормальных кардиокомплексов (англ. — normal to normal) NN (рис. 1а). Экстрасистолы в допустимом количестве не более 5% от всех кардиокомплексов исключали методом линейной интерполяции. Сформированные кардиоинтервалогаммы включали 550–920 кардиоинтервалов NN и обрабатывались с помощью методов вариационной статистики во временной области и спектрального анализа в частотной области. Определяли стандартные показатели ВСР: ЧСС, среднюю величину кардиоинтервалов NN, стандартное отклонение SDNN (англ. — standard deviation), коэффициент вариации CVNN (англ. — «coefficient of variation»), а также квадратный корень суммы разностей последовательных кардиоинтервалов RMSSD (англ. — root means square of successive differences), отражающий вариабельность на краткосрочных интервалах. Спектральный анализ ВСР проводили с помощью быстрого преобразования Фурье. Вычисляли общую спектральную мощность  $P_{total}$  (англ. — total power), спектральную мощность в низкочастотном  $P_{LF}$  (англ. — low frequency) диапазоне 0,04–0,15 Гц, отражающую как симпатическую, так и парасимпатическую модуляцию сердечного ритма, и спектральную мощность

в высокочастотном  $P_{HF}$  (англ. — high frequency) диапазоне 0,15–0,40 Гц, отражающую парасимпатическую модуляцию сердечного ритма. Вычисляли процентные величины относительно общей спектральной мощности — LF%, HF% и их отношение LF/HF [7].

Регуляция естественного спонтанного дыхания оценивали с помощью анализа variability дыхательного ритма [8–10]. Для регистрации дыхания был применен неинвазивный метод импедансной пневмографии (ИП). Регистрация ИП проводится без непосредственного присоединения загубников, масок к дыхательным путям, что является важным преимуществом метода. Как было показано ранее, их использование существенно искажает паттерн естественного дыхания [9]. Метод ИП основан на регистрации колебаний комплексного электрического сопротивления (импеданса) грудной клетки переменному току высокой частоты. Величина импеданса грудной клетки практически линейно коррелирует с воздушнонаполненностью легких [10]. В качестве импедансного пневмографа использовался реоплетизмограф РГ4-01. Сдвоенные пластинчатые электроды устанавливали на поверхность грудной клетки обследуемого симметрично по средним

подмышечным линиям на уровне IV–VI межреберий согласно методике [10].

На оцифрованной импедансной пневмограмме программным способом распознавали маркеры начала каждого дыхательного цикла, затем измеряли продолжительность последовательных дыхательных циклов  $T_{tot}$  (англ. — total time) (рис. 16). Следует отметить, что использованный в работе показатель ЧД определялся за период 10 мин и имел весьма низкую погрешность измерения  $\pm 0,1$  цикла дыхания / мин. Для каждого динамического ряда, включавшего 120–250 последовательных дыхательных циклов  $T_{tot}$ , вычисляли среднюю величину  $T_{tot}$ , стандартное отклонение  $T_{tot}SD$  и коэффициент вариации  $T_{tot}CV$ .

### Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета PSPP непараметрическими методами. Описательная статистика приведена в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q1; Q3)$ . Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия

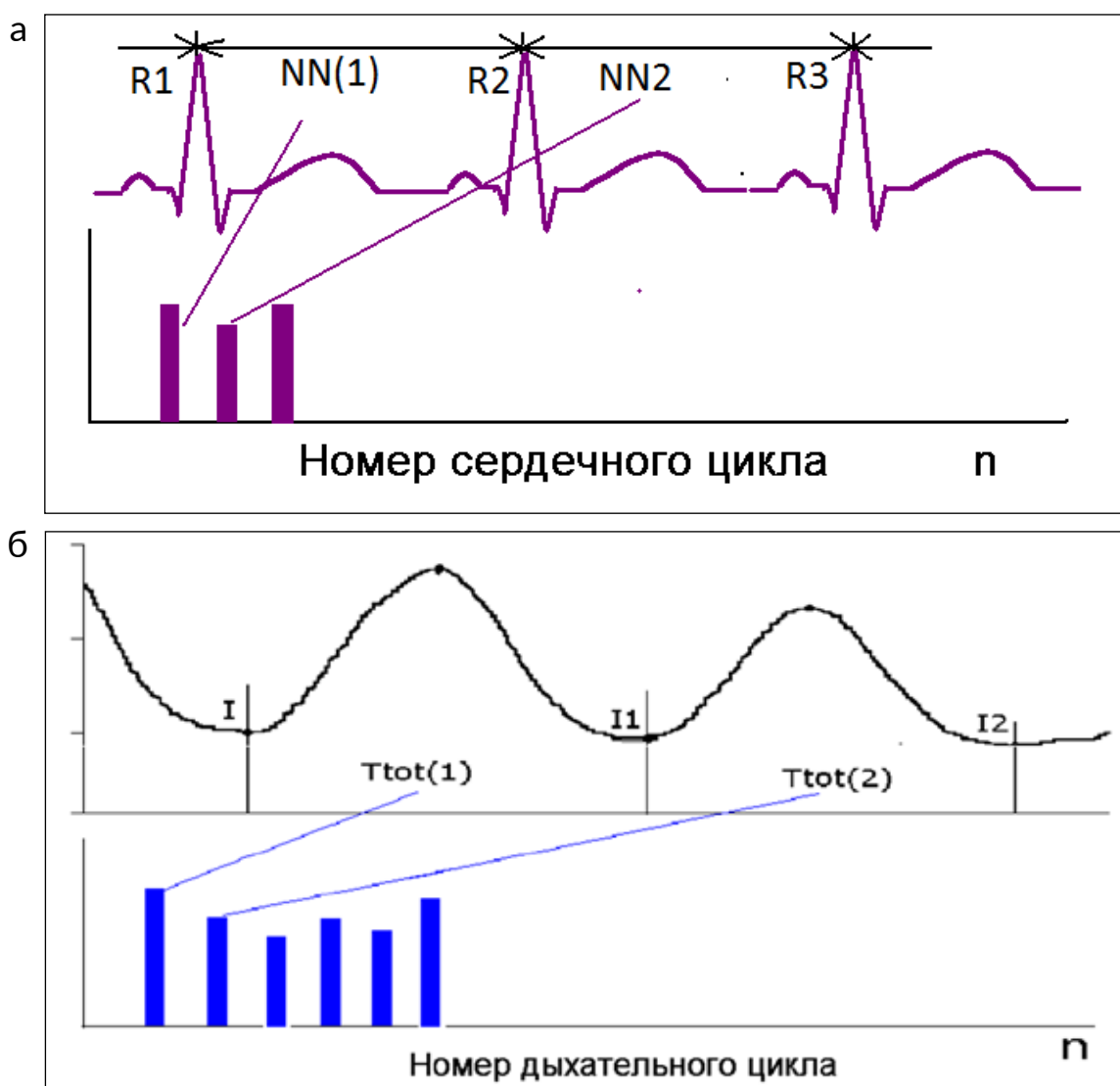


Рисунок 1. Формирование последовательностей сердечных (а) и дыхательных (б) циклов  
Figure 1. Formation of sequences of cardiac (a) and respiratory (б) cycles

пропорций оценивали по критерию  $\chi^2$ . Достоверными считали различия с  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исходно группы КГ, КГ + МС, Пн и Пн + МС были сопоставимы по возрастно-половому составу. В соответствии с критериями диагностики МС, в группах КГ + МС и Пн + МС, в сравнении с группами КГ и Пн, были выше индекс массы тела, окружность талии, систолическое АД (табл. 1) и уровень глюкозы крови — 4,5 (4,1; 5,1) и 6,8 (5,3; 8,1) ммоль/л,  $p < 0,01$ , в то же время уровень ЛПВП был ниже 1,3 (1,1; 1,6) и 1,9 (1,7; 2,2) ммоль/л,  $p = 0,04$ . Уровни ТГ не отличались и имели величину 1,6 (1,1; 12,1) и 1,7 (1,0; 2,3) ммоль/л соответственно,  $p = 0,25$ .

Оценки тяжести ВП по шкале SMRT-CO не отличались между группами Пн и Пн + МС. В группе Пн имели 0 баллов — 52 чел., 1 балл — 10 чел., в группе ВП + МС 0 баллов — 22 чел., 1 балл — 6 чел.,  $p = 0,18$ . Распределение индекса коморбидности Чарлсона существенно,  $p < 0,01$ , различалось между группами Пн и Пн + МС. В группе Пн не имели сопутствующих заболеваний 21 (34%) чел., индекс Чарлсона 1 — 41 (66%) чел. В группе Пн + МС коморбидность была отмечена у всех пациентов, индекс Чарлсона 1 имели 3 (11%) пациента, 2 — 12 (43%) чел., 3 — 4 (14%) чел., 4 — 5 (18%) чел., 5 — 4 (14%) чел.

В сравнении с КГ и КГ + МС, в группах Пн и Пн + МС отмечены различия в величине температуры тела (табл. 1), а также ЧСС и ЧД, причем в группе Пн + МС выявлено повышение ЧСС относительно группы Пн. Также в группе Пн + МС(1), в сравнении с группой Пн(1), было несколько выше количество лейкоцитов в ОАК — 10,7 (8,4; 11,7)  $\times 10^9$ /л и 7,7 (6,1; 11,3)  $\times 10^9$ /л,  $p = 0,02$ , относи-

тельное количество нейтрофилов — 78 (71; 84)% и 70 (58; 79)%,  $p = 0,04$ , и СОЭ — 25 (10; 46) мм/ч и 10 (5; 25) мм/ч,  $p = 0,01$ . Уровни С-реактивного белка между группами Пн(1) и Пн + МС(1) не достигли статистических различий и составили 20,5 (6,1; 81) мг/мл и 56,2 (5,9; 132,5) мг/мл,  $p = 0,69$ .

Примеры первичных данных для анализа динамических последовательностей кардиоинтервалов NN и дыхательных интервалов  $T_{tot}$  приведены на рис. 2.

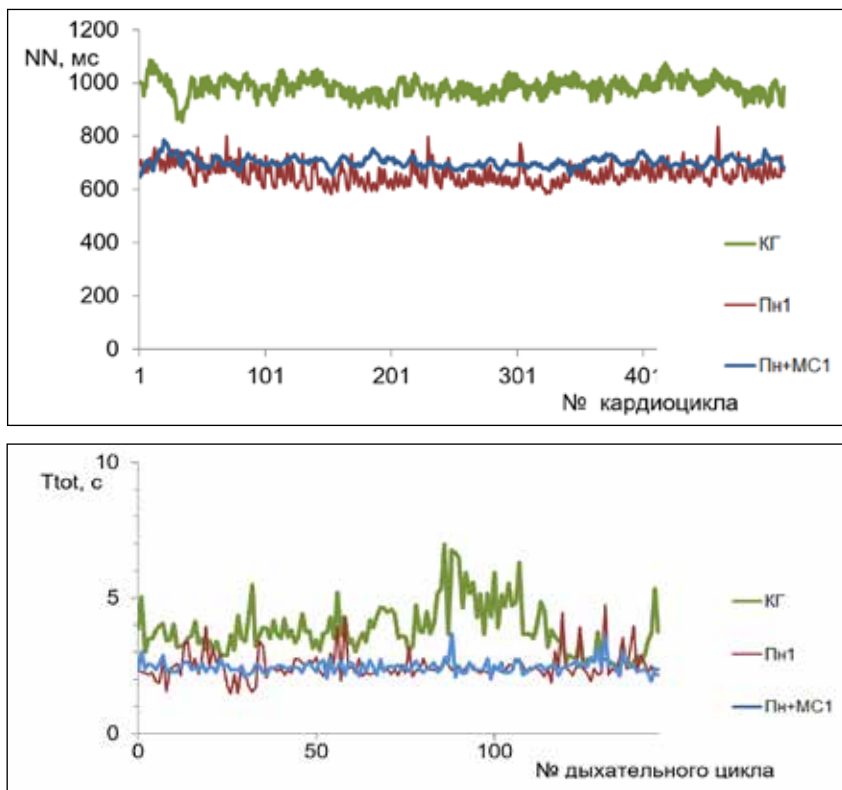
Параметры ВСР в группах больных Пн(1) и Пн + МС(1) были существенно ниже относительно КГ и КГ + МС соответственно, а в группе Пн + МС(2) — относительно КГ (табл. 2). Показатели ВСР были наименьшими среди всех групп в группах Пн + МС(1) и Пн + МС(2) и достоверно отличались от групп Пн(1) и Пн(2) соответственно. Относительные показатели спектрального анализа ВСР для низкочастотного диапазона LF% также были ниже в группе Пн + МС(1) — 60,6% (45,9; 73,4%), в сравнении с контрольной группой КГ + МС — 79,0% (65,6; 85,7%),  $p = 0,02$  (табл. 3). Аналогичные различия имели относительные показатели спектральной мощности в высокочастотном диапазоне HF%: в группе Пн + МС(1) — 39,5% (26,7; 54,1%) показатель был значимо ниже, чем в КГ + МС — 21,0% (14,3; 34,4%),  $p = 0,02$ . Отношение спектральной мощности в низкочастотном диапазоне к мощности в высокочастотном диапазоне LF/HF значимо отличалось между КГ + МС — 3,75 (1,92; 6,00) и Пн + МС(1) — 1,54 (0,85; 2,77),  $p = 0,02$ . Кроме того, в группах Пн + МС(1) и Пн + МС(2) данные показатели также достоверно отличались от групп Пн(1) и Пн(2) соответственно.

Показатели вариабельности дыхательного ритма в обеих группах больных Пн и Пн + МС в начале и в конце лечения, в сравнении с КГ, также были суще-

**Таблица 1. Клинико-функциональные показатели в группах КГ, КГ + МС, Пн(1) и Пн + МС(1)**  
**Table 1. Clinical and functional parameters in CG, CG + MC, Pn(1) and Pn + MC(1) groups**

	КГ	КГ + МС	Пн(1)	Пн + МС(1)
Возраст, лет	49 (41; 52)	51 (44; 57)	52 (44; 55)	54 (46; 57)
Муж. /жен.	26/9	11/3	45/17	21/7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,0 (20,3; 24,0)	29,6 (26,1; 32,5)	23,4 (21,6; 26,0)	31,6 (27,4; 34,5)*†
Окружность талии (муж.), см	88 (82; 91)	106 (98; 112)	89 (83; 92)	104 (96; 112)*†
Окружность талии (жен.), см	84 (79; 87)	102 (95; 106)	86 (81; 89)	101 (96; 105)*†
SpO <sub>2</sub> , %	97 (95; 97)	97 (95; 99)	96 (95; 96)	96 (93; 98)
САД, мм рт. ст.	116 (104; 128)	136 (124; 148)*	118 (106; 130)	134 (120; 144)*†
ДАД, мм рт. ст.	73 (69; 81)	82 (80; 88)	72 (68; 80)	82 (80; 92)
t, °C	36,5 (36,3; 36,8)	36,6 (36,4; 36,6)	37,8 (37,2; 38,0)*	37,7 (37,2; 38,0)*

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , в сравнении с КГ, † —  $p < 0,05$ , †† —  $p < 0,01$ , в сравнении с Пн(1).  
Note: \* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$  compared to control group, † —  $p < 0.05$ , †† —  $p < 0.01$  compared to Pn(1).



**Рисунок 2. Динамические ряды продолжительности последовательных сердечных циклов NN (а) и дыхательных циклов  $T_{tot}$  (б) за период 10 мин у трех пациентов, представляющих группы КГ, Пн(1)и Пн + МС(1)**

**Figure 2. Dynamic series of the duration of consecutive cardiac cycles NN (a) and respiratory cycles  $T_{tot}$  (b) for a period of 10 min in three patients representing groups KG, Pn(1)and Pn + MS(1)**

**Таблица 2. Показатели временной области variability сердечного ритма в группах КГ, КГ + МС, Пн(1), Пн(2), Пн + МС(1), Пн + МС(2)**

**Table 2. Time domain indices of heart rate variability in CG, CG + MS, Pn(1), Pn(2), Pn + MS(1), Pn + MS(2) groups**

	КГ 1	КГ + МС 2	Пн(1) 3	Пн(2) 4	Пн + МС(1) 5	Пн + МС(2) 6
ЧСС, /мин	67,0 (63,6; 74,5)	79,2 (76,9; 83,1) $p_{1-2} < 0,001$	75,7 (68,3; 82,8) $p_{1-3} = 0,002$	70,1 (63,0; 77,6) $p_{1-4} = 0,39$	90,3 (81,4; 97,6) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$	74,4 (70,4; 88,7) $p_{1-6} = 0,002$ $p_{2-6} = 0,49$ $p_{4-6} = 0,005$
NN, мс	895,5 (805,7; 943,1)	757,6 (721,9; 780,0) $p_{1-2} < 0,001$	792,6 (724,6; 878,4) $p_{1-3} = 0,002$	856,6 (773,8; 952,8) $p_{1-4} = 0,39$	664,8 (614,8; 737,9) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$	806,5 (676,8; 852,3) $p_{1-6} = 0,002$ $p_{2-6} = 0,49$ $p_{4-6} = 0,001$
SDNN, мс	48,3 (30,9; 55,4)	32,5 (19,1; 43,7) $p_{1-2} = 0,03$	31,7 (23,1; 43,3) $p_{1-3} = 0,003$	40,7 (29,5; 62,6) $p_{1-4} = 0,50$	15,6 (10,8; 20,0) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$	22,4 (14,7; 33,9) $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,10$ $p_{4-6} < 0,001$
CVNN, %	5,1 (4,0; 6,1)	4,6 (2,7; 6,0) $p_{1-2} = 0,44$	3,9 (2,7; 5,0) $p_{1-3} = 0,007$	4,7 (3,3; 6,9) $p_{1-4} = 0,65$	2,2 (1,7; 2,8) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$	3,0 (2,1; 4,2) $p_{1-6} = 0,002$ $p_{2-6} = 0,04$ $p_{4-6} < 0,001$
RMSSD, мс	32,7 (12,8; 46,2)	12,9 (10,7; 19,5) $p_{1-2} = 0,02$	19,3 (10,8; 32,1) $p_{1-3} = 0,02$	28,4 (15,9; 44,5) $p_{1-4} = 0,98$	7,7 (4,6; 12,3) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,002$ $p_{3-5} < 0,001$	11,5 (7,4; 16,8) $p_{1-6} = 0,002$ $p_{2-6} = 0,32$ $p_{4-6} < 0,001$

Примечание: для обозначения p использованы номера колонок соответствующих групп.  
 Note: column numbers of the corresponding groups are used as denotations.



**Таблица 3. Показатели частотной области вариабельности сердечного ритма в группах КГ, КГ + МС, Пн(1), Пн(2), Пн + МС(1), Пн + МС(2)**  
**Table 3. Frequency domain indices of heart rate variability in CG, CG + MS, Pn(1), Pn(2), Pn + MS(1), and Pn + MS(2) groups**

	КГ 1	КГ + МС 2	Пн(1) 3	Пн(2) 4	Пн + МС(1) 5	Пн + МС(2) 6
$P_{total} MC^2$	997,3 (598,9; 1705,2)	506,4 (207,4; 672,5) $p_{1-2} = 0,001$	645,6 (298,9; 1206,6) $p_{1-3} = 0,07$	1192,3 (547,5; 1972,5) $p_{1-4} = 0,44$	195,2 (79,2; 273,1) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,005$ $p_{3-5} < 0,001$	478,2 (183,0; 704,7) $p_{1-6} = 0,001$ $p_{2-6} = 0,73$ $p_{4-6} < 0,001$
$P_{LFF} MC^2$	204,9 (116,0; 435,6)	128,5 (42,4; 178,8) $p_{1-2} = 0,04$	150,8 (73,6; 272,5) $p_{1-3} = 0,26$	219,4 (119,6; 443,6) $p_{1-4} = 0,42$	33,9 (15,3; 81,5) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,004$ $p_{3-5} < 0,001$	124,5 (30,4; 195,6) $p_{1-6} = 0,02$ $p_{2-6} = 0,95$ $p_{4-6} = 0,001$
LF%	56,7 (38,7; 71,7)	79,0 (65,6; 85,7) $p_{1-2} = 0,01$	52,8 (34,3; 64,2) $p_{1-3} = 0,16$	45,2 (25,6; 60,9) $p_{1-4} = 0,008$	60,6 (45,9; 73,4) $p_{1-5} = 0,52$ $p_{2-5} = 0,02$ $p_{3-5} = 0,04$	58,3 (43,4; 74,4) $p_{1-6} = 0,90$ $p_{2-6} = 0,01$ $p_{4-6} = 0,008$
$P_{HFF} MC^2$	214,7 (41,5; 393,0)	22,6 (16,9; 115,1) $p_{1-2} = 0,01$	167,0 (52,5; 468,7) $p_{1-3} = 0,78$	371,0 (93,4; 845,0) $p_{1-4} = 0,01$	22,7 (10,5; 64,4) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,49$ $p_{3-5} < 0,001$	67,3 (27,8; 127,9) $p_{1-6} = 0,02$ $p_{2-6} = 0,21$ $p_{4-6} < 0,001$
HF%	43,3 (28,4; 61,3)	21,0 (14,3; 34,4) $p_{1-2} = 0,01$	47,3 (35,8; 65,7) $p_{1-3} = 0,16$	54,8 (39,2; 74,4) $p_{1-4} = 0,008$	39,5 (26,7; 54,1) $p_{1-5} = 0,52$ $p_{2-5} = 0,02$ $p_{3-5} = 0,04$	41,8 (25,6; 56,6) $p_{1-6} = 0,90$ $p_{2-6} = 0,01$ $p_{4-6} = 0,007$
LF/HF	1,31 (0,63; 2,53)	3,75 (1,92; 6,00) $p_{1-2} = 0,01$	1,12 (0,52; 1,79) $p_{1-3} = 0,16$	0,83 (0,34; 1,55) $p_{1-4} = 0,008$	1,54 (0,85; 2,77) $p_{1-5} = 0,52$ $p_{2-5} = 0,02$ $p_{3-5} = 0,04$	1,40 (0,77; 2,91) $p_{1-6} = 0,89$ $p_{2-6} = 0,01$ $p_{4-6} = 0,008$

Примечание: для обозначения  $p$  использованы номера колонок соответствующих групп.  
 Note: column numbers of the corresponding groups are used as denotations.

**Таблица 4. Частота и вариабельность дыхательного ритма в группах КГ, КГ + МС, Пн(1), Пн(2), Пн + МС(1), Пн + МС(2)**  
**Table 4. Frequency and variability of respiratory rhythm in groups CG, CG + MS, Pn(1), Pn(2), Pn + MS(1), and Pn + MS(2)**

	КГ 1	КГ + МС 2	Пн(1) 3	Пн(2) 4	Пн + МС(1) 5	Пн + МС(2) 6
ЧД, /мин	17,3 (15,1; 20,9)	22,3 (15,0; 25,1) $p_{1-2} = 0,09$	20,9 (17,1; 24,0) $p_{1-3} = 0,006$	18,9 (15,9; 21,7) $p_{1-4} = 0,21$	22,7 (19,0; 26,3) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,27$ $p_{3-5} = 0,18$	20,8 (17,5; 23,2) $p_{1-6} = 0,008$ $p_{2-6} = 0,83$ $p_{4-6} = 0,15$
$T_{total} c$	3,48 (2,87; 3,97)	2,70 (2,39; 4,00) $p_{1-2} = 0,08$	2,88 (2,49; 3,52) $p_{1-3} = 0,006$	3,17 (2,77; 3,78) $p_{1-4} = 0,21$	2,65 (2,29; 3,16) $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,26$ $p_{3-5} = 0,18$	2,89 (2,59; 3,43) $p_{1-6} = 0,008$ $p_{2-6} = 0,81$ $p_{4-6} = 0,15$
$T_{totSD}, c$	0,62 (0,50; 0,96)	0,71 (0,55; 0,79) $p_{1-2} = 0,58$	0,44 (0,32; 0,79) $p_{1-3} = 0,01$	0,44 (0,31; 0,78) $p_{1-4} = 0,004$	0,47 (0,33; 0,65) $p_{1-5} = 0,01$ $p_{2-5} = 0,007$ $p_{3-5} = 0,90$	0,35 (0,28; 0,51) $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{4-6} = 0,08$
$T_{totCV}, \%$	18,6 (13,5; 23,2)	23,9 (18,6; 29,7) $p_{1-2} = 0,04$	15,6 (11,5; 23,1) $p_{1-3} = 0,14$	14,0 (10,7; 19,9) $p_{1-4} = 0,006$	16,9 (12,8; 23,6) $p_{1-5} = 0,46$ $p_{2-5} = 0,03$ $p_{3-5} = 0,57$	12,5 (9,3; 16,8) $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{4-6} = 0,28$

Примечание: для обозначения  $p$  использованы номера колонок соответствующих групп.  
 Note: column numbers of the corresponding groups are used as denotations.



ственно ниже. (табл. 4). Индивидуальные коэффициенты вариации продолжительности дыхательного цикла  $T_{\text{tot}}CV$  были существенно меньше в группах Пн + МС(1) относительно КГ + МС, Пн(2) относительно КГ, Пн + МС(2) относительно КГ + МС (табл. 4). Следует отметить, что наиболее низкие уровни вариабельности дыхательного ритма как в абсолютном, так в относительном выражении были характерны для групп Пн + МС(1) и Пн + МС(2), в сравнении с контрольной группой КГ + МС (табл. 4). В конце лечения данные различия стали еще более существенными.

### Обсуждение

В данном исследовании выдвинута гипотеза о дополнительном негативном влиянии коморбидного МС на кардиореспираторные нарушения при ВП нетяжелого течения.

Для оценки регуляции кардиореспираторной системы использовали методику анализа спонтанных флуктуаций физиологических параметров сердечного и дыхательного ритмов. В рамках предложенной И. Пригожиным и др. [11] теории, спонтанные флуктуации физиологических параметров — фундаментальное свойство всех открытых комплексных систем. Они отражают сложные процессы межсистемной самоорганизации. При нарушении этих процессов характер флуктуаций существенно меняется, что может быть использовано для клинической диагностики. В нашей стране впервые анализ вариабельности сердечного ритма для оценки состояния организма был применен Р.М. Баевским и др. [12]. Исследователями было установлено, что снижение вариабельности сердечного ритма является неспецифическим, но весьма чувствительным признаком развития патологических состояний в организме и отражает изоляцию сердечно-сосудистой системы от регуляторного влияния вегетативной нервной системы. Анализ ВСП получил физиологическое обоснование в работах [13, 14], где были установлены критерии селективной оценки симпатического и парасимпатического влияния на сердечный ритм. В ряде клинических исследований было подтверждено важное диагностическое и прогностическое значение снижения ВСП для оценки тяжести течения ряда заболеваний [7, 15, 16]. В настоящее время получены убедительные данные о существенном нарушении вегетативной регуляции сердечного ритма при ВП [17], что в свою очередь, приводит к повышению кардиоваскулярного риска [18].

В данном исследовании показатели ВСП в группах больных ВП с коморбидным МС имели наименьшие уровни, в том числе в сравнении с больными ВП без МС. Спектральный анализ ВСП показал, что для групп больных ВП и коморбидным МС (Пн + МС(1) и Пн + МС(2)) в динамике лечения свойственно значительное снижение мощности ВСП в диапазоне LF и HF, что отражает высокий уровень активации симпатического отдела вегетативной нервной системы с проявлениями насыщения и частичной вегетативной блокады [7, 16].

В целом, результаты данного исследования показывают, что при развитии ВП на фоне коморбидного МС степень нарушений регуляции сердечного ритма существенно выше, чем в случаях ВП без данной коморбидности. Эти патологические сдвиги развиваются у пациентов с коморбидным МС на предшествующем отягощенном фоне нарушений

вегетативной регуляции сердечного ритма [19]. При развитии ВП с коморбидным МС прогрессирует эндотелиальная дисфункция [20]. Суммарно данные нарушения формируют весьма неблагоприятный фон сердечно-сосудистых и иных нарушений как во время, так и после перенесенной ВП у пациентов с коморбидным МС. За период 12 месяцев наблюдения после перенесенной ВП у пациентов с коморбидным МС отмечено почти трехкратное увеличение частоты вызовов СМП и экстренных госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, в сравнении с предшествующим заболеванием ВП периодом [21]. В практическом аспекте эти результаты обосновывают включение пациентов с ВП нетяжелого течения и коморбидным МС в группу повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний с необходимостью интенсивного диспансерного наблюдения.

В отличие от анализа ВСП, клинический опыт применения анализа вариабельности дыхательного ритма существенно меньше. В частности, этот метод применялся в физиологическом эксперименте для исследования нейросетевой системы регуляции дыхания [22]. В немногочисленных клинических исследованиях получены данные о существенном снижении вариабельности дыхательного ритма при ряде патологических состояний, в частности при рестриктивных заболеваниях легких [23]. В другом клиническом исследовании низкая вариабельность дыхательного ритма была ассоциирована с худшим прогнозом у пациентов при проведении ИВЛ [24].

В данном исследовании установлено, что при ВП нетяжелого течения наиболее низкие уровни вариабельности дыхательного ритма были также характерны для пациентов ВП с коморбидным МС. Данные изменения, вероятно, отражают повышенный уровень функционального напряжения дыхательной системы у данной категории пациентов, которые сохраняются при окончании лечения ВП. В основе патогенеза данных нарушений при ВП и коморбидном МС, вероятно, лежат взаимосвязанные факторы, приведенные в обзоре [25]: гиперактивность местного легочного и системного воспалительного процесса на фоне склонности к гипергликемии и инсулинорезистентности, эндотелиальная дисфункция, избыточная масса тела и ожирение.

В целом, полученные результаты подтверждают первоначально выдвинутую в рамках данного исследования гипотезу об усугублении нарушений кардиореспираторной регуляции у больных ВП при наличии коморбидного МС.

### Выводы

Анализ вариабельности сердечного и дыхательного ритма у больных ВП нетяжелого течения выявил дополнительное отягощающее влияние коморбидного МС на функционально-регуляторные нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

### Зулкарнеев Р.Х.

<https://orcid.org/0000-0002-9749-7070>

### Бикташев Т.Р.

<https://orcid.org/0000-0001-5814-7564>

### Рахимкулов А.С.

<https://orcid.org/0000-0003-4963-5579>

### Зулкарнеев Ш.Р.

<https://orcid.org/0000-0001-6522-8530>



## ЛИТЕРАТУРА

1. Bansal R., Gubbi S., Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID 19: endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course // *Endocrinology*. — 2020. — Vol. 161 (10). — P. 1–15.
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66, № 1. — С. 35–46.
3. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32, № 3. — С. 295–355.
4. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х., Шапорова Н.Л., Фоминых Ю.А., Ниязов Р.М. Метаболический синдром: учебное пособие. — СПб., 2017. — 60 с.
5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron. Dis.* — 1987. — № 40. — P. 373–383.
6. Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Коликова С.А., Каюмова Л.М. Методика неинвазивного мониторинга дыхательного паттерна у больных бронхиальной астмой // *Пульмонология*. — 2003. — № 3. — С. 89–92.
7. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93 (5). — P. 1043–1065.
8. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. — Л.: Наука, 1984. — 206 с.
9. Hirsch J.A., Bishop V. Human breathing patterns on mouthpiece or face mask during air, CO<sub>2</sub>, or low O<sub>2</sub> // *J. Appl. Physiol.* — 1982. — Vol. 53 (5). — P. 1281–1290.
10. Kuratomi Y., Okazaki N., Ishihara T. et al. Variability of breath-by-breath tidal volume and its characteristics in normal and diseased subjects. Ventilatory monitoring with electrical impedance pneumography // *Jap. J. Med.* — 1985. — Vol. 24 (2). — P. 141–149.
11. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. — М.: Мир, 1979. — 512 с.
12. Баевский Р.М., Нидиккер И.Г. Методика и некоторые результаты автокорреляционного и спектрального анализа ритма сердечных сокращений // *Вычислительная техника в физиологии и медицине*. — 1968. — С. 151–163.
13. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // *Science*. — 1981. — № 10. — P. 220–222.
14. Pomeranz B., Macaulay R.J., Caudill M.A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // *Am. J. Phys.* — 1985. — Vol. 248 (1). — P. 151–153.
15. Kors J., Swenne C., Greiser K. Cardiovascular disease, risk factors, and heart rate variability in the general population // *J. Electrocardiol.* — 2007. — Vol. 40 (1). — P. 19–21.
16. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2001. — № 3. — С. 108–127.
17. Коровкина Е.С. Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики // *Пульмонология*. — 2015. — Т. 25, № 1. — С. 101–105.
18. Singanayagam A., Elder D.H.J., Chalmers J.D. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? // *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 39 (1). — P. 187–196.
19. Халимов Ю.Ш., Баранова Е.И., Беляева О.Д., Беркович О.А. Метаболический синдром: развитие идей Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32, № 2, Прил. — С. 13–21.
20. Зулкарнеев Р.Х., Бикташев Т.Р., Рахимкулов А.С. и др. Функциональная оценка эндотелиальной дисфункции с помощью модифицированной пробы на основе постокклюзионной реактивной гиперемии // *Практическая медицина*. — 2022. — Т. 20, № 1. — С. 104–109.
21. Бикташев Т.Р., Зулкарнеев Р.Х., Рахимкулов А.С. Анализ влияния внебольничной пневмонии на неотложную коморбидную обращаемость пациентов на фоне метаболического синдрома с использованием медицинской информационной системы «Промед» // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2020. — № 5. — С. 17–21.
22. Oku Y. Temporal variations in the pattern of breathing: techniques, sources, and applications to translational sciences // *J. Physiol. Sci.* — 2022. — Vol. 72 (1). — P. 22.
23. Brack T., Jubran A., Tobin M.J. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165 (9). — P. 1260–1264.
24. Rolland-Debord C., Poitou T., Bureau C. et al. Decreased breathing variability is associated with poorer outcome in mechanically ventilated patients // *ERJ Open Res.* — 2023. — Vol. 9 (3). — 00544–2022.
25. Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Саприна Т.В. и др. Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений // *Пульмонология*. — 2023. — Т. 33, № 4. — С. 552–558.

УДК 611.24 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-59-63

**А.Х. ДАУШЕВА<sup>1,2</sup>, Е.Г. ЗАРУБИНА<sup>1</sup>, Ю.В. БОГДАНОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Медицинский университет «Реавиз», г. Самара<sup>2</sup>Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, г. Самара

## Анализ распространенности полиморфизма rs4646994 гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической обструктивной болезнью легких

### Контактная информация:

Даушева Айсылу Хаировна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Адрес: 443001 г. Самара, ул. Чапаевская, 227, тел.: +7-917-109-03-43, e-mail: daushevaah@mail.ru

**Цель исследования** — анализ распространенности полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента ACEAluI/D (rs4646994) у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

**Материал и методы.** В протокол исследования включены 285 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в региональный пульмонологический центр Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Для контроля отобраны практически здоровые лица без наследственной предрасположенности и клинических проявлений кардиореспираторной патологии. Использован метод ПЦР с аллель-специфическими праймерами на «SNP-экспресс» системах НПО «Литех».

**Результаты.** В группе больных с верифицированным диагнозом ХОБЛ статистически значимо преобладал патологический гомозиготный делеционный D/D-генотип ( $\chi^2 = 16,51$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,0001$ ). Генетический кардиоваскулярный риск у больных ХОБЛ, связанный с делеционным вариантом D/D гена ACE, в нашем исследовании составил OR 8,87, 95% ДИ 2,61–30,13.

**Выводы.** Персонализированный диагностический подход позволяет выявить предикторы сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ. Доминирующее значение в реализации кардиоваскулярных механизмов коморбидности при ХОБЛ может быть связано с участием некоторых генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности инсерционно-делеционным полиморфизмом rs4646994 гена ангиотензинпревращающего фермента.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ангиотензинпревращающий фермент, полиморфизм генов.

(Для цитирования: Даушева А.Х., Зарубина Е.Г., Богданова Ю.В. Анализ распространенности полиморфизма rs4646994 гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 59-63)

**A.KH. DAUSHEVA<sup>1,2</sup>, E.G. ZARUBINA<sup>1</sup>, YU.V. BOGDANOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Reaviz Medical University, Samara<sup>2</sup>Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara

## Analysis of the prevalence of rs4646994 polymorphism angiotensin-converting enzyme gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Contact details:

Dausheva A.Kh. — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases

Address: 227 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443001, tel.: +7-917-109-03-43, e-mail: daushevaah@mail.ru

**The purpose** — to analyze the prevalence of polymorphism of the ACE Alu I/D angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Material and methods.** The study included 285 patients with COPD hospitalized at the regional pulmonological center of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin. Practically healthy individuals without hereditary predisposition and clinical manifestations of cardiorespiratory pathology were selected for control. The PCR method with allele-specific primers was used on SNP-express systems of NPO Litech.

**Results.** In the group of patients with a verified diagnosis of COPD, the pathological homozygous deletion D/D genotype significantly prevailed ( $\chi^2 = 16.51$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.0001$ ). The genetic cardiovascular risk in COPD patients associated with the deletion variant of the D/D ACE gene in our study was OR 8.87, 95% CI 2.61–30.13.

**Conclusion.** A personalized diagnostic approach allows identifying predictors of cardiovascular risk in COPD. The dominant role of cardiovascular mechanisms of comorbidity in COPD may be associated with the participation of some candidate genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, in particular, insertion-deletion polymorphism rs4646994 of the angiotensin-converting enzyme gene.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, angiotensin-converting enzyme, gene polymorphism.

(For citation: Dausheva A.Kh., Zarubina E.G., Bogdanova Yu.V. Analysis of the prevalence of rs4646994 polymorphism angiotensin-converting enzyme gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 59-63)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — мультифакториальное персистирующее воспалительное заболевание, являющееся распространенной причиной смерти в развитых странах. Заболевание приобретает черты проблемы мирового масштаба со снижением трудоспособности пациентов, а также связано с ожидаемым ростом заболеваемости и смертности к 2030 г. [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), ХОБЛ регистрируется у 2,4 млн человек, однако распространенность заболевания, по заключению Российского респираторного общества, гораздо выше — до 11 млн в связи с низкой обращаемостью и недостаточной диагностикой [2]. ХОБЛ в структуре заболеваемости в России по данным Росстата составляет 14,1% [3].

В РФ отмечен ежегодный рост заболеваемости ХОБЛ, ассоциированный с коморбидными состояниями, в большей степени кардиоваскулярного генеза. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее часто встречающейся патологией, усугубляющей прогноз при ХОБЛ и приводящей к росту госпитализаций, а также фатальным осложнениям. Распространенность АГ при ХОБЛ, по данным различных авторов, регистрируется частотой до 76,3% случаев, превышая уровень АГ в общей популяции [4]. В РФ по данным эпидемиологических популяционных исследований цифры АГ в среднем составляет 34,3%, во всем мире, по сведениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. цифры АГ достигали 33,1%, а в РФ — 44,3% среди лиц обоего пола [5]. Сложности ранней диагностики коморбидной патологии связаны с усугублением тяжести и течения основного респираторного заболевания, табакокурением, влиянием внешне-средовых и других факторов риска. Объединение общих звеньев развития коморбидных кардиоваскулярных осложнений (КВО) при ХОБЛ связано с формированием кардиореспираторного континуума [6].

Механизмы формирования АГ при ХОБЛ остаются недостаточно исследованными. Обсуждаются роль симпатоадреналовой системы, эффекты агентов, обладающих вазопрессорным действием, потенцирование эндотелиальной дисфункции (ЭД), поражение почек. Реализация механизма КВО неразрывно связана с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [7]. Выбор диагностической тактики в отношении коморбидных состояний в современных реалиях обусловлен поиском генетических полиморфных маркеров, в том числе и РААС. Представляет интерес изучение регуляторных пусковых факторов АГ, ассоциированных с генетически заложеными дефектами полиморфизмов генов-кандидатов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ). Неоднородность данных в различных популяцион-

ных исследованиях, связанная с вариабельностью генов вследствие генетических мутаций, имеет несомненное клиническое значение и становится в последние годы предметом пристального изучения.

**Цель исследования** — анализ распространенности полиморфизма гена ангиопревращающего фермента ACEAluI/D (rs4646994) у больных с ХОБЛ.

#### Материал и методы

Обследованы пациенты с ХОБЛ, госпитализированные в отделение регионального пульмонологического центра Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Включены в исследование 355 человек, из них 70 практически здоровых лиц и 285 больных с верифицированным диагнозом ХОБЛ (GOLD 2–4). Средний возраст среди больных ХОБЛ достигал  $67,12 \pm 1,8$  лет. В группе ХОБЛ гендерное соотношение определялось преобладанием мужчин, по сравнению с женщинами (73,7 против 26,32%). Индекс курения составил  $45,5 \pm 3,5$  пачка/лет. Контрольная группа была сопоставима с основной группой по возрасту, полу, массе тела, не имела наследственной предрасположенности и клинических проявлений кардиореспираторной патологии.

Критерии диагноза ХОБЛ соответствовали национальным рекомендациям «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2023) и международным рекомендациям Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (GOLD, 2023). Спирометрическая характеристика тяжести ХОБЛ оценивалась на аппарате Спироанализатор-ДИАМАНТ (г. Санкт-Петербург) в покое, а также после проведения бронходилатационного теста с беродуалом. Диагноз АГ с определением стадии и сердечно-сосудистого риска интерпретировался в соответствии с рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2022). Проведен биохимический и инструментальный скрининг с использованием неинвазивных методов исследования: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография, ультразвуковое доплеровское исследование артерий брахиоцефального ствола. Все участники исследования информированы о ходе исследования в соответствии с Хельсинской декларацией, было получено письменное согласие на участие.

Полиморфизм гена АСЕ исследован аналитически полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на «SNP-экспресс» системах НПО «Литех». Геномная ДНК выделена реагентами набора «ДНК-экспресс-кровь» НПО «Литех». В режиме реального времени оценивалась амплификация локусов гена с характеристиками полиморфных аллелей на амплификаторе Терцик «ДНК-Технология» (Россия).





Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — мультифакториальное персистирующее воспалительное заболевание, являющееся распространенной причиной смерти в развитых странах. Заболевание приобретает черты проблемы мирового масштаба со снижением трудоспособности пациентов, а также связано с ожидаемым ростом заболеваемости и смертности к 2030 г. [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), ХОБЛ регистрируется у 2,4 млн человек, однако распространенность заболевания, по заключению Российского респираторного общества, гораздо выше — до 11 млн в связи с низкой обращаемостью и недостаточной диагностикой [2]. ХОБЛ в структуре заболеваемости в России по данным Росстата составляет 14,1% [3].

В РФ отмечен ежегодный рост заболеваемости ХОБЛ, ассоциированный с коморбидными состояниями, в большей степени кардиоваскулярного генеза. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее часто встречающейся патологией, усугубляющей прогноз при ХОБЛ и приводящей к росту госпитализаций, а также фатальным осложнениям. Распространенность АГ при ХОБЛ, по данным различных авторов, регистрируется частотой до 76,3% случаев, превышая уровень АГ в общей популяции [4]. В РФ по данным эпидемиологических популяционных исследований цифры АГ в среднем составляет 34,3%, во всем мире, по сведениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. цифры АГ достигали 33,1%, а в РФ — 44,3% среди лиц обоего пола [5]. Сложности ранней диагностики коморбидной патологии связаны с усугублением тяжести и течения основного респираторного заболевания, табакокурением, влиянием внешне-средовых и других факторов риска. Объединение общих звеньев развития коморбидных кардиоваскулярных осложнений (КВО) при ХОБЛ связано с формированием кардиореспираторного континуума [6].

Механизмы формирования АГ при ХОБЛ остаются недостаточно исследованными. Обсуждаются роль симпатoadrenalовой системы, эффекты агентов, обладающих вазопрессорным действием, потенцирование эндотелиальной дисфункции (ЭД), поражение почек. Реализация механизма КВО неразрывно связана с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [7]. Выбор диагностической тактики в отношении коморбидных состояний в современных реалиях обусловлен поиском генетических полиморфных маркеров, в том числе и РААС. Представляет интерес изучение регуляторных пусковых факторов АГ, ассоциированных с генетически заложными дефектами полиморфизмов генов-кандидатов ангиотензинпревращающего фермента (ACE). Неоднородность данных в различных популяционных исследованиях, связанная с вариабельностью генов вследствие генетических мутаций, имеет несомненное клиническое значение и становится в последние годы предметом пристального изучения.

**Цель исследования** — анализ распространенности полиморфизма гена ангиопревращающего фермента ACEAluI/D (rs4646994) у больных с ХОБЛ.

#### Материал и методы

Обследованы пациенты с ХОБЛ, госпитализированные в отделение регионального пульмонологического центра Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Включены в исследова-

ние 355 человек, из них 70 практически здоровых лиц и 285 больных с верифицированным диагнозом ХОБЛ (GOLD 2–4). Средний возраст среди больных ХОБЛ достигал  $67,12 \pm 1,8$  лет. В группе ХОБЛ гендерное соотношение определялось преобладанием мужчин, по сравнению с женщинами (73,7 против 26,32%). Индекс курения составил  $45,5 \pm 3,5$  пачка/лет. Контрольная группа была сопоставима с основной группой по возрасту, полу, массе тела, не имела наследственной предрасположенности и клинических проявлений кардиореспираторной патологии.

Критерии диагноза ХОБЛ соответствовали национальным рекомендациям «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2023) и международным рекомендациям Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (GOLD, 2023). Спирометрическая характеристика тяжести ХОБЛ оценивалась на аппарате Spiroанализатор-ДИАМАНТ (г. Санкт-Петербург) в покое, а также после проведения бронходилатационного теста с беродуалом. Диагноз АГ с определением стадии и сердечно-сосудистого риска интерпретировался в соответствии с рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2022). Проведен биохимический и инструментальный скрининг с использованием неинвазивных методов исследования: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография, ультразвуковое доплеровское исследование артерий брахиоцефального ствола. Все участники исследования информированы о ходе исследования в соответствии с Хельсинской декларацией, было получено письменное согласие на участие.

Полиморфизм гена ACE исследован аналитически полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на «SNP-экспресс» системах НПО «Литех». Геномная ДНК выделена реагентами набора «ДНК-экспресс-кровь» НПО «Литех». В режиме реального времени оценивалась амплификация локусов гена с характеристикой полиморфных аллелей на амплификаторе Терцик «ДНК-Технология» (Россия).

Статистический анализ полученных данных проводили в компьютерных программах Microsoft Excel, SPSS Statistics 26 для Windows, SPSS Inc. (США). Частота аллельного распределения генотипов оценивалась в соответствии с равновесием Харди — Вайнберга. Рассчитывались отношение шансов (OR) и доверительный интервал с оценкой относительного риска по стандартизированным формулам. Достоверность различий статистически значимыми определены при значениях  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование установило распределение частот и наличие ассоциаций мутаций гена ACEAluI/D (rs4646994) у пациентов ХОБЛ и практически здоровых человек в группе контроля (табл. 1).

Частота встречаемости D/D-генотипа у пациентов с ХОБЛ составила 46,2%, что свидетельствовало о достоверном превышении девиантного патологического D/D-генотипа, в сравнении с группой практически здоровых индивидуумов 8,8% ( $\chi^2 = 16,51$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,0002$ ). Кроме того, сравнительное исследование распределения аллельного полиморфизма AluI/D (rs4646994) гена ACE выявило наличие гомозиготного I/I-генотипа у 30,4% больных ХОБЛ и гетерозиготного I/D-генотипа — в 23,4% случаев. Результаты генотипирования у практически здоровых лиц зафиксировали преобладание

инсерционного гомозиготного I/I -генотипа в 47,1% ( $\chi^2 = 3,55$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,06$ ).

Анализ данных по частоте встречаемости аллелей полиморфизма AluI/D (rs4646994) гена ACE контрольной группы показал, что в группе пациентов с ХОБЛ уровень функционально значимого аллеля I гораздо ниже, по сравнению со здоровыми (42,1 против 69,1%). Число носителей мутантного аллеля D достоверно было высоким в группе ХОБЛ — 57,9%. Аллельное распределение отличалось от равновесия Харди — Вайнберга ( $\chi^2=16,63$ ,  $df=2$ ,  $p=0,0002$ ).

Значимые различия в снижении протекторного инсерционного аллеля I и высокий уровень мутантного делеционного аллеля D у пациентов с ХОБЛ можно рассматривать как высокий уровень риска развития КВО, связанный с преимущественным носительством девиантного патологического D/D-генотипа.

Коэффициент отношения шансов, связанный с генетической программой реализации сердечно-сосудистого риска, в нашем исследовании у пациентов ХОБЛ с делеционным вариантом D/D гена ACE составил OR 8,87, 95% ДИ 2,61–30,13.

**Таблица 1. Распределение генотипов полиморфизма гена ACEAluI/D (rs4646994) в исследуемых группах**  
Table 1. Distribution of genotypes of the ACEAluI/D gene polymorphism (rs4646994) in the study groups

Полиморфизм гена ACE	Генотипы	Группа больных ХОБЛ n = 285, n (%)	Контроль n = 70, n (%)	OR	95 CI
AluI/D (rs4646994)	I/I	52 (30,4)	16 (47,1)	0,49	0,23–1,04
	I/D	40 (23,4)	15 (44,1)	0,39	0,18–0,83
	D/D	79 (46,2)	3 (8,8)	8,87	2,61–30,13

**Таблица 2. Распределение аллелей полиморфизма гена ACEAluI/D (rs4646994) в исследуемых группах**  
Table 2. Distribution of alleles of the ACEAluI/D (rs4646994) polymorphism gene in the study groups

Полиморфизм гена ACE	Аллели	Группа больных ХОБЛ n = 285, n (%)	Контроль n = 70, n (%)	OR	95 CI
AluI/D (rs4646994)	Аллель I	144 (42,1)	47 (69,1)	0.32	0.19–0.57
	Аллель D	198 (57,9)	21 (30,9)	3.08	1.76–5.37

Значение РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при ХОБЛ изучено недостаточно. Известно участие РААС в регуляции артериального давления у человека. Увеличение активности ACE в период обострения ХОБЛ играет ключевую роль в неблагоприятном прогнозе КВО. Ангиотензиноген под действием ренина трансформируется в ангиотензин I, который под действием ACE превращается в активный пептид ангиотензин II (АТII), обладающего мощным вазоконстрикторным, пролиферативным и провоспалительным действием [7]. Развитие АГ связывают с генами РААС, «отвечающими» за сосудистый тонус, водно-солевой гомеостаз и стимулирующую пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и миокарда [8]. Полиморфизмы ACE и ангиотензиногена играют ключевую роль в формировании АГ и ее осложнений.

Локус 17q 22–q 24 17 хромосомы человека сопряжен с локализацией гена ACE. Описаны варианты insertion (I) и deletion (D) Alu-последовательности полиморфизма гена ACE в 16 интроне. Делеционный вариант Alu-повтора ассоциирован с увеличением экспрессии гена ACE и активацией ACE в легочной ткани, индуцированной мокротой и в сыворотке крови, а также с повышением тонуса артерий. Частота встречаемости варианта D в ев-

ропейских популяциях составляет 45–55%. Гомозиготные по аллелю D (генотип D/D) лица имеют уровень ACE, повышенный в 2 раза, по сравнению с I/I генотипом, и среднее значение у гетерозигот [9]. Наличие «делеционного» варианта D/D гена ACE, ассоциированного с повышенной продукцией АПФ, является фактором риска АГ и ИБС [7, 10]. Показана связь аллеля D полиморфизма ACE с системной дисфункцией эндотелия при ХОБЛ [9]. В европейской популяции описана ассоциация генотипа I/D гена ACE с легочной гипертензией у больных ХОБЛ [11, 12]. Кроме того, в турецкой популяции указана при развитии легочной гипертензии, а также гипертрофии правого желудочка взаимосвязь с I/D полиморфизмом гена ACE при ХОБЛ [13].

#### Выводы

Персонализированный диагностический подход позволяет выявить предикторы сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ. Доминирующее значение в реализации сердечно-сосудистых механизмов морбидности при ХОБЛ может быть связано с участием генетических факторов, в частности некоторых генов-кандидатов РААС, в том числе полиморфизмом I/Drs4646994 гена ACE.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023. — URL: <https://goldcopd.org/>
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. COPD*. — 2014. — Vol. 12. — P. 963–974.
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 г. // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32, № 4. — С. 507–516.
4. Almagro P., Cabrera F.J., Diez J. et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study // *Chest*. 2012.— Vol. 142 (5). — P. 1126–1133.
5. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // *Системные гипертензии*. — 2020. — Т. 17, № 3. — С. 7–34.
6. Trinklmann F., Saur J., Borggreffe M., Akin I. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — current considerations for clinical practice // *J Clin Med*. — 2019. — Vol. 8 (1). — P. 69.
7. Ribichini F., Pugno F., Ferrero V. et al. Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in human coronary atherosclerotic plaques // *JACC*. — 2006. — Vol. 47. — P. 1143–1149.
8. Гогин Е.Е. Клинические аспекты генетических расстройств при артериальной гипертензии. В кн. Б.И. Шулушко, Артериальная гипертензия. 2000. — СПб., РЕНКОР, 2001. — С. 109–125.
9. Kuzubova N.A., Chukhlovina A.B., Morozova E.B., Totolian Areg A., Titova O.N. Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD // *Respir. Med.* — 2013. — Vol. 107. — P. 1217 – 1221.
10. Paternoster L., Martinez-Gonzalez N., Charleton R., et al. Genetic effects on carotid intima-media thickness systematic assessment and meta-analyses of candidate gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects // *Circ. Cardiovasc. Genet.* — 2010. — Vol. 3. — P. 15–21.
11. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., van Duijn C.M., Witteman J.C. ACE polymorphisms // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1123–1133.
12. Tkacova R., Joppa P., Stancak B. et al. The link between angiotensin-converting enzyme genotype and pulmonary artery pressure in patients with COPD // *Wiener klinische Wochenschrift*. — 2005. — Vol. 117 (5–6). — P. 210–214.
13. Ayada C., Toru U., Genç O. et al. Evaluation of whether the ACE gene I/D polymorphism constitutes a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population // *Genet. Mol. Res.* — 2014. — Vol. 13 (4). — P. 10427–10433.

УДК 578.834.1

**Х.М. ЭМИРОВА<sup>1,2</sup>, О.М. ОРЛОВА<sup>1,2</sup>, В.К. ВАХИТОВ<sup>3</sup>, Е.М. ЧИЧУГА<sup>4</sup>, О.В. ЗАЙЦЕВА<sup>1</sup>,  
А.Л. МУЗУРОВ<sup>5</sup>, Т.П. МАКАРОВА<sup>3</sup>, П.В. АВДОНИН<sup>6</sup>, П.П. АВДОНИН<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Российский университет медицины МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup>Детская городская клиническая больница Св. Владимира ДЗМ, г. Москва

<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>4</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, г. Воронеж

<sup>5</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва

<sup>6</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва

## Предикторы неблагоприятного прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей

### Контактная информация:

**Эмирова Хадижа Маратовна** — к.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии, врач-нефролог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа

**Адрес:** 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, **тел.:** +7-926-605-15-31, **e-mail:** kh.emirova@outlook.com

*Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — ультраредкое заболевание, в основе которого лежит развитие комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии, имеющей неблагоприятный прогноз при ее естественном течении.*

**Цель исследования** — определить предикторы неблагоприятного прогноза аГУС у детей.

**Материал и методы.** Обследованы 70 пациентов (2,5 месяца — 16 лет) в дебюте аГУС и 54 — в катамнезе (1–6 лет). Всем детям в остром периоде определена активность металлопротеиназы ADAMTS13 методом FRET. Проанализированы особенности течения и исходы заболевания.

**Результаты.** У 62,9% детей определялось снижение активности ADAMTS13. Дефицит ADAMTS13 ( $57,2 \pm 15,6\%$ ) ассоциирован с длительной тромбоцитопенией ( $p = 0,03$ ), развитием анурического ОПП ( $p = 0,0005$ ), повышением риска развития анурии (OR 8,4; 95% ДИ 2,2–32,1) с потребностью в диализе (OR 5,25; 95% ДИ 1,77–15,57). В группе катамнеза в 61,1% случаев выявлена ХБП, в 53,7% — определялась протеинурия, в 38,9% — артериальная гипертензия. Развитие ХБП напрямую коррелировало с поражением ЦНС ( $r_{pb} = 0,32$ ,  $p = 0,02$ ), длительностью анурии ( $R = 0,74$ ,  $p = 0,001$ ), тромбоцитопении ( $R = 0,5$ ,  $p = 0,0009$ ), продолжительностью диализа ( $R = 0,45$ ,  $p = 0,008$ ) и поздним стартом комплемент-блокирующей терапии экулизумабом ( $r_{pb} = 0,54$ ,  $p = 0,0004$ ). ХБП С2–С5 в отдаленном катамнезе (3–6 лет) развилась у детей, имевших в дебюте аГУС тромбоцитопению  $> 10$  суток ( $p = 0,0005$ ), анурию  $> 7$  суток ( $p = 0,03$ ) и потребность в диализе  $> 10$  суток ( $p = 0,02$ ).

**Выводы.** Дефицит активности ADAMTS13 ассоциирован с более тяжелым течением острого эпизода аГУС, но не влияет на отдаленный прогноз. Риск развития ХБП ассоциирован с тяжестью острого периода аГУС. Для улучшения прогноза почечной и общей выживаемости пациентов с аГУС необходимо проведение долгосрочного мониторинга состояния и превентивных мероприятий, направленных на обеспечение длительной ремиссии.

**Ключевые слова:** дети, атипичный гемолитико-уремический синдром, металлопротеиназа ADAMTS13, прогноз.

(Для цитирования: Эмирова Х.М., Орлова О.М., Вахитов В.К., Чичуга Е.М., Зайцева О.В., Музуров А.Л., Макарова Т.П., Авдонин П.В., Авдонин П.П. Предикторы неблагоприятного прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 64–71)



DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-64-71

**KH.M. EMIROVA<sup>1,2</sup>, O.M. ORLOVA<sup>1,2</sup>, V.K. VAKHITOV<sup>3</sup>, E.M. CHICHUGA<sup>4</sup>, O.V. ZAITSEVA<sup>1</sup>,  
A.L. MUZUROV<sup>5</sup>, T.P. MAKAROVA<sup>3</sup>, P.V. AVDONIN<sup>6</sup>, P.P. AVDONIN<sup>6</sup>**<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow<sup>2</sup>St. Vladimir Children's Clinical Hospital, Moscow<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>4</sup>Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh<sup>5</sup>Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow<sup>6</sup>Koltzov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

## Predictors of unfavorable prognosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in children

### Contact details:

**Emirova Kh.M.** — PhD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics, nephrologist**Address:** 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, Russian Federation, 107014, **tel.:** +7-926-605-15-31, **e-mail:** kh.emirova@outlook.com

*Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease based on the development of complement-mediated thrombotic microangiopathy, which has an unfavorable prognosis in its natural course.*

**The purpose** — to determine predictors of unfavorable prognosis of aHUS in children.

**Material and methods.** 70 patients (aged 2.5 months — 16 years) were examined at the debut of aHUS and 54 in the catamnesis (1–6 years). The activity of metalloproteinase ADAMTS13 was determined in all children in the acute period by the FRET method. The peculiarities of the course and outcomes of the disease were analyzed.

**Results.** 62.9% of children had decreased ADAMTS13 activity. ADAMTS13 deficiency (57.2 vs 15.6%) was associated with prolonged thrombocytopenia ( $p = 0.03$ ), development of anuric acute kidney injury ( $p = 0.0005$ ), increased risk of anuria (OR 8.4; 95% CI 2.2–32.1) with the need for dialysis (OR 5.25; 95% CI 1.77–15.57). In the catamnesis group, 61.1% of cases had CKD, 53.7% had proteinuria, and 38.9% had arterial hypertension. The development of CKD directly correlated with CNS damage ( $r_{pb} = 0.32$ ,  $p = 0.02$ ), duration of anuria ( $R = 0.74$ ,  $p = 0.001$ ), thrombocytopenia ( $R = 0.5$ ,  $p = 0.0009$ ), duration of dialysis ( $R = 0.45$ ,  $p = 0.008$ ) and late start of complement-blocking therapy with eculizumab ( $r_{pb} = 0.54$ ,  $p = 0.0004$ ). CKD C2-C5 in the distant catamnesis (3–6 years) developed in children who had thrombocytopenia > 10 days at the debut of aHUS ( $p = 0.0005$ ), anuria > 7 days ( $p = 0.03$ ) and needed dialysis > 10 days ( $p = 0.02$ ).

**Conclusion.** ADAMTS13 activity deficiency is associated with a more severe course of acute aHUS episode, but does not affect the long-term prognosis. The risk of developing CKD is associated with the severity of acute aHUS. To improve the prognosis of renal and overall survival of patients with aHUS, long-term monitoring of the condition and preventive measures aimed at ensuring long-term remission are necessary.

**Key words:** children, atypical hemolytic-uremic syndrome, ADAMTS13 metalloproteinase, prognosis.

(For citation: Emirova Kh.M., Orlova O.M., Vakhitov V.K., Chichuga E.M., Zaitseva O.V., Muzurov A.L., Makarova T.P., Avdonin P.V., Avdonin P.P. Predictors of unfavorable prognosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in children. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 64-71)



Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является ультраредким генетически детерминированным жизнеугрожающим заболеванием, связанным с гиперактивацией альтернативного пути комплемента, приводящей к эндотелиальной дисфункции с развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) [1–4]. Для реализации генетической предрасположенности необходимо воздействие триггеров, таких как инфекции, травма, вакцинация, хирургическое вмешательство и т. д. [5–7]. Для аГУС, как и для любой формы ТМА, характерна триада признаков: Кумбс-негативная микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения, органная дисфункция в виде острого повреждения почек (ОПП) с возможным вовлечением других органов и систем [4].

Немаловажная роль в развитии микротромбообразования отводится изменению активности металлопротеиназы ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13), которая регулирует функциональную активность важнейшего маркера повреждения эндотелия — фактора фон Виллебранда (vWF), ограничивая рост тромбов в микроциркуляции [8–13]. Поэтому практический интерес представляет изучение активности ADAMTS13 у пациентов с аГУС как возможного нового предиктора неблагоприятного прогноза и исхода.

Проведенные ранее исследования, посвященные выявлению предикторов неблагоприятного прогноза, касались исключительно инфекционно-обусловленной формы ТМА — ГУС, ассоциированного с шига-токсин продуцирующими штаммами энтерогеморрагической *Escherichia coli* (STEC-ГУС). Известными факторами, влияющими на исход STEC-ГУС являются возраст < 3 лет, отсутствие гемоколита в продроме, высокий лейкоцитоз (> 20 × 10<sup>9</sup>/л), анурия > 7–14 дней, развитие кортикального некроза, длительность ЗПТ > 10 суток, сохраняющаяся протеинурия после разрешения заболевания [14, 15].

При естественном течении аГУС прогноз для жизни и «почечной» выживаемости считается крайне неблагоприятным. До 80% пациентов с аГУС умирают, нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ) или формируют хроническую болезнь почек (ХБП) в течение года после установления диагноза [4, 14, 16, 17]. Появление и внедрение антикомплементарной терапии (экулизумаб) позволило кардинально изменить прогноз этих пациентов с фатального до полного восстановления утраченной в остром периоде функции органов и систем [18–20]. Тем не менее на сегодняшний день остается ряд пациентов диализзависимых, несмотря на проводимую патогенетическую терапию. Это обусловлено, главным образом, сложностью диагностики аГУС, особенно при наличии диарейного продрома, необходимостью дифференцировать его с другими формами ТМА, и, соответственно, с более отсроченным периодом начала терапии экулизумабом [20]. Кроме того, объективная прогностическая оценка аГУС затруднена, так как опыт ведения пациентов, схемы лечения, сроки наблюдения различаются в странах. Считается, что генетический профиль пациента напрямую связан с фенотипом пациента и риском рецидивирования аГУС [21].

Таким образом, в настоящий момент особую значимость приобретает поиск новых предикторов тяжелого течения острого периода аГУС и неблаго-

приятного прогноза в отдаленном периоде, что и послужило целью исследования.

**Цель исследования** — определить предикторы неблагоприятного прогноза аГУС у детей.

#### Материал и методы

Для реализации поставленной цели с 02.2012 по 05.2019 было выполнено одноцентровое проспективное, открытое, сравнительное, нерандомизированное исследование с ретроспективным анализом историй болезни, одобренное межвузовским комитетом по этике. Критериями включения явились: возраст от 0 месяцев до 18 лет, диагноз аГУС в периоде дебюта / рецидива. Катамнестическое обследование для оценки исходов проводилось вне активности ТМА.

В остром эпизоде аГУС обследовано 70 детей в возрасте от 2,5 месяцев до 16,3 лет (Me 4,3 лет [1,2; 6,6]). Гендерных различий не было выявлено (мальчиков — 34, девочек — 36). В 25 (35,7%) случаях пусковым фактором развития аГУС послужило острое респираторное заболевание (ОРЗ), в 45 (64,3%) — острая кишечная инфекция (ОКИ).

В катамнезе аГУС наблюдались 54 ребенка: через 1 год от дебюта заболевания обследовано 9 (16,7%) детей, через 2 года — 11 (20,4%) и 3–6 лет — 34 (62,9%) пациента. Следует отметить, что ни в одном случае не было проведено непрерывное наблюдение в различные сроки катамнеза.

Диагноз аГУС не вызывал сомнений при развитии Кумбс-негативной МАГА, тромбоцитопении, ОПП в исходе ОРЗ. При реализации ТМА на фоне диарейного продрома диагноз устанавливался при повторном потреблении тромбоцитов, сохраняющемся ОПП и присоединении внепочечных проявлений, в том числе при разрешающемся повреждении почек.

Всем пациентам проводилось исследование активности металлопротеиназы ADAMTS13 методом FRET (fluorescence resonance energy transfer) по гидролизу флуоресцентного субстрата FRET-S-VWF73 (Peptide Institute, Inc., Japan), для чего производился забор 3 мл венозной крови в пробирку с цитратом для получения плазмы. Референсный предел активности ADAMTS13 составил 80–122%.

Статистическая обработка данных проводилась посредством программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Учитывая распределение количественных признаков, отличное от нормального, рассчитывали медиану (Me) с интерквартильным размахом (IQR [25; 75]) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна — Уитни). Для оценки статистической значимости качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для определения предикторов развития неблагоприятных исходов аГУС рассчитывалось отношение шансов (OR — oddratio) и 95% доверительный интервал (ДИ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Для выявления корреляционных связей между переменными, одна из которых измерена в дихотомической шкале, вторая — в шкале интервалов / отношений, применялся точечный бисериальный коэффициент корреляции Пирсона —  $r_{pb}$ . Различия между переменными считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Результаты и обсуждение

У всех детей в остром периоде аГУС диагностирована ТМА в виде Кумбс-негативного микроангиопатического гемолиза (Hb Me 63,5 г/л [55,0; 71,3], ЛДГ (Me 3161,0 Ед/л [1974,3; 4337,8]), тромбоцитопении (Me 43,0 × 10<sup>9</sup>/л [25,0; 69,8]), ОПП в виде повышения мочевины (Me 35,7 ммоль/л [27,6; 43,9]) и креатинина (Me 382,0 мкмоль/л [272,0; 512,0]). Снижение активности ADAMTS13 (Me 73,0% [57,0; 90,3]) диагностировано у 44 (62,9%) пациентов, а СЗ — у 42 (79,2%) детей (Me 64 мг/дл [49; 76,5]). Неолигурическое ОПП развилось в 31,4% случаев, в ЗПТ нуждалось 48 (69%) детей. Геморрагический синдром и артериальная гипертензия были характерны для 74,3% пациентов. Органная дисфункция определяла тяжесть заболевания. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) развился в 85% случаев: дисфункцию 2 систем имели 30% детей, > 2 систем — 70%. Поражение ЖКТ было диагностировано у 77,1% пациентов, сердечно-сосудистой системы — у 38,6%, ЦНС — в 37,1% наблюдениях, легких — в 31,4%, органа зрения — в 17,1% и кожи у 1 пациента.

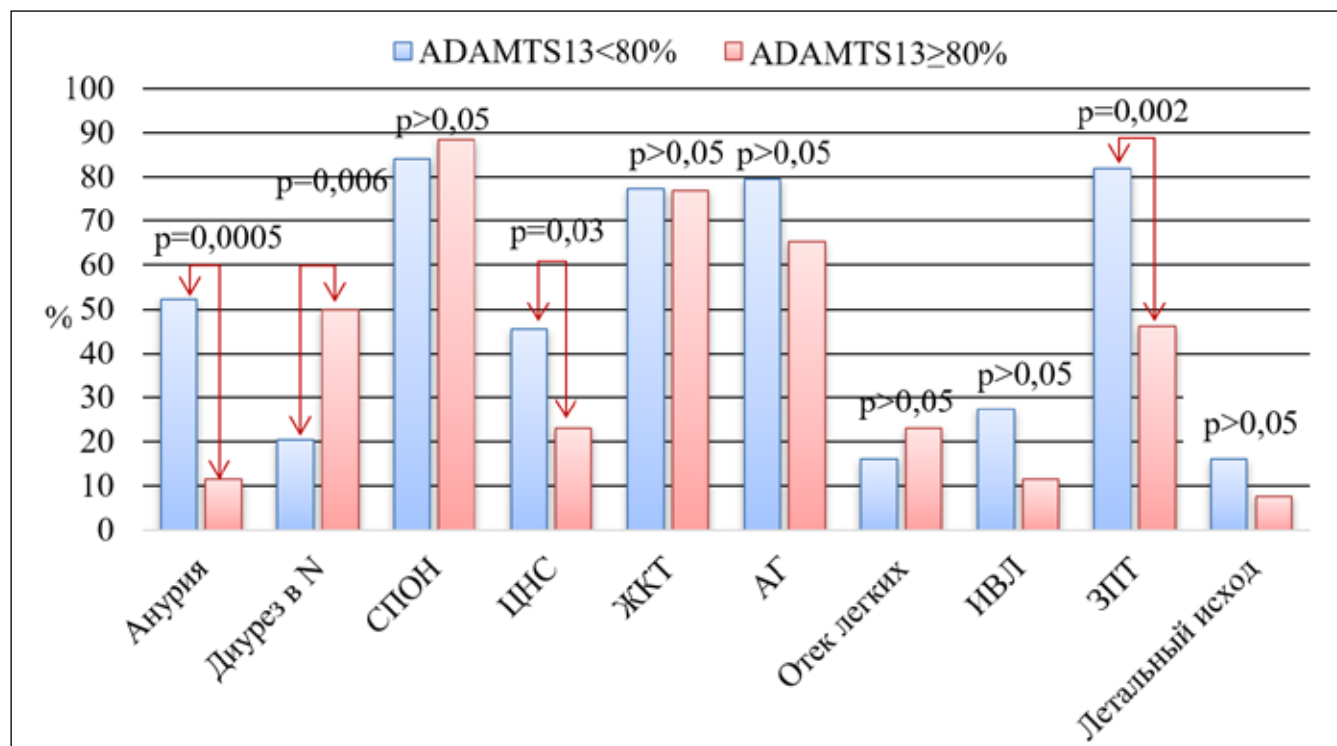
Установлено, что тяжесть состояния зависела от этиологии триггерного события. Так, для пациентов с ОКИ в продrome в 1,3 раза чаще развивалась анурия продолжительностью > 7 суток (80,0 vs 63,6%;  $p = 0,05$ ), в 1,5 раза чаще диагностировалась церебральная недостаточность (42,2 vs 28,0%;  $p > 0,05$ ), в 1,4 раза — патология ЖКТ (44,4 vs 32,2%;  $p > 0,05$ ) и в 1,8 раза — признаки отека легких (22,2 vs 12,0%;  $p > 0,05$ ). У пациентов с

ОПЗ в продrome, напротив, статистически незначимо чаще диагностировалась АГ (84,0 vs 68,9%;  $p > 0,05$ ), трансаминаит (62,5 vs 55,5%;  $p > 0,05$ ) и геморрагический синдром (72,0 vs 66,7%;  $p > 0,05$ ).

Для определения предикторов более тяжелого течения аГУС были выделены 2 группы пациентов, в зависимости от уровня активности ADAMTS13: в I вошли 44 (76,8%) ребенка с активностью металлопротеиназы ниже нормы (< 80%), в II — 26 (23,2%) детей с активностью фермента в пределах референсных значений (Me 61,0% [46,0; 71,0] vs Me 96,5% [87,5; 111,5];  $p = 0,0001$  соответственно).

При анализе клинических данных у детей I группы в 4,3 раза чаще развивалось анурическое ОПП (52,3 vs 11,5%;  $p = 0,0005$ ), причем у 78,3% пациентов длительность анурии составила > 7 суток, по сравнению с пациентами II группы ( $p = 0,002$ ) (рис. 1). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы между активностью фермента и продолжительностью анурии ( $R = -0,37$ ,  $p = 0,02$ ). При расчете отношения шансов снижение активности ADAMTS13 повышает риск развития анурии в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,2–32,1). В группе детей с активностью фермента  $\geq 80\%$  статистически значимо чаще развивалось неолигурическое ОПП (50,0 vs 20,4%;  $p = 0,006$ ).

Частота развития СПОН не различалась в группах, составив 84,1 vs 88,5% ( $p > 0,05$ ). Встречаемость геморрагического синдрома, артериальной гипертензии (АГ), поражений сердца и ЖКТ также не различалась в группах (80,0 vs 69,2%;  $p > 0,05$ ; 79,5 vs 65,4%;  $p > 0,05$ ; 43,2 vs 30,8%;  $p > 0,05$ ;



**Рисунок 1. Характеристика клинических проявлений аГУС в зависимости от активности ADAMTS13 ( $n = 70$ )**  
**Figure 1. Characteristics of aHUS clinical manifestations depending on ADAMTS13 activity ( $n = 70$ )**

Примечание:  $p$  — уровень статистической значимости различий; СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ЦНС — центральная нервная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АГ — артериальная гипертензия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЗПТ — заместительная почечная терапия.

Note:  $p$  — statistical significance of differences; СПОН — multiorgan failure syndrome, ЦНС — central nervous system; ЖКТ — gastrointestinal tract; АГ — arterial hypertension; ИВЛ — artificial ventilation; ЗПТ — renal replacement therapy.

77,3 и 76,9%;  $p > 0,05$  соответственно). Церебральная недостаточность в 2 раза чаще диагностировалась у пациентов с дефицитом ADAMTS13 (45,5 vs 23,1%;  $p = 0,03$ ), также как и частота летальных исходов (15,9 vs 7,7%;  $p > 0,05$ ).

При оценке лабораторных показателей степень выраженности анемии, тромбоцитопении, азотемии, гипербилирубинемии, повышения РФМК и D-димеров не различались в группах (табл. 1.). Продолжительность потребления тромбоцитов у детей I группы была статистически значимо выше (Me 27,0 [12,0; 40,0] vs Me 17,0 [6,5; 27,0];  $p = 0,03$ ), так же как уровень ЛДГ (Me 3710,5 [1932,8; 4597] vs Me 2245,0 [1588,5; 4081,0];  $p = 0,02$ ). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы между активностью ADAMTS13 и длительностью тромбоцитопении ( $R = -0,35$ ,  $p = 0,016$ ).

Повышение АЛТ  $> 2$  норм было характерным для детей I группы ( $p = 0,04$ ), а в II группе — повышение АСТ  $> 2$  норм ( $p = 0,006$ ). Выявлена обратная корреляция средней силы между активностью ADAMTS13 и значениями АЛТ ( $R = -0,31$ ,  $p = 0,02$ ). У подавляющего числа пациентов с аГУС, независимо от активности ADAMTS13, определялось снижение С3-комплемента (81,8 vs 75,0%;  $p > 0,05$ ), что подтверждает комплемент-опосредованную природу заболевания.

Увеличение уровня РФМК обусловлено не только расширением / расслоением пула фибриногена, но и ухудшением нормальной полимеризации фибрин-мономеров. Многократное повышение D-димеров свидетельствует об активации внутрисосудистой гиперкоагуляции и фибринолиза. Полученные данные подтверждают сведения о том, что процесс

**Таблица 1. Лабораторные показатели у детей с аГУС, в зависимости от активности ADAMTS13, (n = 70)**  
**Table. 1. Laboratory indicators in children with aHUS depending on ADAMTS13 activity (n = 70)**

Показатель	I группа Me [25; 75]	II группа Me [25; 75]	p
Гемоглобин, г/л	63,5 [54,8; 70,3]	62,0 [54,5; 74,0]	0,78
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	36,0 [21,3; 69,5]	51,0 [32,3; 73,5]	0,24
Длительность тромбоцитопении, сут	27,0 [12,0; 40,0]	17,0 [6,5; 27,0]	0,03
• < 10 суток	21,4%	35,0%	0,24
• > 10 суток	78,6%	65,0%	0,24
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,2 [5,2; 12,3]	11,3 [7,6; 16,7]	0,13
Креатинин, мкмоль/л	399,3 [326,3; 530,5]	315,0 [202,5; 497,4]	0,05
Мочевина, ммоль/л	37,2 [27,6; 47]	34,1 [26,3; 42,0]	0,37
ЛДГ, Ед/л	3710,5 [1932,8; 4597]	2245,0 [1588,5; 4081]	0,02
С3, мг/дл	70,0 [52,5; 79,5]	65,0 [44,0; 79,5]	0,29
АЛТ, Ед/л	74,3 [35,3; 189,3]	42,0 [29,0; 79,0]	0,06
• < 2N	62,9%	86,4%	0,04
• > 2N	37,1%	13,6%	0,04
АСТ, Ед/л	121,0 [65,7; 221,7]	127,7 [68,6; 215,7]	0,84
• < 2N	60,0%	22,7%	0,006
• > 2N	40,0%	77,3%	0,006
Общий билирубин, мкмоль/л	25,7 [12,9; 40,6]	41,9 [23,9; 58,4]	0,06
СРБ, мг/л	10,7 [1,64; 18,4]	5,1 [0,2; 27,7]	0,58
D-димеры, нг/мл	1600,0 [993,0; 3918,5]	2044,0 [760,0; 3262,5]	0,79
РФМК, мг%	8,5 [6,5; 14,0]	8,3 [6,6; 9,0]	0,61
Фибриноген, г/л	3,1 [2,7; 4,2]	3,0 [2,5; 3,4]	0,27

Примечание: n — число пациентов, M — среднее арифметическое значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение, Me [25; 75] — медиана и интерквартильный размах, p — уровень статистической значимости различий, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Note: n — number of patients, M — arithmetic mean,  $\sigma$  — standard deviation, Me [25; 75] — median and interquartile range, p — statistical significance of differences, ЛДГ — lactate dehydrogenase, АСТ — aspartate aminotransferase, АЛТ — alanine aminotransferase, СРБ — C-reactive protein, РФМК — soluble fibrin-monomer complexes.



генерации микрососудистых тромбов при ТМА происходит при участии системы гемостаза.

В качестве стартового метода лечения аГУС практически всем детям, участвующим в исследовании, в период острого эпизода проводилась плазмотерапия (93,2 vs 100%;  $p > 0,05$ ). Патогенетическая терапия с применением рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела (экулизумаб) применялась с одинаковой частотой в группах (79,5 vs 76,9%;  $p > 0,05$ ). В 2,4 раза чаще пациенты I группы нуждались в респираторной поддержке с применением ИВЛ из-за развития острого респираторного дистресс-синдрома и судорог (27,3 vs 11,5%;  $p > 0,05$ ), а дети II группы — в 1,7 раз чаще в кардиотропной поддержке (15,9 vs 26,9%;  $p > 0,05$ ). (рис. 1). Развитие диализзависимого ОПП в группах статистически значимо различалось (81,8 vs 46,1%;  $p = 0,002$ ) (рис. 1). При снижении активности металлопротеазы  $< 80\%$  (I группа) риск необходимости проведения ЗПТ повышается в 5,3 раза (OR 5,25; 95% ДИ 1,77–15,57). Принимая во внимание, что длительность анурии в I группе чаще была  $> 7$  суток, соответственно, продолжительность ЗПТ в 2,7 раз была выше в этой группе детей (Me 15 суток [5,5; 32,5] vs 4 суток [2,75; 17,8];  $p = 0,0005$ ). При проведении корреляционного анализа выявлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы между активностью ADAMTS13 с длительностью диализа ( $R = -0,34$ ,  $p = 0,004$ ) и потребностью в ЗПТ ( $r_{pb} = -0,3$ ,  $p = 0,01$ ).

Таким образом, дефицит активности ADAMTS13 у пациентов с аГУС ассоциирован с тяжелым течением заболевания, характеризующимся развитием анурического ОПП, более продолжительной анурии и тромбоцитопенией, поражением ЦНС, а также с высокой потребностью в ЗПТ.

Снижение активности ADAMTS13 может свидетельствовать о его потреблении в условиях эндотелиальной дисфункции и повышения концентрации ультрадлинных мультимеров фактора фон Виллебранда (vWF). [22]. При аГУС фенестрированный клубочковый эндотелий почек первым подвергается атаке комплемента. В ряде исследований выявлена связь фактора комплемента H (CFH) с ADAMTS13 и vWF, который проявляет свойства ингибиторного регулятора комплемента. В эксперименте продемонстрирована агрегация и активация C3 и C5 компонентов комплемента на ультрадлинных мультимерах vWF, секретируемых и закрепленных на эндотелиальных клетках [23, 24]. В условиях микротромбообразования и при снижении активности ADAMTS13 и CFH активация комплемента на ультрадлинных мультимерах vWF негативно воздействует на эндотелий [25–27]. Известно, что фенестрированный клубочковый эндотелий проявляет гетерогенную экспрессию vWF [28]. Экспериментально vWF защищает клетки от осаждения комплемента, поэтому клетки, экспрессирующие меньшее количество vWF, в большей степени подвержены повреждению в условиях гиперактивации комплемента [10].

Таким образом, при аГУС дисфункция эндотелия приводит к высвобождению ультрадлинных мультимеров vWF, что способствует адгезии тромбоцитов и осаждению комплемента. При адекватной активности ADAMTS13 ультрадлинных мультимеров vWF с продуктами комплемента подвергаются протеолизу, за счет чего поддерживается гомеостаз эндотелия. При гиперактивации комплемента вследствие

потребления ADAMTS13 нарушается протеолиз ультрадлинных мультимеров vWF и нивелируется эндотелиопротективный эффект vWF, что поддерживает процесс микротромбообразования [10]. Снижение активности ADAMTS13 может вносить вклад в формирование микроциркуляторных тромбов при аГУС [29].

Далее для определения предикторов неблагоприятного прогноза аГУС у детей было проведено катamnестическое обследование в различные сроки наблюдения. Так, среди пациентов, обследованных через 1 год от дебюта аГУС ( $n = 9$ ), только в 1 случае функция почек полностью восстановилась, в 88,9% ( $n = 8$ ) сформировалась ХБП С1–С3. В 44,4% наблюдений диагностирована АГ, 55,6% — сохранялась микроагематурия и в 33,3% — протеинурия.

При обследовании пациентов через 2 года от манифестации аГУС ( $n = 11$ ) полное восстановление функций почек определялось в 63,6% случаев, ХБП сформировалась в 36,4%. У 2 (18,8%) пациентов диагностирована АГ. В этой группе в 3 раза чаще выявлялась протеинурия, в сравнении с гематурией (27,3 vs 9,1% соответственно).

При обследовании через 3–6 лет ( $n = 34$ ) — в 38,2% ( $n = 13$ ) случаев функции почек восстановились, а ХБП сформировалась в 61,8%. В этой группе одинаково часто диагностировалась ХБП С1 (20,6%) и С2 (20,6%), реже (11,8%) — ХБП С4. В 3 (8,8%) наблюдениях развилась терминальная стадия почечной недостаточности. В этой группе АГ определялась в 44,1% случаев, протеинурия — в 67,6%.

При проведении корреляционного анализа среди пациентов с аГУС, обследованных в катamnестическом (n = 54), установлена сильная корреляционная взаимосвязь развития ХБП и длительности анурии в остром эпизоде заболевания ( $R = 0,74$ ,  $p = 0,001$ ), средней силы — с длительностью тромбоцитопении ( $R = 0,5$ ,  $p = 0,0009$ ), потребностью в ЗПТ и ее длительностью ( $r_{pb} = 0,30$ ,  $p = 0,03$  и  $R = 0,45$ ,  $p = 0,008$  соответственно), поражением ЦНС ( $r_{pb} = 0,32$ ,  $p = 0,02$ ), отеком легких ( $r_{pb} = 0,40$ ,  $p = 0,003$ ), а также поздним стартом терапии экулизумабом ( $r_{pb} = 0,54$ ,  $p = 0,0004$ ). Однако взаимосвязи уровня активности ADAMTS13 с формированием ХБП в катamnестическом при проведении статистического анализа не выявлено.

Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза аГУС в отдаленном катamnестическом (3–6 лет) проанализировано течение острого эпизода у 34 детей, имевших исход от полного восстановления функции почек до формирования ХБП. В I группу вошли 13 пациентов с сохранной функцией почек, в II — 7 с ХБП С1, в III — 14 детей с ХБП С2–С5. Активность ADAMTS13 статистически не различалась в группах. Микроангиопатический гемолиз имел место во всех наблюдениях, независимо от групповой принадлежности. Выраженность тромбоцитопении была одинаковой во всех группах, однако длительность тромбоцитопении была статистически значимо выше у пациентов с худшим прогнозом (Me 16,0 суток [7,0; 24,0] vs 10,0 суток [4,0; 16,5] vs 38,5 суток [27,5; 88,3];  $p_{1,2} > 0,05$ ,  $p_{2,3} = 0,01$ ,  $p_{1,3} = 0,0005$ ). Кроме того, в этой группе для всех пациентов продолжительность потребления тромбоцитов была  $> 10$  суток, в отличие от пациентов I и II групп (54,5 vs 50,0 vs 100%;  $p_{1,2} > 0,05$ ,  $p_{2,3} = 0,05$ ,  $p_{1,3} = 0,03$ ). Развитие анурической ОПП было характерным для половины пациентов



III группы, по сравнению с другими (15,4 vs 28,6 vs 50,0%;  $p_{1,2} = 0,43$ ,  $p_{2,3} = 0,32$ ,  $p_{1,3} = 0,06$ ). Также в этой группе в 85,7% случаев ОПП характеризовалось анурией > 7 суток ( $p = 0,03$ ). Групповых различий в выраженности протеинурии, частоте выявления гематурии и развития СПОН не установлено.

Артериальная гипертензия статистически незначимо чаще регистрировалась у пациентов с неблагоприятным исходом (ХБП С2–С5) (53,8 vs 71,4 vs 85,7%). Причем в этой группе чаще задокументировано использование иАПФ/БРА (15,4 vs 14,3 vs 42,9%) в период развития ОПП с целью коррекции АГ, что могло повлиять на почечный исход в дальнейшем.

Диализзависимая ОПП развилась только у 38,5% пациентов с аГУС с благоприятным прогнозом в исходе (I группа), а в группах с ХБП в анамнезе (II и III группы) — у преимущественного числа пациентов (71,4 и 85,7% соответственно). В наблюдениях, где полностью восстановились функции почек или сформировалась ХБП С1, продолжительность ЗПТ была минимальной, составив Me 4 суток [3; 5,5] vs Me 3 суток [2,5; 109,5] ( $p > 0,05$ ). Напротив, среди детей с исходом в ХБП С2–С5 длительность диализной поддержки была наибольшей, составив Me 37,5 суток [3; 536,3] ( $p_{1,2} > 0,05$ ,  $p_{2,3} > 0,05$ ,  $p_{1,3} = 0,03$ ).

Таким образом, предикторами отдаленного неблагоприятного «почечного» прогноза при аГУС являются: анурия > 7 суток, тромбоцитопения > 10 суток, поражение ЦНС, потребность в продолжительной ЗПТ (> 10 суток), поздняя инициация патогенетической терапии экулизумабом (более 2 недель).

Ограничением исследования следует признать небольшой размер выборки.

### Выводы

Дефицит активности ADAMTS13 является предиктором тяжести течения острого эпизода ТМА, но не влияет на отдаленный прогноз. Снижение активности фермента при аГУС ассоциируется с более тя-

желым течением заболевания — продолжительным потреблением тромбоцитов ( $p = 0,03$ ), повышением риска развития анурического ОПП в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,2–32,1) с потребностью в ЗПТ в 5,3 раза (OR 5,25; 95% ДИ 1,77–15,57). Предикторами развития ХБП при аГУС являются: анурия > 7 суток, тромбоцитопения > 10 суток, поражение ЦНС, потребность в ЗПТ > 10 суток в остром эпизоде аГУС, а также поздняя (через > 2 недель от дебюта) инициация комплемент-ингибирующей терапии (экулизумаб). Для улучшения прогноза почечной и общей выживаемости пациентов с аГУС необходимо проведение долгосрочного мониторинга состояния и превентивных мероприятий, направленных на обеспечение длительной ремиссии.

**Источник финансирования:** исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований № 0088-2024-0009.

**Эмирова Х.М.**

<https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

**Орлова О.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-5217-3753>

**Вахитов В.К.**

<https://orcid.org/0009-0000-0946-7879>

**Чичуга Е.М.**

<https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

**Зайцева О.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-2462-4072>

**Музуров А.Л.**

<https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>

**Макарова Т.П.**

<https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>

**Авдонин П.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>

**Авдонин П.П.**

<https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>

### ЛИТЕРАТУРА

- Kavanagh D., Goodship T.H. Atypical hemolytic uremic syndrome // *Curr. Opin. Hematol.* — 2010. — Vol. 17 (5). — P. 432–438. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833cae86
- Sheerin N.S., Kavanagh D., Goodship T.H., Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolyticuraemic syndrome — the first years' experience // *QJM.* — 2016. — Vol. 109 (1). — P. 27–33. DOI: 10.1093/qjmed/hcv082
- Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2019. — Vol. 26 (2). — P. 99–110.
- Ariceta G. Hemolytic Uremic syndrome // *Curr. Treat. Opt. Pediatr.* — 2020. — Vol. 6 (4). — P. 252–262.
- Dragon-Durey M.A., Sethi S.K., Bagga A., Blanc C. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21 (12). — P. 2180–2187.
- Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. [et al.]. HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* — 2016. — Vol. 31 (1). — P. 15–39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8
- Raina R., Grewal M.K., Radhakrishnan Y. et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2019. — Vol. 4 (12). — P. 183–204.
- Moake J. Thrombotic microangiopathies: multimers, metalloprotease, and beyond // *Clin. Transl. Sci.* — 2009. — Vol. 2 (5). — P. 366–373. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00142.x
- Phillips E.H., Westwood J.P., Brocklebank V. et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies // *J. Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 14 (1). — P. 175–185. DOI: 10.1111/jth.13189
- Noone D.G., Riedl M., Licht C. The role of von Willebrand factor in thrombotic microangiopathy // *Pediatr. Nephrol.* — 2018. — Vol. 33 (8). — P. 1297–1307. DOI: 10.1007/s00467-017-3744-y
- South K., Lane D.A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo // *J. Thromb. Haemost.* — 2018. — Vol. 16 (1). — P. 6–18. DOI: 10.1111/jth.13898
- Орлова О.М., Эмирова Х.М., Авдонин П.В. Сравнительная оценка тяжести течения типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей в зависимости от уровня активности ADAMTS13 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т. 62, № 4. — С. 244–248.
- Emirova Kh.M., Orlova O.M., Chichuga E.M. et al. A moderate decrease in ADAMTS13 activity correlates with the severity of STEC-HUS // *Biomolecules.* — 2023. — Vol. 13 (11). — P. 1–11.
- Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 54 (10). — P. 1413–1421.
- Scheiring J., Rosales A., Zimmerhackl L.B. Today's understanding of the hemolytic uremic syndrome // *Eur. J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 169. — P. 7–13.
- Schaefer F., Ardissino G., Ariceta G. et al. Global aHUS Registry. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome // *Kidney Int.* — 2018. — Vol. 94 (2). — P. 408–418. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.029
- Yan K., Desai K., Gullapalli L. et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review // *Clin. Epidemiol.* — 2020. — Vol. 12. — P. 295–305. DOI: 10.2147/CLEP.S245642
- Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T., Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. French study group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for





atypical haemolyticuraemic syndrome and C3 glomerulopathies // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2012. — Vol. 8 (11). — P. 6436–6457.

DOI: 10.1038/nrneph.2012.214

19. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Музуров А.Л. и др. Успешный опыт шестилетней терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка экулизумабом // *Нефрология и диализ.* — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 250–260.

20. Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А. и др. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // *Педиатрическая фармакология.* — 2022. — Т. 19, № 2. — С. 127–152.

21. Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8 (4). — P. 554–562.

22. Claus R.A., Bockmeyer C.L., Sossdorf M., Lösche W. The balance between von-Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13: biomarker in systemic inflammation and development of organ failure? // *Curr. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 10 (2). — P. 236–248.

DOI: 10.2174/156652410790963367

23. Turner N.A., Moake J. Assembly and activation of alternative complement components on endothelial cell-anchored ultra-large von Willebrand factor links complement and hemostasis-thrombosis // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (3). — e59372.

DOI: 10.1371/journal.pone.0059372

24. Tati R., Kristoffersson A.C., Ståhl A.L. et al. Complement activation associated with ADAMTS13 deficiency in human and murine thrombotic microangiopathy // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 191 (5). — P. 2184–2193. DOI: 10.4049/jimmunol.1301221

25. Nakashima S., Qian Z., Rahimi S. et al. Membrane attack complex contributes to destruction of vascular integrity in acute lung allograft rejection // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169 (8). — P. 4620–4627. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4620

26. Rayes J., Roumenina L.T., Dimitrov J.D. et al. The interaction between factor H and VWF increases factor H cofactor activity and regulates VWF prothrombotic status // *Blood.* — 2014. — Vol. 123 (1). — P. 121–125. DOI: 10.1182/blood-2013-04-495853

27. Blasco M., Guillén-Olmos E., Diaz-Ricart M., Palomo M. Complement mediated endothelial damage in thrombotic microangiopathies // *Front. Med. (Lausanne).* — 2022. — Vol. 9. — 811504.

DOI: 10.3389/fmed.2022.811504

28. Pusztaszeri M.P., Seelentag W., Bosman F.T. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues // *J. Histochem. Cytochem.* — 2006. — Vol. 54 (4). — P. 385–395.

DOI: 10.1369/jhc.4A6514.2005

29. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Чичуга Е.М. и др. Система «ADAMTS13 — фактор фон Виллебранда — тромбоциты» при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2021. — Т. 100, № 4. — С. 12–19.

УДК 616.127-004 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-72-76

**К.В. ГУБСКАЯ, Л.В. СИНИЦЫНА**

Ивановский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Иваново

## Факторы риска развития психических нарушений у больных рассеянным склерозом

### Контактная информация:

Синицына Людмила Владимировна — к.м.н., руководитель центра рассеянного склероза

Адрес: 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-т, 8, тел.: +7-961-117-59-22, e-mail: SinitinaLV@ya.ru

*Психическими расстройствами при рассеянном склерозе (РС) страдают до 50% больных.*

**Цель исследования** — изучить факторы риска развития психических нарушений у больных РС.

**Материал и методы.** В основную группу вошли 315 больных РС и психическими нарушениями. Группу контроля составили 300 больных РС без психических расстройств. Диагноз РС устанавливался согласно критериям McDonald 2017 г. Диагноз психических расстройств устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10. Использовались шкалы: Бека, MFI-20, Спилбергера — Ханина, EDSS, Холмса — Раге. Скорость прогрессирования (СП) РС рассчитывалась по методу Малковой Н.А., 1988.

**Результаты.** Установлена взаимосвязь развития психических расстройств с локализацией очагов демиелинизации, СП РС не менее 0,74 баллов по EDSS в год, со значимыми стрессовыми событиями (ЗСС) до развития РС.

**Выводы.** Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования развития психических расстройств у больных РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, локализация очагов в головном мозге, скорость прогрессирования, значимые стрессовые события.

(Для цитирования: Губская К.В., Синицына Л.В. Факторы риска развития психических нарушений у больных рассеянным склерозом. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 72-76)

**K.V. GUBSKAIA, L.V. SINITSYNA**

Ivanovo State Medical University, Ivanovo

## Risk factors of mental disorders development in patients with multiple sclerosis

### Contact details:

Sinityna L.V. — PhD (Medicine), Head of the Center for multiple sclerosis

Address: 8 Sheremetevskiy prospekt, Ivanovo, Russian Federation, 153012, tel.: +7-961-117-59-22, e-mail: SinitinaLV@ya.ru

*Up to 50% of patients with multiple sclerosis (MS) suffer from mental disorders.*

**The purpose** — to study the risk factors for mental disorders development in MS patients.

**Material and methods.** The study group included 315 patients with MS and mental disorders. The control group consisted of 300 MS patients without mental disorders. The diagnosis of MS was established according to the 2017 McDonald criteria. The diagnosis of mental disorders was established in accordance with the ICD-10 criteria. We used Beck Depression Inventory (BDI), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI), adapted by Khanin, Expanded Disability Status Scale (EDSS), and Holmes and Rahe stress scale. MS progression rate (PR) was calculated using N. A. Malkova (1988) method.

**Results.** The research established a link between mental disorders development and the localization of demyelination foci, with MS PR of at least 0.74 EDSS points per year, and with significant stressful events before MS development.

**Conclusion.** The data obtained can be used to predict the development of mental disorders in MS patients.

**Key words:** multiple sclerosis, localization of foci in the brain, progression rate, significant stressful events.

(For citation: Gubskaia K.V., Sinityna L.V. Risk factors of mental disorders development in patients with multiple sclerosis. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 72-76)



Необходимость изучения предикторов и факторов риска психических расстройств при рассеянном склерозе (РС), в связи с их высокой распространенностью и значимостью, признается многими исследователями [1, 2]. В работах многих авторов подчеркивается неоднородность причин развития у больных РС психических нарушений, однако по данным кросс-секционных исследований, ограничена оценка причинно-следственных связей влияния определенных факторов на развитие психических расстройств. По данным Trask et al., 2000, интерфероны бета (ИФН-β), кортикостероиды, которые используются для лечения большой популяции больных РС, могут вызывать психические нарушения, а также способствовать формированию суицидального поведения [3]. Это не совпадает с мнением других исследователей, у больных, получающих ИФН-β, тревожные и депрессивные нарушения встречаются реже [4]. В литературе имеются сведения о развитии психозов на фоне лечения обострений РС кортикостероидами [5]. В то же время имеются сведения о регрессе психических нарушений у больных с обострением РС при терапии кортикостероидами, когда психические расстройства наблюдаются в качестве единственного проявления при экзacerbации [6]. По данным Luo I.K. et al., 1996, по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) в течение 6 лет у больных с аффективными расстройствами в 0,83% определялись очаги демиелинизации при отсутствии неврологических нарушений [7]. Спорным остается вопрос, имеет ли значение для развития психических нарушений локализация очагов демиелинизации? В литературе имеются противоречивые данные: ряд авторов придерживается мнения, что фактором риска развития психических расстройств является не локализация очагов, а активность течения РС. По данным других авторов, локализация очагов демиелинизации является одним из ключевых факторов риска развития различных психических нарушений [8, 9]. Сопряженность психических расстройств с особенностями развития и прогрессирования РС изучена недостаточно. Изложенное выше диктует необходимость поиска новых подходов в изучении факторов риска развития психических нарушений при РС.

**Цель исследования** — изучить факторы риска развития психических нарушений у больных рассеянным склерозом.

#### Материал и методы

Проведено обследование 785 больных с рассеянным склерозом (РС), проживающих в г. Иваново и Ивановской области. У 315 из них были установлены различные проявления психических нарушений (40,13%), которые вошли в основную группу наблюдения. Группу контроля составили 300 человек с РС без психических нарушений, сопоставимые по полу и возрасту. Характеристика пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 1.

Диагноз РС устанавливался согласно критериям McDonald [10] при использовании МРТ головного мозга. МРТ у всех больных проводилась по единому протоколу с одинаковой последовательностью, включала следующие характеристики: Siemens MAGNETON AVANTO мощностью 1,5 Тл T2, T1 3D, Flair 3D, DWI, SWI в корональной, аксиальной и

сагиттальной плоскостях с контрастированием гадолинием. Толщина среза на 3DFlair 1мм, на T2 — 3 мм, при контрастном усилении толщина среза — 1 мм. Локализацию поражения в головном мозге определяли по наличию гиперинтенсивных очагов на T-2 взвешенных изображениях и FLAIR. Все пациенты получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) на момент включения в исследование, в основной группе: глатирамера ацетат — 12,06%, интерфероны бета — 55,41%, терифлунамид — 6,98%, натализумаб — 12,60%, окрелизумаб — 12,95%. В группе контроля: глатирамера ацетат — 11,00%, интерфероны бета — 54,00%, терифлунамид — 7,00%, натализумаб — 13,00%, окрелизумаб — 15,00%. Скорость прогрессирования (СП) РС рассчитывалась как отношение показателя степени инвалидизации по EDSS в баллах к длительности болезни в годах. Выделяли три варианта прогрессирования РС: медленный темп — менее 0,3 балла по EDSS в год, умеренный — от 0,3 до 0,74 балла по EDSS в год и быстрый — более 0,74 балла по EDSS в год (Малкова Н.А., 1988) [19]. Диагноз психических расстройств устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10: оценка тяжести депрессии проводилась по шкале Бека, уровень личностной и реактивной тревожности — по шкале Спилбергера — Ханина [16]. Перечень ЗСС соответствовал шкале Холмса — Раге [13]. При статистическом анализе использовали программу Statistica 6,0. При нормальном распределении признаков применяли t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ осуществлялся при помощи непараметрических методов: критерий Манна — Уитни, Спирмена. Пороговым уровнем статистической значимости считалось значение  $p < 0,05$ .

#### Результаты

В результате обследования больных РС с психическими нарушениями было установлено: из 315 пациентов у 252 (80,00%) были обнаружены расстройства аффективного спектра, у 47 (14,93%) — органическое расстройство личности, у 16 (5,07%) больных органическое шизофреноподобное расстройство (установлено у молодых мужчин). У всех пациентов аффективные нарушения зафиксированы после развития РС. У 5 (1,58%) больных РС дебютировал психическими нарушениями с острыми психотическими расстройствами: у 2 (0,63%) больных отмечался галлюцинаторно-параноидный синдром, послуживший основанием для госпитализации в специализированный психиатрический стационар, у 3 (0,95%) — дебют РС был в виде маниакальных состояний, у всех отмечались активные очаги при МРТ-исследовании головного мозга. У 8 (2,54%) больных психотические расстройства были диагностированы при обострении уже имеющегося в течение нескольких лет РС. Они протекали в виде маниакальных эпизодов, кратковременных психических нарушений с продуктивной симптоматикой с идеями преследования, кататонией, сочетались с появлением обширных очагов демиелинизации, в том числе накапливающих контраст при МРТ-исследовании головного мозга. С высокой долей вероятности можно предположить, что развитие психотических нарушений связано с обострением РС, протекающими с нарастающей активностью воспалительных процессов в ЦНС. Расстройства аффективного спектра были представлены депрессивными нарушениями у 219 (86,90%) и биполярным

**Таблица 1. Характеристика пациентов в группах наблюдения**  
**Table 1. Characteristics of patients in the study groups**

Показатель	Основная группа (n = 315)	Группа контроля (n = 300)
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	34,0 [29,0; 42,0]	35,0 [29,0; 41,0]
Пол, женщины, абс. (%)	188 (59,68%)	116 (68,00%)
Длительность течения РС, лет Me [Q1; Q3]	2,5 (1,5; 4,5)	2,5 (1,5; 5,0)
Тип течения РС, абс. (%)		
Ремиттирующий РС	220 (69,84%)	210 (70,00%)
Вторично-прогрессирующий РС	83 (26,35%)	78 (26,00%)
Первично-прогрессирующий РС	12 (3,81%)	12 (400%)
Функциональные нарушения со стороны нервной системы, абс. (%):		
двигательные	214 (67,94%)	224 (71,11%)
вестибулярные	76 (24,13%)	69 (23,00%)
зрительные	81 (25,71%)	78 (26,00%)
тазовые	68 (21,59%)	57 (19%)
сочетанные	224 (71,11%)	207 (69,00)
EDSS баллы Me [Q1; Q3]	3,5 [2,0; 4,5]	2,5 [1,5; 5,0]
Длительность течения РС		
От первого признака РС	8 [3; 14]	9 [3; 16]
От постановки диагноза РС	5 [2; 10]	4 [2,5; 11]

Примечание: обозначение [Q1; Q3] — [нижний квартиль; верхний квартиль].  
 Note: denotation [Q1; Q3] — [lower quartile; upper quartile].

расстройством — 33 (10,48%). Депрессивные расстройства в структуре аффективных нарушений встречались преимущественно при РРС (174 случая — 79,45%). РРС характеризовался чередованием обострений и ремиссий, причем в основном с неполным восстановлением неврологического дефицита после обострения. Наиболее часто депрессивные нарушения развивались в ранние сроки течения РРС (от 1 до 3 лет после установки диагноза) и при ВПРС при нарастании инвалидизации до 4,5–5,5 баллов, среди нарушений неврологического статуса преобладали двигательные, координаторные и нарушения функции тазовых органов по типу императивных позывов и недержания мочи, реже кала, сексуальная дисфункция. У всех больных РС с психическими расстройствами наблюдалась картина многоочаговых поражений головного мозга, очаги преобладали в левом полушарии, при обострении у них именно в левом полушарии регистрировались очаги, накапливающие контраст. При переходе РРС в ВПРС преимущество левого полушария в размещении очагов терялось, они размещались с одинаковой частотой в обоих полушариях головного мозга. При ППРС различия в размещении

очагов между полушариями головного мозга не наблюдалось. На ранних сроках РРС очагов с локализацией в коре головного мозга регистрировалось значительно меньше, чем при ВПРС и ППРС. Нарастание патологических изменений в коре коррелировало с ростом и тяжестью психических нарушений. Это подтверждает мнение исследователей, что прогрессирование неврологического дефицита и развитие психических расстройств при РС связаны с нарастанием демиелинизации и апоптозом нейронов в коре головного мозга [13]. У больных РС и депрессией очаги развивались в лобных и височных областях более 70,32% случаев (154 пациента). Преобладали левосторонние поражения. В правом полушарии характерные изменения определялись преимущественно в лобной доле у 59 пациентов (26,94%). Появление активных очагов, накапливающих контраст, совпадало с нарастанием тяжести депрессивных расстройств, причем у 75 пациентов (34,25% случаев) повышения степени инвалидизации по EDSS в неврологическом статусе не отмечалось. При этом при отсутствии отрицательной динамики при МРТ ГМ нарастания тяжести депрессии не было. Полученные данные свидетельствуют



о высокой степени вероятности взаимосвязи депрессии с активностью РС. У больных РС с биполярным расстройством очаги в большинстве случаев располагались перивентрикулярно у 21 пациента (63,64%) и в области мозжечка — у 8 пациентов (24,24%). Биполярное расстройство значительно чаще встречалось у женщин — 23 пациентки (69,7%), у 3 пациентов (9,09%) развивалось в дебюте в виде маниакальных состояний и было первым проявлением РС. У больных с органическим шизофреноподобным расстройством определялись множественные очаги при МРТ ГМ, в зоне височного рога боковых желудочков у 7 пациентов (43,75%), в области гиппокампа — у 4 пациентов (25,0%), височной — у 3 пациентов (18,75%) и теменной областях — у 2 пациентов (12,5%). Показатели результатов наблюдения пациентов представлены в табл. 2.

Таким образом, полученные данные подтверждают связь между наличием определенных структурных изменений в различных отделах головного мозга с развитием различных психических расстройств у больных РС.

У всех пациентов с депрессивными нарушениями при обследовании по шкале Спилбергера — Ханина определялся высокий уровень тревожности (личностной и ситуационной), достоверно отличавшийся от аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 3).

Тяжесть тревоги коррелировала с тяжестью депрессивных расстройств ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,339$ ). Установлена взаимосвязь между средней частотой обострения (СЧО) РС и ЗСС в анамнезе больных с РС с психическими нарушениями. У больных, перенесших ССЗ (104; 33,02%), СЧО была выше в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). У 84 больных (84; 26,67%) стрессовые события были зарегистрированы непосредственно перед дебютом РС. Полученные результаты совпадают с литературными данными: при стрессе нарушается гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая регуляция, что приводит к повышению уровня кортизола и адренкортикотропного гормона [20]. Таким образом, стресс играет важную роль в развитии обострений РС и является безусловным фактором риска психических нарушений на фоне высокой активности РС. Взаимосвязи развития психических

**Таблица 2. Показатели результатов наблюдения пациентов в основной и контрольной группах**  
**Table 2. Observation results of the patients of the main and control groups**

Показатель	Основная группа (n = 315)	Группа контроля (n = 300)	p
Средняя частота обострений РС в год (СЧО)	0,9	0,3	$p < 0,001$
ЗСС абс. (%)	104 (33,02%)	4 (1,33%)	$p < 0,001$
Количество очагов на МРТ, абс. (%):	290 (92,06%)	180 (60,00%)	$p < 0,001$
Множественные очаги (20 и более)	210 (66,67%)	82 (26,03%)	$p < 0,001$
Локализация очагов демиелинизации			
Теменные доли	193 (61,27%)	108 (46,00%)	$p < 0,002$
Лобные доли	63 (20,00%)	154 (51,33%)	$p < 0,002$
Затылочные доли	211 (66,98%)	90 (30,00%)	$p < 0,001$
Височные доли	179 (56,83%)	84 (28,00%)	$p < 0,001$
Мозжечок	63 (20,00%)	39 (13%)	$p < 0,001$
Ствол мозга	142 (45,08%)	48 (16,00%)	$p < 0,001$
Мозолистое тело	33 (10,48%)	-	$p < 0,001$
Область гиппокампа	94 (29,84%)	33 (11,00%)	$p < 0,001$
Кора головного мозга	315 (100,00%)	204 (68,00%)	$p < 0,001$
Юкстакортикальные	63 (20,00%)	75 (25,00%)	$p < 0,001$
Перивентрикулярные	315 (100%)	300 (100%)	-
Инфратенториальные	71 (22,54%)	66 (22,00%)	-



**Таблица 3. Уровень тревоги и депрессии у больных рассеянным склерозом в сравнении с контрольной группой, баллы**

**Table 3. Anxiety and depression levels in MS patients compared to the control group, score**

Шкалы		Больные РС с депрессией (n = 219)	Больные РС без депрессии (n = 300)	p
Шкала Бека		15,25 (2,46)	7,54 (1,43)	p < 0,01
Шкала Спилберга — Ханина	Личностная тревога	48,98 (5,43)	38,47 (6,72)	p < 0,01
	Реактивная тревога	45,56 (4,61)	29,78 (2,89)	p < 0,01

нарушений у больных РС с приемом ПИТРС не установлено. У 51 пациента (16,19%) с психическими нарушениями, течение РС характеризовалось обострениями (не менее 2 раз в год), после которых не отмечалось стойких ремиссий с восстановлением неврологических расстройств, степень выраженности инвалидизации достигала 4 баллов по EDSS в течение первых 3–5 лет заболевания. При МРТ ГМ определялась картина многоочагового поражения мозга с нарастающим отрицательной динамики. У этих больных не удавалось добиваться оптимального ответа при применении ПИТРС. СП РС в основной группе: медленный тип — менее 0,3 балла по EDSS в год не было, умеренный — от 0,3 до 0,74 балла по EDSS в год наблюдался у 76 (24,13%) и быстрый — более 0,74 балла по EDSS в году 239 (75,87%). В группе контроля: медленный тип СП отмечался у 127 (42,33%) больных, умеренный — у 134 (44,67%) и быстрый — у 39 (13,00%) боль-

ных. Установлено, что психические нарушения характеризовались более высокой СП РС (более 0,74 балла по EDSS в год по Малковой Н.А., 1988). У больных при СП РС более 0,74 балла по EDSS положительный результат скрининга на депрессию был в 92,05% случаев, у 3,35% больных определялись психотические расстройства.

### Выводы

Установлены факторы риска развития психических расстройств у больных РС: локализация очагов демиелинизации в определенных отделах ГМ, высокая активность течения РС со СП не менее 0,74 баллов по EDSS в год, ЗСС до развития РС.

Таким образом, полученные данные могут быть использованы для прогнозирования развития психических расстройств у больных РС для осуществления персонализированного подхода к оказанию специализированной медицинской помощи.

### ЛИТЕРАТУРА

- Artemiadis A.K., Anagnostouli M.C., Alexopoulos E.C. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: A systematic review // *Neuroepidemiology*. — 2011. — Vol. 36. — P. 109–120.
- Ebers G.C., Yee I.M., Sadovnick A.D. et al. Conjugal multiple sclerosis: Population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group // *Ann. Neurol.* — 2000. — Vol. 48. — P. 927–931.
- Trask P.C., Esper P., Riba M., Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18 (11). — P. 2316–2326. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.11.2316
- Лукина Е.В., Кузнецова Д.Е. Оценка уровня тревожности и депрессии у больных рассеянным склерозом // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 484–488.
- Котов С.В., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю. Лечение обострений рассеянного склероза. Эффективная фармакотерапия // *Неврология и психиатрия*. — 2010. — № 1. — С. 22–25.
- Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. — М.: Медпресс-информ, 2012. 3-е изд. — 272 с.
- Lyoo I., Seol H., Byun P., Renshaw P. Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance imaging study // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1996. — Vol. 8 (1). — P. 54. DOI: 10.1176/jnp.8.1.54
- Feinstein A. The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis // *Cambridge Medicine*. — Toronto: Cambridge University Press, 2007.
- Mantero V., Abate L., Balgera R., La Mantia L., Salmaggi A. Clinical application of 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis // *J. Clin. Neurol.* — 2018. — Vol. 14 (3). — P. 387–392. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.3.387
- Edwards R.R., Dworkin R.H., Sullivan M.D. et al. The Role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain // *J. Pain*. — 2016. — Vol. 17 (9). — P. T70–92. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.01.001 document/cons\_doc\_LAW\_353494
- Якушина Т.И., Белова Ю.А. Психотические нарушения при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — С. 110–115.
- Holmes T.H., Rahe R.H. The social readjustment rating scale // *J. Psychosom. Res.* — 1967. — Vol. 11(2). — P. 213–218. DOI: 10.1016/0022-3999(67)90010-4
- Kang J.H., Chen Y.H., Lin H.C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study // *Eur. J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1215–1219.
- Beck A., Ward C., Mendelson M. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiat.* — 1961. — Vol. 4. — P. 561–571.
- Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. — Л., 1976. — 40 с.
- Smets E.M.A., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *J. Psychosom. Res.* — 1995. — Vol. 39. — P. 315–325.
- Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. — 1983. — Vol. 33. — P. 1444e52.
- Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск: Гос. мед. ун-т МЗ и СР РФ, 2006
- Huitinga I., Erkut Z.A., van Beurden D., Swaab D.F. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions // *Ann. Neurol.* — 2004. — Vol. 55 (1). — P. 37–45. DOI: 10.1002/ana.10766. PMID: 14705110
- Roxburgh R.H.S.R., Seaman S.R., Masterman T., Hensiek A.E., Sawcer S.J., Vukusic S., Achiti I., Confavreux C., Coustans M., le Page E., et al. Multiple Sclerosis Severity Score: Using Disability and Disease Duration to Rate Disease Severity // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64 (7). — P. 1144–1151. DOI: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8
- Silveira C., Guedes R., Maia D., Curral R., Coelho R. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art // *Psychiatry Investig.* — 2019. — Vol. 16 (12). — P. 877–888. DOI: 10.30773/pi.2019.0106
- Panda S.P., Das R.C., Srivastava K., Ratnam A., Sharma N. Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2018. — Vol. 52 (6). — P. 704–709. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.09.003
- Gay M.C., Bungener C., Thomas S. et al. Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis // *BMC Neurol.* — 2017. — Vol. 17 (1). — P. 43. DOI: 10.1186/s12883-017-0803-8



УДК 578.834.1 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-77-83

**Х.С. ХАЕРТЫНОВ<sup>1</sup>, В.А. АНОХИН<sup>1</sup>, О.В. ЖЕМКОВА<sup>2</sup>, Л.Х. ВАЛИАХМЕТОВА<sup>2</sup>, Н.А. ШАЙХУТДИНОВА<sup>2</sup>,  
Л.Ю. МАЛЫХИНА<sup>2</sup>, Т.С. УТЮШЕВА<sup>2</sup>, А.Э. ЕВДОКИМОВА<sup>1</sup>, Э.И. НАСЫРОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

## Эндотелиальная дисфункция у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

### Контактная информация:

**Хаертынов Халит Саубанович** — д.м.н., доцент кафедры детских инфекций

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@yandex.ru

*Эндотелиальная дисфункция — основная причина тромботических осложнений и неблагоприятного исхода заболевания при коронавирусной инфекции COVID-19. Изучение маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с COVID-19 позволит определить дополнительные направления терапии нарушений системы гемостаза.*

**Цель исследования** — оценить диагностическую значимость маркеров эндотелиальной дисфункции при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19.

**Материал и методы.** Проведена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (P-селектина, фактора фон Виллебранда (ФФВ), D-димера и тромбомодулина) у 28 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» в период с 16.02.2023 по 07.03.2023. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 66,5 лет. Контрольную группу составили 20 условно здоровых людей аналогичного возраста.

**Результаты.** Установлено, что среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 сопровождаются повышением в крови значений D-димера и ФФВ, медиана которых повышала значения контроля в 2,6 и 1,9 раза соответственно. При этом достоверных различий показателей P-селектина и тромбомодулина в сравниваемых группах не выявлено. Была установлена умеренно выраженная корреляционная связь уровня P-селектина с абсолютным количеством нейтрофилов в крови. Значения D-димера и тромбомодулина были достоверно выше у пациентов с COVID-19, имевших 2 и более коморбидных заболевания. Высокие значения отношения правдоподобия положительного результата ФФВ и D-димера ( $LR+ = 8,4$ ) позволяют рассматривать их в качестве надежных параметров для оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19.

**Выводы.** Эндотелиальная дисфункция при коронавирусной инфекции COVID-19 проявляется повышением в крови значений D-димера и ФФВ. Выявленные изменения указывают на возможность использования в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 кроме антикоагулянтной терапии препаратов, нейтрализующих прокоагулянтные свойства ФФВ.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция COVID-19, эндотелиальная дисфункция.

(Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Жемкова О.В., Валиахметова Л.Х., Шайхутдинова Н.А., Малыхина Л.Ю., Утюшева Т.С., Евдокимова А.Э., Насырова Э.И. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 77-83)

**Kh.S. KHAERTYNOV<sup>1</sup>, V.A. ANOKHIN<sup>1</sup>, O.V. ZHEMKOVA<sup>2</sup>, L.KH. VALIAKHMETOVA<sup>2</sup>, N.A. SHAYKHUTDINOVA<sup>2</sup>, L.YU. MALYKHINA<sup>2</sup>, T.S. UTYUSHEVA<sup>2</sup>, A.E. EVDOKIMOVA<sup>1</sup>, E.I. NASYROVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Republic Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

## Endothelial dysfunction in patients with coronavirus infection COVID-19

### Contact details:

**Khaertynov Kh.S.** — MD, Associate Professor of the Department of Children's Infections

**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420110, **tel.:** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@yandex.ru

*Endothelial dysfunction is the main cause of thrombotic complications and unfavorable disease outcome in COVID-19. The study of markers of endothelial dysfunction in patients with COVID-19 will help to determine additional directions for the treatment of hemostatic disorders.*

**The purpose** — to evaluate the diagnostic significance of endothelial dysfunction markers in moderate and severe forms of COVID-19.

**Material and methods.** The study was carried out in 28 patients with COVID-19 hospitalized at the Republic Clinical Infectious Diseases Hospital (Kazan) from 02.16.2023 to 03.07.2023. The median age of patients was 66.5 years. The control group consisted of 20 healthy people of the same age.

**Results.** It was found that moderate and severe forms of COVID-19 are accompanied by increased values of D-dimer and VWF in the blood, the medians of which were 2.6 and 1.9 times higher than control values, respectively. No significant differences in the values of P-selectin and thrombomodulin were detected in the compared groups. A moderate correlation was established between the level of P-selectin and the absolute number of neutrophils in the blood. It was found that the values of D-dimer and thrombomodulin were significantly higher in patients with COVID-19 who had two or more comorbid diseases. The high likelihood ratios of FFB and D-dimer positivity ( $LR+ = 8.4$ ) allow considering them as reliable parameters for assessing endothelial dysfunction in patients with COVID-19.

**Conclusion.** Endothelial dysfunction in COVID-19 disease is manifested by increased levels of D-dimer and VWF in the blood. The identified changes indicate the possibility of using medications that neutralize VWF in addition to anticoagulant drugs.

**Key words:** coronavirus infection COVID-19, endothelial dysfunction.

(For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Zhemkova O.V., Valiakhmetova L.Kh., Shaykhutdinova N.A., Malykhina L.Yu., Utyusheva T.S., Evdokimova A.E., Nasyrova E.I. Endothelial dysfunction in patients with coronavirus infection COVID-19. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 77-83)

Тромбофилия — одно из наиболее значимых клинико-лабораторных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19, определяющих тяжесть заболевания и прогноз [1, 2]. Развивающиеся вследствие COVID-ассоциированной коагулопатии тромбозы являются основной причиной неблагоприятного исхода при COVID-19 [3]. Частота обнаружения микротромбов у умерших пациентов составляет 91,3% [4]. Ключевой механизм развития коагулопатии при COVID-19 — дисфункция эндотелия, возникающая вследствие целого комплекса воздействий на внутреннюю выстилку сосудов, в том числе за счет избыточного синтеза клетками врожденного иммунитета провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-1,6 и др.) [5].

Еще в начале пандемии COVID-19 у пациентов с тяжелым течением заболевания было выявлен рост в крови уровня фактора фон Виллебранда (ФФВ), одного из ключевых маркеров эндотелиальной дисфункции [6]. Между тем маркеры повреждения эндотелия различны, одни из них представлены молекулами адгезии (селектины), обеспечивающими взаимодействие с лейкоцитами, другие — прокоагулянтными (ФФВ) и антикоагулянтными факторами (тромбомодулин) [7, 8].

Изучение маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с COVID-19, имеющих различное функциональное значение, позволит установить ведущие механизмы повреждения эндотелия и определить дополнительные направления терапии нарушений системы гемостаза.

**Цель исследования** — оценить диагностическую значимость маркеров эндотелиальной дисфункции при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19.

#### Материал и методы

Проведено исследование маркеров эндотелиальной дисфункции у 28 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» (ГАУЗ «РКИБ») в период с 16.02.2023 по 07.03.2023. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 66,5 лет. Диагноз COVID-19 устанавли-

вался на основании клинико-анамнестических данных, подтверждался детекцией в смывах из носоглотки РНК SARS-CoV2 и обнаружением в легких на компьютерной томографии (КТ) изменений в виде «матового стекла». РНК SARS-CoV2 из носоглотки была выделена у 27 пациентов (96%). Компьютерная томография органов грудной клетки у 17 больных (61%) выявила объем поражения легких, соответствующий КТ-1, у 7 (25%) — КТ-2, у 4 пациентов (14%) — КТ-3. У большинства больных (21 человек) заболевание протекало в среднетяжелой, у 7 пациентов — в тяжелой форме. Все пациенты с COVID-19 получали противовирусную, противовоспалительную и антикоагулянтную терапию. Респираторная поддержка осуществлялась 11 пациентам (39%). Коморбидные состояния регистрировались в 27 (96%) случаях, в контрольной группе — у 16 (80%). Чаще всего регистрировались гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Во всех случаях заболевание завершилось выздоровлением.

Контрольную группу составили 20 условно здоровых людей аналогичного возраста.

Для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции проведено определение в венозной крови значений П-селектина, фактора фон Виллебранда (ФФВ), тромбомодулина и D-димера. Определение показателей проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Ray Boitech Inc., USA (для определения П-селектина), Hycult biotech, USA (для определения тромбомодулина), Technoclone, Austria (для определения ФФВ) и турбодиметрически с использованием реагентов Siemens Healthcare Diagnostics, Germany (для определения D-димера) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции проведено однократно в периоде разгара COVID-19. Исследование было выполнено в ГАУЗ «РКИБ».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовали критерий Манна — Уитни. Для оценки связи

**Таблица 1. Характеристика пациентов**  
**Table 1. Characteristic of patients**

Параметры	Пациенты с COVID-19 (n = 32)	Контрольная группа (n = 20)
Возраст (лет), абс. (%) 40–50 лет; 50–60 лет; 60–70 лет; > 70 лет	0 (0) 6 (21) 14 (50) 8 (29)	1 (5) 9 (40) 10 (50) 1 (5)
Возраст (лет) Me [МКР]	66,5 [62,5–71,5]	60 [57–65]
Женский пол, абс. (%)	15 (54)	12 (60)
Выделение РНК SARS CoV2, абс. (%)	27 (96)	
Объем поражения легких по данным КТ, абс. (%): – КТ-1 – КТ-2 – КТ-3	17 7 4	
Коморбидные состояния, абс. (%): – гипертоническая болезнь; – сахарный диабет; – ожирение; – онкологические заболевания; – хроническая болезнь почек	27 (96) 20 (71) 7 (25) 2 (7) 1 (3,5) 1 (3,5)	16 (80) 14 (70) 5 (25) 3 (15) – –

двух признаков ( $r$ ) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Используя таблицы сопряженности, рассчитывали чувствительность ( $Se$ ); специфичность ( $Sp$ ); показатели отношения правдоподобия ( $LR$ ) для положительного и отрицательного результатов; относительный риск.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ (протокол № 2 от 14.02. 2023).

### Результаты

Установлено, что среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 сопровождаются повышением в крови значений D-димера и ФФБ, медиана которых повышалась значения контроля в 2,6 и 1,9 раза соответственно (табл. 2). При этом достоверных различий показателей П-селектина и тромбомодулина в сравниваемых группах не выявлено.

Учитывая роль воспалительного процесса в развитии COVID-ассоциированной коагулопатии, проведен корреляционный анализ изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции с показателями воспаления (С-реактивным белком и количеством нейтрофилов в крови). Была установлена умеренно выраженная корреляционная связь уровня П-селектина с абсолютным количеством нейтрофилов крови (табл. 3).

Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции имеют коморбидные состояния — гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. Установлено, что значения тромбомодулина и D-димера были достоверно выше у пациентов с COVID-19, имевших два и более коморбидных заболевания (табл. 4). Ассоциации между значениями П-селектина, ФФБ и поликоморбидным статусом не установлено.

**Таблица 2. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 (Me, МКР)**  
**Table 2. Markers of endothelial dysfunction in patients with COVID-19 (Me, МКР)**

Показатель	Пациенты с COVID-19 (n = 28)	Контроль (n = 20)	$p^*$
D-димер, нг/мл	441,5 [321–885]	166 [136–259]	$p = 0,0003$
П-селектин, нг/мл	1,0 [0,64–1,28]	1,2 [0,89–1,45]	$p = 0,22$
Тромбомодулин, пг/мл	1443 [1075–2200]	1295 [1040–1508]	$p = 0,3$
Фактор фон Виллебранда, ЕД/мл	1,45 [0,89–1,8]	0,75 [0,5–0,8]	$p = 0,00001$

Примечание: \*  $p$  — уровень статистической значимости.  
 Note: \*  $p$  — level of statistical significance.

**Таблица 3. Результаты корреляционного анализа между маркерами эндотелиальной дисфункции и воспаления**

**Table 3. Results of correlation analysis between endothelial dysfunction markers and inflammation**

	П-селектин	Тромбомодулин	фактор фон Виллебранда	D-димер
C-реактивный белок	$r = 0,08$ ; $p = 0,6$	$r = -0,19$ ; $p = 0,3$	$r = 0,14$ ; $p = 0,4$	$r = 0,31$ ; $p = 0,1$
Абс. число нейтрофилов в крови	$r = 0,49$ ; $p = 0,007$	$r = 0,24$ ; $p = 0,2$	$r = 0,22$ ; $p = 0,2$	$r = 0,33$ ; $p = 0,07$

**Таблица 4. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19, имеющих коморбидные состояния (Me, МКР)**

**Table 4. Endothelial dysfunction markers in patients with COVID-19 with comorbid conditions (Me, МКР)**

Показатель	Пациенты с одним коморбидным состоянием (n = 15)	Пациенты с 2 и более коморбидными состояниями (n = 12)	p*
П-селектин, нг/мл	0,69 [0,62–1,05]	1,25 [0,87–1,51]	0,1
Тромбомодулин, пг/мл	1112 [1005–1544]	2200 [1264–2570]	0,033
Фактор фон Виллебранда, ЕД/мл	1,75 [0,95–1,97]	1,13 [0,84–1,5]	0,05
D-димер, нг/мл	348 [228–539]	885 [401–1654,5]	0,029

Примечание: \* p — уровень статистической значимости.

Note: \* p — level of statistical significance.

**Таблица 5. Оценка диагностической ценности маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19**

**Table 5. Estimation of diagnostic value of endothelial dysfunction markers in patients with COVID-19**

Показатель	Порог отсечения	Se	Sp	LR+	LR-	RR 95% ДИ	p
П-селектин, нг/мл	> 1	50	45	0,9	1,1	0,9 [0,5–1,4]	> 0,05
Тромбомодулин, пг/мл	> 1500	46	80	2,3	0,6	1,6 [1,0–2,4]	> 0,05
Фактор фон Виллебранда, ЕД/мл	> 1,5	42	95	8,4	0,6	2,01 [1,4–2,9]	< 0,05
D-димер, нг/мл	> 500	42	95	8,4	0,6	2,01 [1,4–2,9]	< 0,05

Примечание: RR — относительный риск, Se — чувствительность теста, Sp — специфичность теста, LR+ — отношение правдоподобия положительного результата теста, LR- — отношение правдоподобия отрицательного результата теста, p — уровень статистической значимости.

Note: RR — relative risk, Se — test sensitivity, Sp — test specificity, LR+ — likelihood ratio of a positive test result, LR- — likelihood ratio of a negative test result, p — level of statistical significance.

Проведена оценка операционных характеристик маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19. Данные представлены в табл. 5.

Как видно из представленной таблицы, наибольшую диагностическую ценность в определении эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 представляют ФФБ и D-димер ( $p < 0,05$ ). Положительные результаты тестов на ФФБ и D-димер были максимально правдоподобны ( $LR+ = 8,4$ ), что позволяет рассматривать их как достаточно надежные.

### Обсуждение

Дисфункция эндотелия — ключевой фактор, способствующий развитию COVID-ассоциированной коагулопатии. Эндотелиальные клетки играют значимую роль в процессах активации и адгезии лейкоцитов, тромбоцитов, в регуляции проницаемости сосудистой стенки, в поддержании физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови [9]. Активация клеток врожденного иммунитета (моноцитов, нейтро-





филов) и избыточный синтез провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-1, 6, 8 и др.) являются основными причинами повреждения эндотелия у пациентов с COVID-19 [5]. Результатом этого процесса является активная продукция эндотелиоцитами и тромбоцитами факторов, обозначаемых термином «маркеры эндотелиальной дисфункции». Следует отметить, что эти маркеры функционально неоднородны: одни из них (селектины) способствует адгезии активированных лейкоцитов, другие — меняют баланс в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции (D-димер, ФФБ) или гипокоагуляции (тромбомодулин) [7, 8].

Факторы, обеспечивающие взаимодействие активированных эндотелиоцитов с клетками крови — селектины представляют собой трансмембранные гликопротеины, экспрессированные на поверхности мегакариоцитов и эндотелиальных клеток [10]. Повышенный уровень P-селектина в крови у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 рассматривается в качестве предиктора тромботических осложнений [11–13]. В нашем исследовании наибольшие значения P-селектина отмечались именно при тяжелых формах COVID-19, однако медиана его достоверно не отличалась от аналогичного показателя группы контроля, что, вероятно, объясняется преобладанием пациентов со среднетяжелым течением заболевания. При этом нами установлена умеренно выраженная корреляционная связь уровня P-селектина с абсолютным количеством нейтрофилов периферической крови. Селектины, как известно, инициируют рекрутирование нейтрофилов в зону воспаления и повреждения тканей [14]. Результатом этого процесса является повышение количества и активности нейтрофилов в крови у пациентов с COVID-19 при отсутствии признаков бактериальной инфекции и активное формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), одного из значимых механизмов тромбообразования [15].

Для диагностики тромботических осложнений в клинической практике традиционно используется определение в крови уровня D-димера, являющегося продуктом деградации фибрина [16–17]. Если место и роль P-селектина в тромбообразовании ассоциируется с начальным ее этапом — адгезией лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов, то высокий уровень D-димера отражает факт уже состоявшегося тромбоза [18]. Еще в начале пандемии у пациентов COVID-19 было выявлено повышение в крови этого маркера [19], высокие значения которого ассоциировались с тяжестью заболевания и плохим прогнозом [20]. В ранее проведенном нами исследовании было установлено, что относительный риск летального исхода у пациентов с COVID-19 при госпитализации был в 3,3 раза выше при уровне D-димера более 1000 нг/мл [21]. В данном исследовании повышение уровня D-димера отмечалось в 23 из 28 случаев (82%), а медиана показателя была в 2,6 выше, чем в группе контроля. При этом значения D-димера выше 1000 нг/мл зарегистрированы только в 6 из 28 случаев (21%), что объясняется преобладанием среднетяжелых форм заболевания.

Биомаркер эндотелиальной дисфункции фактор фон Виллебранда (ФФВ) представляет собой мультимерный белок, способствующий адгезии тромбоцитов на эндотелии поврежденных стенок сосудов [22]. Активность ФФВ регулируется цинкосоде-

рующим ферментом металлопротеазой *ADAMTS-13*, расщепляющим сверхкрупные мультимеры белка (> 10 000 кДа) до структур размерами менее 10 000 кДа [23, 24]. Известно, что накопление сверхбольших мультимеров способствует тромбообразованию в сосудах жизненно важных органов (головной мозг, сердце и почки), являясь причиной формирования тромботических микроангиопатий (ТМА) [25]. Характерными признаками ТМА являются тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле. При тяжелых формах COVID-19 активность фактора фон Виллебранда может превышать протеолитическую активность *ADAMTS-13* и способствовать развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) [26]. Клинические проявления ТТП разнообразны и могут проявляться неврологической симптоматикой от небольших нарушений поведения и затуманенности сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, болями в животе, панкреатитом, патологией сердечного ритма, нарушением зрения [27]. Еще в начале пандемии было установлено повышение уровня ФФБ у пациентов с тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции [6]. В метаанализе, выполненным Wibowo A. и соавт., было показано, что высокий уровень ФФБ в крови ассоциируется с риском летального исхода пациентов с COVID-19 [28]. В нашем исследовании медиана изучаемого показателя была в 1,9 раза выше, по сравнению с показателем группы контроля, что указывает на дисбаланс в оси *ФФБ/ADAMTS-13* даже у пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции. При этом следует отметить, что ни у одного из исследованных нами пациентов проявлений ТМА в виде гемолитической анемии и тромбоцитопении менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  выявлено не было.

Другой маркер эндотелиальной дисфункции, тромбомодулин, трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на поверхности эндотелии и клеток крови (лейкоцитах и тромбоцитах) [29]. В отличие от P-селектина, D-димера и ФФБ тромбомодулин обладает антикоагулянтными свойствами [8]. Тяжелые формы COVID-19 характеризуются потерей на поверхности эндотелия молекул с антикоагулянтной активностью, в том числе тромбомодулина и повышением его уровня в крови [30]. Этот факт был подтвержден постмортальными исследованиями, выявившими сниженную экспрессию тромбомодулина в альвеолярных капиллярах у пациентов, умерших от COVID-19 [30]. В нашем исследовании значения тромбомодулина у пациентов с COVID-19 оказались повышенными в 39% случаев, однако медиана показателя достоверно не отличалась от значений контроля.

Значимая роль в повреждении эндотелиально-го гликокаликса придается заболеваниям сердечно-сосудистой системы — атеросклерозу, артериальной гипертензии, а также сахарному диабету и ожирению [31]. В нашем исследовании 27 из 28 пациентов (96%) с COVID-19 имели коморбидные состояния, среди которых преобладали гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Было установлено, что значения тромбомодулина и D-димера были достоверно выше у пациентов, имеющих 2 и более коморбидных заболеваний.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что эндотелиальная дисфункция при

COVID характеризуется повышением в крови тогда как значения П-селектина и тромбомодулина достоверно не отличались от значений контроля. Высокие значения отношения правдоподобия положительного результата (LR+) ФФБ и D-димера позволяют рассматривать их в качестве надежных параметров для оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19. И последнее. Лечение COVID-ассоциированной коагулопатии в условиях стационара традиционно проводится препаратами гепарина. Однако у пациентов с тяжелым течением COVID-19 тромбоз может возникнуть даже при использовании терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов [32]. В связи с этим перспективным представляется использование препаратов с анти-ФФБ активностью [33].

### Выводы

Коронавирусная инфекция COVID-19 сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, проявляющейся повышением в крови значений D-димера и ФФБ. Выявленные изменения указывают на возможность использования в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением

COVID-19, кроме антикоагулянтной терапии, также препаратов, нейтрализующих прокоагулянтные свойства ФФБ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ (Грант № 2/22-1 от 01.08.2022)

**Хаертынов Х.С.**

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

**Анохин В.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

**Жемкова О.В.**

<https://orcid.org/0009-0009-2081-9391>

**Валиахметова Л.Х.**

<https://orcid.org/0009-0007-3204-4031>

**Шайхутдинова Н.А.**

<https://orcid.org/0009-0004-1612-9009>

**Малыхина Л.Ю.**

<https://orcid.org/0009-0009-4084-2249>

**Утошева Т.С.**

<https://orcid.org/0009-0009-3911-9926>

**Евдокимова А.Э.**

<https://orcid.org/0000-0001-9851-2386>

### ЛИТЕРАТУРА

- Iba T, Warkentin T.E, Thachil J. et al. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy // *J. Clin. Med.* — 2021. — Vol. 10 (2). — P. 191. DOI: 10.3390/jcm10020191
- Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений // *Вестник РАМН.* — 2020. — Т. 57, № 4. — С. 306–317.
- Chen W., Pan J.Y. Anatomical and pathological observation and analysis of SARS and COVID-19: microthrombosis is the main cause of death // *Biol. Proc. Online.* — 2021. — Vol. 23. — P. 1–12. DOI: 10.1186/s12575-021-00142-y
- Хисматуллин Р.Р., Иваева Р.А., Абдуллаева Ш. и др. Патоморфологические проявления воспалительного микротромбоза при COVID-19 // *Казанский медицинский журнал.* — 2022. — Т. 103, № 4. — С. 575–587.
- Fodor A., Tipericiu B., Login C. et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19 — mechanisms and therapeutic targets // *OMCL.* — 2021. Article ID 8671713.
- Ladikou E.E., Sivaloganathan H., Milne K.M. et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? // *Clin. Med. (Lond).* — 2020. — Vol. 20 (5). — P. e178–182. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0346
- Andrianto A., Rizkiawan R., Harsoyo P.M. et al. COVID-19 and endothelial dysfunction: biomarkers and potential drug mechanisms // *Indonesian J. Trop. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 9 (2). — P. 108–119. DOI: 10.20473/ijtidd.v9i2.25489
- Watanabe-Kusunoki K., Nakazawa D., Ishizu A. et al. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 575890. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575890
- Pons S., Fodil S., Azoulay E. et al. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit. Care.* — 2020. — Vol. 24. — P. 353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7
- Tvaroška I., Selvaraj C., Kočca J. Selectins—the two Dr. Jekyll and Mr. Hyde faces of adhesion molecules — a review // *Molecules.* — 2020. — Vol. 19. — P. 2835.
- Watany M.M., Abdou S., Elkolaly R. et al. Evaluation of admission levels of P, E and L selectins as predictors for thrombosis in hospitalized COVID 19 patients // *Clin. Exp. Med.* — 2022. — Vol. 22. — P. 567–575. DOI: 10.1007/s10238-021-00787-9
- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol.* — 2020. — Vol. 7 (8). — P. 575–582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
- Fenyves B.G., Mehta A., Kays K.R. et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 // *Am. J. Hematol.* — 2021. — Vol. 96 (12). — P. E468–471. DOI: 10.1002/ajh.26372
- Agrati C., Sacchi A., Tartaglia E. et al. The role of P-Selectin in COVID-19 coagulopathy: an updated review // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22 (15). — P. 7942. DOI: 10.3390/ijms22157942
- Middleton E.A., He X.-Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Blood.* — 2020. — Vol. 136 (10). — P. 1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008
- Wang Z.F., Su F., Lin X.J. et al. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A(H1N1) // *Thromb. Res.* — 2011. — Vol. 127 (3). — P. 198–201. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.032
- Klok F.A., Kruij M., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* — 2020. — Vol. 191. — P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Li Y., Deng Y., Ye L. et al. Clinical significance of plasma D-dimer in COVID-19 mortality // *Front. Med.* — 2021. — Vol. 8. — P. 638097. DOI: 10.3389/fmed.2021.638097
- Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // *Амбулаторная хирургия.* — 2020. — № 3–4. — С. 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51
- Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18 (4). — P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
- Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В. и др. Воспаление и гемостаз у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Медицинский вестник Башкортостана.* — 2023. — Т. 18, №4. — С. 11–17.
- Sayyadi M., Hassani S., Shams M. et al. Status of major hemostatic components in the setting of COVID 19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement // *Ann. Hematol.* — 2023. — Vol. 102 (6). — P. 1307–1322. DOI: 10.1007/s00277-023-05234-1
- Zheng X.L. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Annu. Rev. Med.* — 2015. — Vol. 66. — P. 211–225. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-013241
- Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B. et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood.* — 2001. — Vol. 98 (6). — P. 1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1662.
- Hafez W., Ziade M.A., Arya A. et al. Reduced ADAMTS13 activity in correlation with pathophysiology, severity, and outcome of COVID-19: a retrospective observational study // *Int. J. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 117. — P. 334–344. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.019
- Doevelaar A.A.N., Bachmann M., Hölzer B. et al. Von Willebrand factor multimer formation contributes to immunothrombosis in coronavirus disease 2019 // *Crit. Care Med.* — 2021. — Vol. 49 (5). — P. E512–520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918
- Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Тромботическая микроангиопатия // *Практическая медицина.* — 2013. — Т. 76, № 7. — С. 7–19.
- Wibowo A., Pranata R., Lim M.A. et al. Endotheliopathy marked by high von Willebrand factor (vWF) antigen in COVID-19 is associated with poor outcome: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 117. — P. 267–273. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.051
- Watanabe-Kusunoki K., Nakazawa D., Ishizu A. and Atsumi T. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular In-



jury // Front. Immunol. — 2020. — Vol. 11. — 575890.

DOI: 10.3389/fimmu.2020.575890

30. Francischetta I.M.B., Toomera K., Zhang Y. et al. Upregulation of pulmonary tissue factor, loss of thrombomodulin and immunothrombosis in SARS-CoV-2 infection // *EClinicalMedicine*. — 2021. — Vol. 39. — 101069. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101069.

31. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (24). — P. 9712.

DOI: 10.3390/ijms21249712

32. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study // *Int. Care Med.* — 2020. — Vol. 46. — P. 1089–1098.

DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x

33. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E. et al. The role of von Willebrand factor in vascular inflammation: from pathogenesis to targeted therapy // *Hindawi Mediators of Inflammation*. — Vol. 2017. Article ID 5620314.

УДК 616.329-002 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-84-89

**И.В. НИКОЛАЕВА<sup>1</sup>, С.Е. МИФТАХОВА<sup>2</sup>, Л.Р. ГАЙНАТУЛЛИНА<sup>2</sup>, Р.Х. ЗАКИРОВ<sup>2</sup>, Р.Г. НУРИЕВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканская инфекционная клиническая больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

## Кандидозный эзофагит у пациентов с COVID-19

### Контактная информация:

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

**Цель исследования** — изучение частоты развития и особенностей клинических проявлений кандидозного эзофагита у пациентов с COVID-19.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование, включающее анализ историй болезней 68 пациентов с COVID-19 и кандидозом пищевода, получавших стационарное лечение в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» (РКИБ) г. Казани в период с 2020 по 2022 г.

**Результаты.** В период с 2020 по 2022 г. в РКИБ г. Казани у пациентов с COVID-19 проведено 1177 фиброгастродуоденоскопий. Кандидозный эзофагит диагностирован у 68 (5,8%) пациентов, преимущественно у лиц пожилого возраста с хронической патологией желудочно-кишечного тракта (65%) и сахарным диабетом (29%). Кандидозный эзофагит развивался у больных с различной степенью тяжести COVID-19, в том числе и при нетяжелых формах инфекции. I степень поражения пищевода (по шкале Kodsi) диагностирована у 63,3%, II степень — у 27,9%, III степень — у 4,4%, IV — у 4,4% пациентов. Пациенты предъявляли жалобы на боли в эпигастрии (34,6%), боли за грудиной (7,7%), дисфагию (7,7%), тошноту и рвоту (13,4%), изжогу (1,9%), икоту (1,9%). У 41,5% пациентов «пищеводные» жалобы отсутствовали. Антимикотическая терапия проводилась флуконазолом в суточной дозе 400 мг, далее по 200 мг в течение 14 дней; 92,5% пациента выписаны с улучшением или клиническим выздоровлением. Летальный исход наступил у 5 (7,5%) пациентов. Причиной смерти явились осложнения COVID-19 (ОРДС, ТЭЛА, синдром полиорганной недостаточности, острое почечное повреждение и др.).

**Выводы.** У пациентов с любой степенью тяжести COVID-19 возможно развитие кандидозного эзофагита, который может протекать бессимптомно. Степень грибкового поражения пищевода коррелирует со степенью тяжести коронавирусной инфекции. У больных тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 возможно развитие III и IV степеней поражения пищевода. Диагностика кандидозного эзофагита у пациента с COVID-19 является показанием для микологического исследования крови, мочи и бронхоальвеолярного лаважа с целью выявления других локализаций инвазивного кандидоза.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, кандидозный эзофагит.

(Для цитирования: Николаева И.В., Мифтахова С.Е., Гайнатуллина Л.Р., Закиров Р.Х., Нуриев Р.Г. Кандидозный эзофагит у пациентов с COVID-19. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 84-89)

**I.V. NIKOLAEVA<sup>1</sup>, S.E. MIFTAKHOVA<sup>2</sup>, L.R. GAYNATULLINA<sup>2</sup>, R.KH. ZAKIROV<sup>2</sup>, R.G. NURIEV<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Prof. A.F. Agafonov Republic Infectious Clinical Hospital, Kazan

## Oesophageal candidiasis in COVID-19 patients

### Contact details:

**Nikolaeva I.V.** — MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-960-037-70-17, **e-mail:** irinanicolaeva@mail.ru

**The purpose** is to examine the incidence and clinical characteristics of candidiasis esophagitis in COVID-19 patients.

**Material and methods.** We conducted a retrospective observational study by analyzing the medical records of 68 patients with COVID-19 and esophageal candidiasis. All of the patients received in-patient treatment at the Republic Clinical Infectious Diseases Hospital in Kazan from 2020 to 2022.

**Results.** From 2020 to 2022, 1177 fibrogastroduodenoscopies (FGDS) were performed on patients with COVID-19 at the Republic Clinical Infectious Diseases Hospital in Kazan. Esophageal candidiasis was diagnosed in 68 (5.8%) of the examined patients, mostly often, elderly patients with chronic pathology of the gastrointestinal tract (65%) and diabetes mellitus (29%). Esophageal candidiasis developed in patients with different severity of COVID-19, including mild forms of infection. According to the Kodsi scale, grade I of esophageal damage was diagnosed in 63.3%, grade II in 27.9%, grade III in 4.4%, grade IV in 4.4% of patients. Patients complained of epigastric pain (34.6%), chest pain (7.7%), dysphagia (7.7%), nausea and vomiting (13.4%), heartburn (1.9%), hiccups (1.9%).





41.5% of patients had no «esophageal» complaints. Antimycotic therapy for candidal esophagitis was carried out with fluconazole at a daily dose of 400 mg, then 200 mg for 14 days. 92.5% of patients were discharged with improvement or clinical recovery. Death occurred in 5 (7.5%) patients. The cause of death was COVID-19 complications (ARDS, PE, multiple organ failure syndrome, acute kidney failure, etc.).

**Conclusion.** The development of esophageal candidiasis is possible in patients with any severity of COVID-19. Esophageal candidiasis can be asymptomatic. The severity of fungal infection of the esophagus correlates with the severity of coronavirus infection. Patients with severe forms of COVID-19 may develop grades III and IV of esophageal damage. If esophageal candidiasis is detected in a patient with COVID-19, a mycological test of blood, urine and bronchoalveolar lavage should be performed to identify other localizations of invasive candidiasis.

**Key words:** coronavirus infection, esophageal candidiasis.

(For citation: Nikolaeva I.V., Miftakhova S.E., Gaynatullina L.R., Zakirov R.Kh., Nuriev R.G. Oesophageal candidiasis in COVID-19 patients. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 84-89)

ВОЗ объявила о прекращении пандемии COVID-19, однако данная инфекция не теряет своей актуальности и по-прежнему представляет угрозу для общественного здравоохранения. В России, по данным на 22 декабря 2023 г., в активной фазе заболевания находилось 263 644 пациента, продолжали регистрироваться летальные исходы [1]. Вторичные инфекции и/или коинфекции у пациентов с COVID-19 являются важными факторами, влияющими на тяжесть заболевания, продолжительность госпитализации, а также смертность [2]. Имеются доказательства того, что пациенты с COVID-19 подвержены высокому риску развития микозов, что подчеркивает важность изучения роли грибов в клиническом течении и исходах коронавирусной инфекции [3]. Частота развития грибковых суперинфекций у пациентов с COVID-19 на высоте пандемии достигала 33,3% [3]. Наиболее часто диагностировались кандидозы (до 10%), аспергиллезы (6–10%), реже — мукормикозы (0,5–1,5%), а также микозы, вызванные представителями родов *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* и *Saccharomyces* [2, 4–6]. Кандидозы являются самыми актуальными микозами у больных COVID-19 [2]. Известно, что грибы рода *Candida* являются комменсалами и часто входят в состав микробиоценозов полости рта, желудочно-кишечного тракта и кожи человека. В условиях иммуносупрессии и нарушении состава микробиоты кандиды способны вызывать серьезные заболевания [7]. В последние годы актуальной стала проблема нозокомиальных кандидозов, вызванных полирезистентными штаммами *Candida auris* [8]. Глубина поражения при кандидозе варьирует от поверхностных инфекций слизистых оболочек до системных инфекций, во многом благодаря адаптивности грибов и способности к образованию биопленок [9]. У больных COVID-19 наиболее часто развиваются поверхностные кандидозы с поражением слизистых оболочек (орофарингеальный и вульвовагинальный кандидоз) [10, 11]. Описаны инвазивные кандидозы с поражением различных органов и систем, при котором грибы *Candida* выделяются из стерильных в норме биосубстратов и/или из крови [12]. Клинические формы инвазивного кандидоза включают кандидемию, острый диссеминированный кандидоз, бронхолегочный кандидоз, кандидоз пищевода, поражение мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) и более редкие формы (артрит, эндофталмит,

поражение ЦНС, поражение сердца и др.) [13]. Клиническим маркером глубокой иммуносупрессии у пациентов является кандидоз пищевода [14]. В литературе имеются описания единичных клинических случаев кандидоза пищевода у пациентов с COVID-19 [15–17].

**Цель исследования** — изучение частоты развития и особенностей клинических проявлений кандидозного эзофагита у пациентов с COVID-19.

#### Материал и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, включающее анализ историй болезни 68 пациентов с COVID-19 и кандидозом пищевода, которые получали стационарное лечение в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» г. Казани в период с 2020 по 2022 г. 62 (91,2%) пациента получали лечение в инфекционных отделениях, 6 (8,8%) человек — в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагностика и лечение COVID-19 и его осложнений проводились в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций [18]. Диагноз коронавирусной инфекции у всех пациентов подтвержден положительным результатом ПЦР-теста на РНК COVID-19 в мазках из зева и носа. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проводилась в связи с наличием симптомов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (дисфагия, одинофагия, боли за грудиной, рвота, боли в эпигастриальной области и т. д.) или с целью исключения желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Критерием диагностики кандидоза пищевода являлось обнаружение характерных изменений слизистой пищевода при эндоскопии (гиперемия, контактная ранимость, белые творожистые налеты на слизистой оболочке пищевода) и выделение *Candida spp.* при культуральном исследовании [14, 19]. Для оценки степени поражения пищевода при кандидозном эзофагите использовалась шкала Kodsí, согласно которой выделяют 4 степени поражения. I степень — единичные приподнятые белесоватые бляшки размерами до 2 мм в диаметре с гиперемией окружающей слизистой оболочки, без отека или изъязвлений; II степень — множественные приподнятые белесоватые бляшки размерами более 2 мм в диаметре с гиперемией окружающей слизистой оболочки, без отека или изъязвлений; III степень —



сливные линейные и узловый формы приподнятые бляшки с гиперемией окружающей слизистой оболочки и изъязвлениями; IV степень — те же изменения, что и при III степени, плюс контактная кровоточивость слизистой оболочки и иногда сужение просвета пищевода [19].

Статистический анализ проводился в программе Microsoft Excel версии 2021 г. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и доверительный интервал.

### Результаты

В период с 2020 по 2022 г. у пациентов с COVID-19 проведено 1177 фиброгастродуоденоскопий. Кандидозный эзофагит диагностирован у 68 (5,8%) обследованных пациентов, в том числе у 29 (42,6%) мужчин и 39 (57,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил 64,1 (60–67) лет.

Легкая форма COVID-19 диагностирована у 15 (22%), среднетяжелая форма — у 36 (53%), тяжелая и крайне тяжелая формы — у 17 (25%) пациентов. По данным КТ у 21% пациентов поражение легких не выявлено, у 67% объем поражения легких не превышал 50% (КТ 1–2), у 12% пациентов объем поражения легких был  $\geq$  50% (КТ 3–4). 42% пациентов с COVID-19 и кандидозом пищевода не нуждались в респираторной поддержке, 48% получали неинвазивную респираторную поддержку

через лицевую маску и 10% пациентов находились на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Противовирусную терапию (ремдесивир, фавипиравир, молнупиравир) получили 54,7% пациентов; 45,3% пациентов не получали ПВТ в связи с поздними сроками госпитализации. Антицитокиновую терапию (олокизумаб, упадациниб, барицитиниб, тоцилизумаб, левилимаб) получили 39,6% пациентов. Терапию глюкокортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) получили 67,3% пациентов, антибиотики (амоксиклав, цефтриаксон, левофлоксацин, меропенем и др.) — 59,6% пациентов.

Коморбидную патологию имели 49 пациентов (72%) с COVID-19 и кандидозным эзофагитом (табл. 1).

Абсолютное большинство пациентов (38; 77,5%) имели сочетанную коморбидную патологию, среднее значение индекса коморбидности по Чарлсону составило 4,3 (1–9) балла. Наиболее часто кандидозный эзофагит развивался у пациентов с хронической патологией желудочно-кишечного тракта (65%). Гипертонической болезнью страдали 57%, ХСН и сахарным диабетом — 29% пациентов.

Пациенты предъявляли жалобы на боли в эпигастрии (34,6%), тошноту и рвоту (13,4%), боли за грудиной (7,7%), дисфагию (7,7%), изжогу (1,9%), икоту (1,9%). У 41,5% пациентов «пищеводные» жалобы отсутствовали, и кандидозный эзофагит был диагностирован при проведении ФГДС с целью исключения ЖКК.

**Таблица 1. Коморбидная патология у больных COVID-19 и кандидозным эзофагитом**  
**Table 1. Comorbide pathology in patients with COVID-19 and esophageal candidiasis**

Коморбидная патология (N = 49)	n = 68 абс. ч. (%)
Хронические заболевания ЖКТ, в том числе:	34 (65%)
ГЭРБ	6 (12,2%)
Эрозивный гастрит и гастродуоденит	27 (55%)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	10 (20,4%)
Цирроз печени	3 (6%)
Хронический панкреатит	9 (18,3%)
Желчнокаменная болезнь и хронический калькулезный холецистит	4 (8,2%)
Полипы желудка	6 (12,2%)
ХВГС	3 (6%)
Гипертоническая болезнь	28 (57%)
ХСН	14 (29%)
Сахарный диабет	14 (29%)
Анемия	7 (14%)
ИБС	6 (12%)
Цереброваскулярная болезнь	5 (10%)
Хроническая болезнь почек	3 (6%)
ХОБЛ, БА	3 (6%)
Сочетанная патология	38 (77,5%)

Абсолютное большинство пациентов (38; 77,5%) имели сочетанную коморбидную патологию, среднее значение индекса коморбидности по Чарлсону составило 4,3 (1–9) балла. Наиболее часто кандидозный эзофагит развивался у пациентов с хронической патологией желудочно-кишечного тракта (65%). Гипертонической болезнью страдали 57%, ХСН и сахарным диабетом — 29% пациентов.

Пациенты предъявляли жалобы на боли в эпигастрии (34,6%), тошноту и рвоту (13,4%), боли за грудиной (7,7%), дисфагию (7,7%), изжогу (1,9%), икоту (1,9%). У 41,5% пациентов «пищеводные» жалобы отсутствовали, и кандидозный эзофагит

был диагностирован при проведении ФГДС с целью исключения ЖКК.

В соответствии со шкалой Kodsi I степень поражения пищевода диагностирована у 63,3%, II степень — у 27,9%, III степень — у 4,4%, IV — у 4,4% пациентов. Выявлено, что степень тяжести кандидозного поражения пищевода зависит от степени тяжести КВИ. У пациентов с легкой формой КВИ диагностирована исключительно I степень, у 1/3 больных среднетяжелой формой КВИ выявлены I и II степени, и только у больных тяжелой формой КВИ диагностированы III и IV степени поражения пищевода (табл. 2).

**Таблица 2. Степени поражения пищевода у пациентов с COVID-19 и кандидозным эзофагитом по шкале Kodsi**  
**Table 2. Degree of esophageal lesions in patients with COVID-19 and esophageal candidiasis by Kodsi scale**

Степень поражения	Легкая форма КВИ (n=15)	Среднетяжелая форма КВИ (n = 36)	Тяжелая и крайне тяжелая форма КВИ (n = 17)	Всего (n = 68)
I	15 (100%)	24 (66,7%)	4 (23,5%)	43 (63,3%)
II	–	12 (33,3%)	7 (41,1%)	19 (27,9%)
III	–	–	3 (17,6%)	<b>3 (4,4%)</b>
IV	–	–	3 (17,6%)	3 (4,4%)

По результатам лабораторных исследований у пациентов с кандидозным эзофагитом и COVID-19 выявлены изменения, соответствующие степени тяжести коронавирусной инфекции: нейтрофилез, лимфопения, повышение СРБ, ЛДГ, ферритина, интерлейкина-6, прокальцитонина, Д-димера, глюкозы крови, печеночных трансаминаз (табл. 3).

Антимикотическая терапия кандидозного эзофагита проводилась флуконазолом, который назначался перорально в первые сутки в дозе 400 мг, далее по 200 мг в течение 14 дней. Пациентам, которые не могли принимать флуконазол перорально, назначалась внутривенная терапия в аналогичных дозах. Выписаны с улучшением или выздоровлением на амбулаторное долечивание 63 (92,5%) пациента, летальный исход наступил у 5 (7,5%) пациентов. Причиной смерти являлись осложнения COVID-19 (острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии, синдром полиорганной недостаточности, острое почечное повреждение и др.).

### Обсуждение

У пациентов с COVID-19 актуальна проблема грибковых суперинфекций, которые чаще обусловлены *Candida spp.* Наиболее частыми формами микозов являются орофарингиальный и вульвовагинальный кандидоз, реже развиваются инвазивные формы инфекции с поражением внутренних органов (кандидемия, пневмония, эндокардит, эзофагит и др.) [12]. По данным литературы, факторами риска развития грибковых суперинфекций являются: госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), иммуносупрессия, сахарный диабет, терапия кортикостероидами и антибиотиками широкого спектра действия, использование сосудистых катетеров и назогастральных зондов, тяжелое по-

вреждение легочного эпителия, ИВЛ [22–26]. Развитие кандидозов у пациентов с COVID-19 имеет сложный патогенез и может быть связано с вирусиндуцированной иммуносупрессией, обусловленной снижением субпопуляции лимфоцитов, CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитов, NK-клеток и В-клеток, которая усугубляется на фоне терапии ГКС и антицитотоксическими препаратами [21, 27]. Применение антибиотиков широкого спектра действия приводит к нарушению состава нормальной микробиоты слизистых и кожи с трансформацией *Candida spp.* из комменсального в патогенный микроорганизм [12]. Развитию кандидозов также способствуют гипергликемия и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, низкий уровень цинка и Fe++) [28]. По данным различных авторов, распространенность системного кандидоза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в отделениях интенсивной терапии достигала на пике пандемии 14,4% [2, 3, 8, 20, 21].

Известно, что кандидозный эзофагит является инвазивной формой кандидоза и его развитие свидетельствует о выраженной иммуносупрессии [29]. Данное заболевание, например, характерно для больных ВИЧ-инфекцией в стадию глубокого иммунодефицита (СПИДа) [30]. В литературе описаны единичные случаи развития кандидозного эзофагита у пациентов с COVID-19 [15–17].

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1177 пациентов с COVID-19, которым было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта (ФГДС) по поводу симптомов эзофагита, ЯБЖ, а также желудочно-кишечного кровотечения. Кандидозный эзофагит был диагностирован у 68 (5,8%) обследованных пациентов, при этом у 41,5% из них «пищеводные» жалобы отсутствовали. Большинство

**Таблица 3. Лабораторные показатели у больных COVID-19 с кандидозным эзофагитом**  
**Table 3. Laboratory indicators in patients with COVID-19 and esophageal candidiasis**

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал
СРБ (мг/л)	61,3	42,8–79,7
ЛДГ (ед/л)	311,0	258,0–364,0
Ферритин	365,6	269,8–443,5
Креатинин (мкмоль/л)	97,1	76,3–117,9
Мочевина (ммоль/л)	7,38	5,21–9,6
Глюкоза (ммоль/л)	6,8	6,24–7,5
АЛТ (ед/л)	36,1	25,44–46,7
АСТ (ед/л)	45,0	36,3–53,6
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	3,1	2,5–5,4
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	6,1	5,4–6,9
Нейтрофилы ( $\times 10^9/л$ )	4,2	3,49–4,8
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	245	137–384
Лимфоциты ( $\times 10^9/л$ )	1,4	1,1–1,7
Фибриноген (г/л)	4,2	3,8–4,6
Д-димер (нг/мл)	1811	1113–2509
Прокальцитонин (нг/мл)	0,4	0,15–0,6
Интерлейкин-6 (пг/мл)	54,4	33,3–75,6

пациентов имели факторы риска развития грибковой инфекции: терапия ГКС, антибиотиками и антицитоклиновая терапия. Пациенты ОРПТ имели дополнительные факторы риска развития инвазивного кандидоза: инвазивная вентиляция легких, центральные венозные катетеры, зондовое питание. Большинство обследованных пациентов имели коморбидную патологию, в структуре которых преобладали хронические заболевания ЖКТ (65%) и сахарный диабет (29%). Известно, что данные заболевания также предрасполагают к развитию кандидоза [29]. Кандидозный эзофагит диагностирован у больных с различной степенью тяжести COVID-19, в том числе и при нетяжелых формах инфекции. Выявлено, что степень грибкового поражения пищевода коррелирует со степенью тяжести КВИ. Возможно, это связано с более выраженной иммуносупрессией при тяжелом течении COVID-19, в том числе на фоне применения антицитоклиновых препаратов и ГКС, а также дисбиотическими нарушениями, развивающимися на фоне антибактериальной терапии. У пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции встречалась только I степень поражения, при среднетяжелых формах — I и

II степени. При тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19 имело место более глубокое поражение пищевода, соответствующее степеням III и IV. Выявлено, что кандидозный эзофагит может протекать бессимптомно и быть случайной находкой при проведении эндоскопии по другим показаниям.

Преобладающее большинство случаев кандидозных эзофагитов выявлено у пациентов со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции, что может быть связано с преобладанием данной группы больных среди госпитализированных в инфекционный стационар. Проведение ФГДС было ограничено у пациентов в тяжелом и критическом состоянии, и кандидозный эзофагит мог остаться не диагностированным, ввиду отсутствия специфических клинико-лабораторных признаков.

Пациенты с кандидозным эзофагитом получали терапию флуконазолом в соответствии с протоколом лечения данного заболевания [19]. Терапия была эффективной у 92,5% симптоматических больных, наблюдалось исчезновение «пищеводных» жалоб, улучшение самочувствия. Летальные исходы у 7,7% пациентов не были связаны со специфическими осложнениями эзофагита, однако в данной группе

больных необходимо исключить роль диссеминированной кандидозной инфекции в развитии тяжелого поражения легких и СПОН. Выявление кандидозного эзофагита у пациента с COVID-19 является свидетельством выраженной иммуносупрессии и показанием для микологического исследования крови, мочи и бронхоальвеолярного лаважа с целью выявления других локализаций инвазивного кандидоза [29]. Решение о назначении глюкокортикостероидов, антибиотиков и антицитокиновых препаратов должно быть четко обоснованным у пациентов, имеющих факторы риска развития системного микоза.

### Выводы

У пациентов с любой степенью тяжести COVID-19 возможно развитие кандидозного эзофагита, который может протекать бессимптомно. Степень гриб-

кового поражения пищевода коррелирует со степенью тяжести коронавирусной инфекции. Только при тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19 развивается глубокое поражение пищевода, соответствующее степеням III и IV. Выявление кандидозного эзофагита у пациента с COVID-19 является показанием для микологического исследования крови, мочи и бронхоальвеолярного лаважа с целью выявления других локализаций инвазивного кандидоза.

**Николаева И.В.**

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

**Мифтахова С.Е.**

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

**Гайнатуллина Л.Р.**

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика и новости коронавируса COVID-19 в России на сегодня. — URL: <https://horosho-tam.ru/rossiya/coronavirus?ysclid=Ipx2qes1zw925004433> (дата обращения 22.12.23).
2. Silva L.N., de Mello T.P., de Souza Ramos L. et al. Fungal infections in COVID-19-positive patients: a lack of optimal treatment options // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2020. — Vol. 20 (22). — P. 1951. DOI: 10.2174/156802662022200917110102
3. Chong W.H, Saha B.K, Ramani A., Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia // *Infection.* — 2021. — Vol. 49 (4). — P. 591–605. DOI: 10.1007/s15010-021-01602-z
4. Kariyawasam R.M., Dingle T.C., Kula B.E., Vandermeer B. et al. Defining COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Inf.* — 2022. — Vol. 28 (7). — P. 920–927. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.027
5. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N. et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm // *Infection.* — 2021. — Vol. 49 (5). — P. 833–853. DOI: 10.1007/s15010-021-01670-1
6. Agrifoglio A., Cachafeiro L., Figueira J.C. et al. COVID-19 and fungal co-infections: We must keep them in mind // *J. Mycol. Med.* — 2020. — Vol. 30 (4). — P. 101012. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.101012
7. Lopes J.P., Lionakis M.S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans* // *Virulence.* — 2022. — Vol. 13 (1). — P. 89–121. DOI: 10.1080/21505594.2021.2019950
8. Ademe M., Girma F. *Candida auris*: from multidrug resistance to pan-resistant strains // *Infect. Drug. Resist.* — 2020. — Vol. 13. — P. 1287–1294. DOI: 10.2147/IDR.S249864
9. Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito E.H.S., de Moraes S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance // *J. Appl. Microbiol.* — 2021. — Vol. 131 (1). — P. 11–22. DOI: 10.1111/jam.14949
10. Pisano M., Romano A., Di Palo M.P., Baroni A. et al. Oral Candidiasis in Adult and Pediatric Patients with COVID-19 // *Biomedicines.* — 2023. — Vol. 11 (3). — P. 846. DOI: 10.3390/biomedicines11030846
11. Назарова М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток // *Медицинский Совет.* — 2021. — Т. 13. — С. 177–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-177-184
12. Ahmed N., Mahmood M.S., Ullah M.A. et al. COVID-19-associated Candidiasis: possible patho-mechanism, predisposing factors, and prevention strategies // *Curr. Microbiol.* — 2022. — Vol. 79. — P. 127. DOI: 10.1007/s00284-022-02824-6
13. Klimko N. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. In: *ECCMID, 2015.*
14. Шевяков М.А., Бордин Д.С. Практические аспекты диагностики и лечения кандидозного эзофагита // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т. 18, № 42. — С. 60–63. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-60-63
15. Mustafa N.F., Jafri N.S., Holtorf H.L. et al. Acute esophageal necrosis in a patient with recent SARS-CoV-2 // *BMJ Case Reports CP.* — 2021. — Vol. 14. — P. e244164. DOI: 10.1136/bcr-2021-244164
16. Ospina Ch., Angel A., Angel F. et al. Esophageal Candidiasis as post-COVID presentation // *Trends Int. Med.* — 2023. — Vol. 3 (1). — P. 1.
17. A. Wadekar, S. Hepat, A. Giri et al. Opportunistic oesophageal Candidiasis in a patient with COVID-19 infection // *J. Clin. Diagnos. Res.* — 2021. — Vol. 15 (12). — P. OL01-OL02. DOI: 10.7860/JCDR/2021/50528.15722
18. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ.
19. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2020. — Т. 30, № 5. — С. 63–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83
20. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H. et al. COVID-19-Associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions? // *J. Fungi.* — 2020. — Vol. 6(211). DOI: 10.3390/jof6040211
21. Segrelles-Calvo G., de S Araújo G.R., Llopis-Pastor E. et al. *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: prevalence study and associated risk factors // *Respir. Med.* — 2021. — Vol. 188. — P. 106619. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106619
22. Hughes S., Troise O., Donaldson H. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalised patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary care setting // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2020. — Vol. 26 (10). — P. 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
23. Chen X., Liao B., Cheng L. et al. The microbial co-infection in COVID-19 // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2020. — Vol. 104 (18). — P. 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
24. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment // *J. Fungi (Basel).* — 2020. — Vol. 6 (2). — P. 91. DOI: 10.3390/jof6020091
25. Moser D., Biere K., Han B., Hoerl M. et al. COVID-19 impairs immune response to *Candida albicans* // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 640644. DOI: 10.3389/fimmu.2021.640644
26. Ahmed N., Mahmood M.S. COVID-19-associated Candidiasis: possible patho-mechanism, predisposing factors, and prevention strategies // *Curr. Microbiol.* — 2022. — Vol. 79 (5). — P. 127. DOI: 10.1007/s00284-022-02824-6
27. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *Clin. Invest.* — 2020. — Vol. 130 (5). — P. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244
28. De Carvalho H., Richard M.C., Chouihed T. et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study // *Intern Emerg. Med.* — 2021. — Vol. 16 (7). — P. 1945–1950. DOI: 10.1007/s11739-021-02632-z
29. Козлова И.В., Лекарева Л.И., Быкова А.П. и др. Кандидоз желудочно-кишечного тракта // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2016. — Т. 127. — С. 40–46.
30. Vazquez J.A. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection // *HIV AIDS (Auckl).* — 2010. — Vol. 2. — P. 89–101. DOI: 10.2147/hiv.s6660

УДК 578.834.1

**И.В. НИКОЛАЕВА<sup>1</sup>, Л.Р. ГАЙНАТУЛЛИНА<sup>2</sup>, С.Е. ГУСЕВА<sup>2</sup>, Е.Ф. ЮМАГУЛОВА<sup>2</sup>, М.Н. БЕЛОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

## Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у больных COVID-19

### Контактная информация:

Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней КГМУ

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-960-037-70-17, e-mail: irinanicolaeva@mail.ru

**Цель исследования** — изучить этиологическую структуру и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у больных COVID-19.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование. Проанализированы результаты обследования 584 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Казани в период с 1 апреля 2020 г. по 1 октября 2022 г. Идентификацию возбудителя в крови и других биологических материалах проводили с использованием масс-спектрометра Microflex LT Bruker. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов бактерий определялась дискодиффузионным методом с использованием анализатора ADAGIO (Франция).

**Результаты.** Различные виды бактерий были выделены из крови у 76 (13%) пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 и сепсисом, в том числе: *A. baumannii* (23,7%), *K. pneumoniae* (19,7%), *S. haemolyticus* (19,7%), *S. aureus* (7,9%), *E. faecium* (11,8%), *E. faecalis* (7,9%), *E. coli* (3,9%), *R. planticola* (2,6%), *P. Aeruginosa* (2,6%), *S. pneumoniae* (2,6%), *S. maltophilia* (1,3%), *B. cereus* (1,3%). У 15 пациентов (19,7%) из крови выделены ассоциации 2–3 видов бактерий. Изоляты *A. baumannii* были устойчивы к карбапенемам (94,5%), фторхинолонам и аминогликозидам (100%), триметоприм-сульфаметоксазолу (83,3%). Штаммы *K. pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам (60%), цефалоспорином (цефиксиму, цефтазидиму) (73,3%), фторхинолонам (ципрофлоксацину) (80%), аминогликозидам (60%), полусинтетическим пенициллинам (100%). 33,3% штаммов *S. aureus* были устойчивы к триметоприм-сульфаметоксазолу, 16,7% — оксациллину, эритромицину и гентамицину. Устойчивость *S. haemolyticus* к триметоприм-сульфаметоксазолу выявлена у 86,7%, эритромицину — у 80%, норфлоксацину — у 50% штаммов. 93,3% штаммов *S. haemolyticus* были метициллинрезистентными. 88,9% штаммов *E. faecium* были устойчивы к ампициллину, 22,2% — тигециклину, 11,1% — линезолиду. 50% штаммов *E. faecalis* были устойчивы к норфлоксацину, 16,7% штаммов — амоксициллину, ампициллину и пиперациллину. *P. aeruginosa* 50% штаммов были устойчивы к левофлоксацину. *R. Planticola* была устойчива ко всем тестируемым антибиотикам. *S. maltophilia* проявляла чувствительность к ко-тримоксазолу только при увеличенной экспозиции.

**Выводы.** Бактериальный сепсис диагностирован у 13% тяжелых и критических больных с COVID-19. Этиологическая структура сепсиса включает широкий спектр патогенов с преобладанием мультирезистентных бактерий из группы ESKAPE-патогенов. Данные об этиологической структуре и антибиотикорезистентности выделенных патогенов следует учитывать для рационального использования антимикробных препаратов в терапии сепсиса у больных COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, сепсис, антибиотикорезистентность.

(Для цитирования: Николаева И.В., Гайнатуллина Л.Р., Гусева С.Е., Юмагулова Е.Ф., Белова М.Н. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у больных COVID-19. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 90-95)





DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-90-95

I.V. NIKOLAEVA<sup>1</sup>, L.R. GAYNATULLINA<sup>2</sup>, S.E. GUSEVA<sup>2</sup>, E.F. YUMAGULOVA<sup>2</sup>, M.N. BELOVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Republic Infectious Clinical Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

## Etiological structure and antibiotic resistance of sepsis pathogens in patients with COVID-19

### Contact details:

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

**The purpose** — to study the etiological structure and antibiotic resistance of sepsis pathogens in patients with COVID-19.

**Material and methods.** A retrospective observational, uncontrolled study was conducted. We analyzed the results of an examination survey of 584 patients with severe and extremely severe forms of COVID-19 hospitalized at the Republic Clinical Infectious Diseases Hospital in Kazan from April 1, 2020 to October 1, 2022. Identification of the pathogen in blood and other biological materials was carried out using a Microflex LT Bruker mass spectrometer. The antibiotic sensitivity of the isolated bacterial strains was determined by the disk diffusion method using an ADAGIO analyzer (France).

**Results.** Various types of bacteria were isolated from the blood of 76 (13%) patients with severe and critical forms of COVID-19, including: *A. baumannii* (23.7%), *K. pneumoniae* (19.7%), *S. haemolyticus* (19.7%), *S. aureus* (7.9%), *E. faecium* (11.8%), *E. faecalis* (7.9%), *E. coli* (3.9%), *R. planticola* (2.6%), *P. aeruginosa* (2.6%), *S. pneumoniae* (2.6%), *S. maltophilia* (1.3%), and *B. cereus* (1.3%). In 15 patients (19.7%) associations of 2–3 types of bacteria were isolated from the blood. *A. baumannii* isolates were resistant to carbapenems (94.5%), fluoroquinolones and aminoglycosides (100%), and trimethoprim-sulfamethoxazole (83.3%) strains. *K. pneumoniae* strains were resistant to carbapenems (60%), cephalosporins (cefixime, ceftazidime) (73.3%), fluoroquinolones (ciprofloxacin) (80%), aminoglycosides (60%), and semisynthetic penicillins (100%). 33.3% of *S. aureus* strains were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, 16.7% — to oxacillin, erythromycin and gentamicin. Resistance of *S. haemolyticus* to trimethoprim-sulfamethoxazole was detected in 86.7%, to erythromycin — in 80%, to norfloxacin — in 50% of strains. 93.3% of *S. haemolyticus* strains were methicillin-resistant. 88.9% of *E. faecium* strains were resistant to ampicillin, 22.2% to tigecycline, 11.1% to linezolid. 50% of *E. faecalis* strains were resistant to norfloxacin, 16.7% of strains were resistant to amoxicillin, ampicillin and piperacillin. *P. aeruginosa* 50% of strains were resistant to levofloxacin. *R. planticola* was resistant to all antibiotics tested. *S. maltophilia* demonstrated sensitivity to co-trimoxazole only with increased exposure.

**Conclusion.** Bacterial sepsis was diagnosed in 13% of severe and extremely severe patients with COVID-19. The etiological structure of sepsis includes a wide range of pathogens with a predominance of multi-resistant bacteria from the group of ESKAPE pathogens. Data on the etiological structure and antibiotic resistance of isolated pathogens should be taken into account for the rational use of antimicrobial drugs in the treatment of sepsis in patients with COVID-19.

**Key words:** COVID-19, sepsis, antibiotic resistance.

(For citation: Nikolaeva I.V., Gaynatullina L.R., Guseva S.E., Yumagulova E.F., Belova M.N. Etiological structure and antibiotic resistance of sepsis pathogens in patients with COVID-19. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 90-95)

Пандемия COVID-19 стала причиной заболевания почти 800 млн человек и летального исхода у 7 млн человек во всем мире [1]. В период пандемии COVID-19 отмечался рост числа случаев тяжелых бактериальных и грибковых суперинфекций, в том числе сепсиса различной этиологии [2, 3]. Согласно определению Международного консенсуса Sepsis-3, сепсис представляет собой патологический процесс, в основе которого лежит нерегулируемая системная воспалительная реакция организма на инфекцию различной этиологии в сочетании с остро развившейся органной дисфункцией или доказательством микробной диссеминации [4]. По данным Zhang G. et al. (2020), у 58% пациентов с тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, развивались вторичные инфекции, включая инфекции кровотока, респираторные и инфекции мочевых путей [5]. По данным Wang L. et al. (2020), 81,7% пациентов, умерших от COVID-19, имели вторичную бактериальную инфекцию [6]. Доказано, что развитие бактериального сепсиса у больных COVID-19 было связано с 2,5-кратным увеличением риска смерти [7].

В период пандемии широкое и необоснованное применение антибактериальных препаратов на амбулаторном и госпитальном этапе лечения больных коронавирусной инфекцией привело к росту антибиотикорезистентности и широкому распространению мультирезистентных возбудителей бактериальных инфекций, в связи с чем для эффективного лечения бактериальных суперинфекций больных с COVID-19 крайне важно идентифицировать вторичный патоген, а также определить его чувствительность к антимикробным препаратам [8–13].

**Цель исследования** — изучить этиологическую структуру и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у больных COVID-19.

#### Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное неконтролируемое исследование. Проанализированы лабораторные и инструментальные данные, а также сведения из консультативных заключений специалистов о состоянии больных, полученные в ходе стационарного обследования 584 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 в возрасте  $\geq 18$  лет, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Казани в период с 1 апреля 2020 г. по 1 октября 2022 г. У всех пациентов клинико-лабораторные данные соответствовали критериям «Сепсиса-3» в связи с наличием пневмонии и синдрома полиорганной недостаточности с оценкой по SOFA более 2 баллов. Тяжесть состояния пациентов оценивалась согласно актуальным версиям «Временных методических рекомендаций» «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ [14, 15]. Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом ПЦР исследования назофарингеального мазка на РНК SARS-CoV-2. Всем пациентам проведено микробиологическое исследование крови. У 32 пациентов с подтвержденной бактериемией проведено микробиологическое исследование мочи, у 14 — аспирата эндотрахеальной трубки (ЭТТ). Идентификацию возбудителя в крови и других биологических материалах (моча, ЭТТ аспират) проводили с использованием масс-

спектрометра Microflex LT Bruker. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов бактерий определялась дискодиффузионным методом с использованием анализатора ADAGIO (Франция).

Из электронной медицинской карты были получены демографические данные, данные анамнеза заболевания, жизни, данные о перенесенных заболеваниях и сопутствующей патологии, клинические данные. Результаты инструментального, лабораторного и микробиологического исследований получены из лабораторной информационной системы (ЛИС).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программе Microsoft Excel версии 2021 г. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и доверительный интервал.

#### Результаты

По результатам микробиологического исследования бактериальный или грибковый сепсис диагностирован у 76 (13%) больных. В этиологической структуре сепсиса Гр+ бактерии составили 50%, Гр- бактерии — 46%, грибы рода *Candida* — 4,0%.

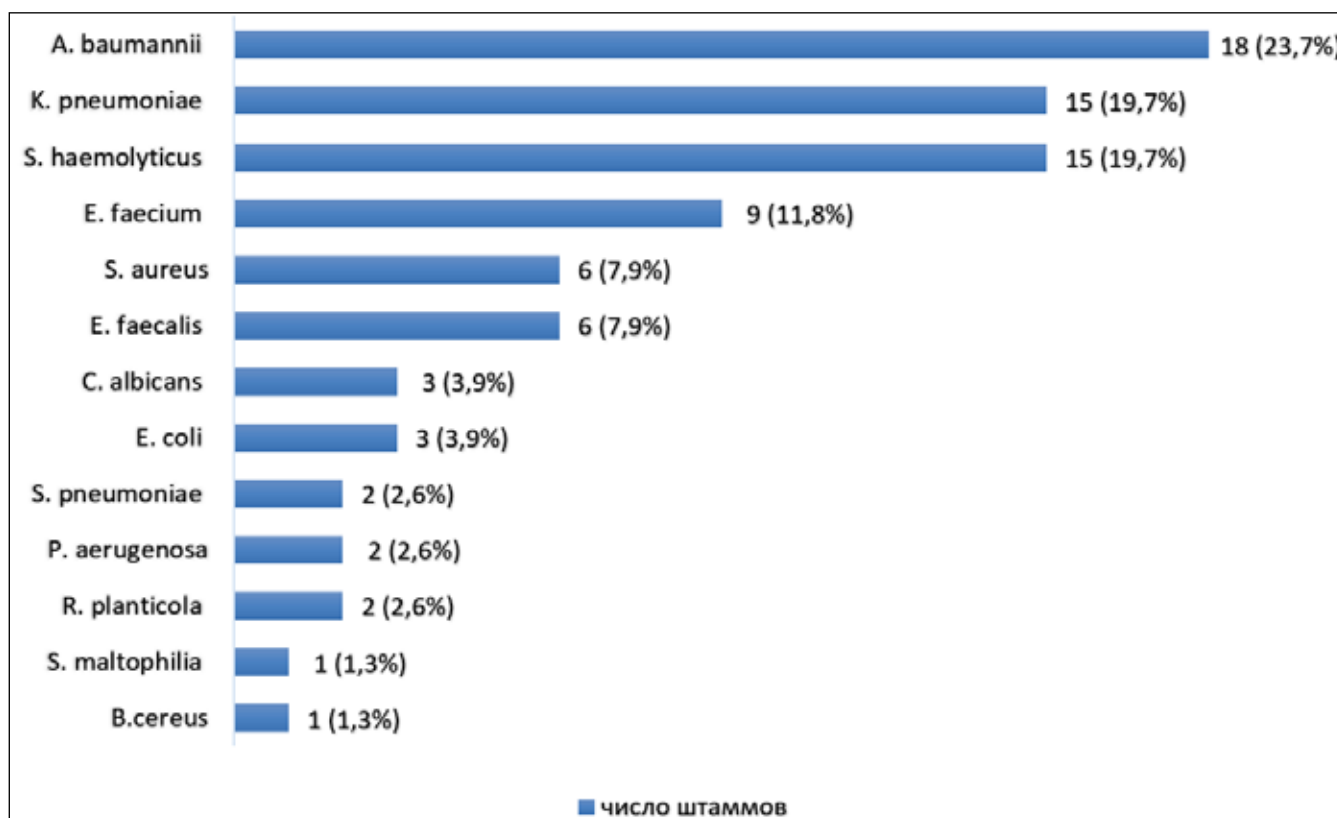
Среди пациентов с COVID-19 и сепсисом 34 (44,7%) были женщины и 42 (55,3%) мужчины. Средний возраст пациентов составил 68 (27–92) лет. 32 пациента (42,1%) госпитализированы в ОРИТ из приемного отделения. 44 пациента (57,9%) переведены в ОРИТ из инфекционных отделений стационара в среднем через 8,1 (min 1 — max 22 дня) дней от момента госпитализации, в связи с ухудшением состояния. У всех пациентов имелась коморбидная патология, наиболее часто — гипертоническая болезнь (69,7%), ожирение (27,6%), ИБС (25%), сахарный диабет (22,4%). Индекс коморбидности Чарльсона составил 4,8 (табл. 1).

У всех пациентов ОРИТ были установлены периферические венозные катетеры, у 94% пациентов — мочевые катетеры. На ИВЛ находились 57 пациентов (75%). Полисегментарная пневмония с объемом поражения легких до 50% (КТ 2) диагностирована при поступлении в ОРИТ у 14 (18,4%), КТ 3 — у 36 (47,4%), КТ 4 — у 19 (25%) больных. У 7 пациентов (9,2%) КТ легких не было проведено по тяжести состояния. Острая дыхательная недостаточность имела место у 100% больных, энцефалопатия диагностирована у 39 (51,3%) больных, ОРДС — у 31 (40,8%), гидроторакс — у 12 (15,8%), острое почечное повреждение — у 6 (7,9%), печеночная недостаточность — у 5 (6,6%), септический шок — у 3 (3,9%), геморрагический инсульт — у 1 (1,3%), абсцесс легких — у 1 (1,3%), острый тромбоз вен нижних конечностей — у 1 (1,3%) пациента.

По результатам микробиологического исследования крови *A. baumannii* выделен у 18 (23,7%), *K. pneumoniae* — у 15 (19,7%), *S. haemolyticus* — у 15 (19,7%), *S. aureus* — у 6 (7,9%), *E. faecium* — у 9 (11,8%), *E. faecalis* — у 6 (7,9%), *E. coli* — у 3 (3,9%), *Candida spp.* — у 3 (3,9%) пациентов (рис. 1). В единичных случаях в крови обнаружены *R. planticola* (2,6%), *P. aeruginosa* (2,6%), *S. pneumoniae* (2,6%), *S. maltophilia* (1,3%), *B. Cereus* (1,3%). У 15 пациентов (19,7%) из крови выделены ассоциации 2–3 видов бактерий. Варианты микробных ассоциа-

**Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с COVID-19 и сепсисом**  
**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 and sepsis**

Параметры	Абс. число (%)
КВИ, тяжелая форма КВИ, крайне тяжелая форма	49 (64,5%) 27 (35,5%)
ИБС Гипертоническая болезнь	19 (25%) 53 (69,7%)
Ожирение Сахарный диабет	21 (27,6%) 17 (22,4%)
Хронические заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхит, бронхиальная астма)	8 (10,5%)
Хронические заболевания ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь, цирроз печени)	9 (11,8%)
Хроническая болезнь почек (ХБП, пиелонефрит)	12 (15,8%)
Онкологические заболевания	8 (10,5%)
Индекс коморбидности Чарльсона	4,8 (1–10)



**Рисунок 1. Этиологическая структура сепсиса у больных COVID-19**  
**Figure 1. Etiological structure of sepsis in COVID-19 patients**

ций были разнообразными: *K. pneumoniae* + *A. baumannii*, *A. baumannii* + *E. faecium*, *A. baumannii* + *R. planticola* + *E. faecalis*, *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa* и др.

Изоляты *A. baumannii* имели экстремальную резистентность к антибиотикам: к карбапенемам были устойчивы 94,5%, фторхинолонами аминогликозидам — 100%, триметоприм-сульфаметаксазолу —

83,3%. Штаммы *K. pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам — в 60%, к цефалоспорином (цеффиксиму, цефтазидиму) — в 73,3%, фторхинолонам (ципрофлоксацину) — в 80%, аминогликозидам — в 60%, полусинтетическим пенициллинам (амоксциллину, ампициллину) — в 100% случаев.

Штаммы *S. aureus* продемонстрировали невысокий уровень устойчивости к антибиотикам. Все

штаммы были чувствительны к линезолиду, тетрациклину, хлорамфениколу. 33,3% изолятов *S. aureus* были устойчивы к триметоприм-сульфаметоксазолу, 16,7% — к оксациллину, эритромицину и гентамицину.

Выявлен высокий уровень устойчивости штаммов *S. haemolyticus* к триметоприм-сульфаметаксазолу (86,7%), эритромицину (80%), норфлоксацину (50%). 93,3% штаммов *S. haemolyticus* были метициллинрезистентными.

88,9% штаммов *E. faecium* были устойчивы к ампициллину, 22,2% — тигециклину, 11,1% — линезолиду. 50% штаммов *E. faecalis* были устойчивы к норфлоксацину, 16,7% штаммов — амоксициллину, ампициллину и пиперациллину. Все штаммы *E. faecalis* были чувствительны к ванкомицину и тигециклину. 100% штаммов *P. Aeruginosa* были чувствительны к амикацину, цiproфлоксацину и карбапенемам, 50% штаммов были устойчивы к левофлоксацину.

*R. planticola* была устойчива ко всем тестируемым антибиотикам (ампициллину, амоксициллину, цефотаксиму, цефепиму, цiproфлоксацину, цефтазидиму). Штамм *S. maltophilia* продемонстрировал промежуточную чувствительность к триметоприм-сульфаметоксазолу при увеличенной экспозиции.

У 7 пациентов (9,2%) из крови и ЭТТ выделены бактерии одного вида: *A. baumannii* у 4 (5,3%), *K. pneumoniae* — 3 (3,9%), *Candida* — 1 (1,3%). У 1 пациента из крови и из ЭТТ выделены ассоциации *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. У 14 (18,4%) пациентов из крови и ЭТТ были выделены различные виды бактерий. У 6 пациентов из крови и мочи выделены: *K. pneumoniae* — 2 (2,6%), *E. coli* — 2 (2,6%), *A. baumannii* — 1 (1,3%), *E. faecium* — 1 (1,3%).

Длительность госпитализации в среднем составила 17,3 дня (1–69 дней). 19 (25%) пациентов были выписаны, 2 (2,6%) пациента переведены в другие стационары. Умерло 55 человек (72,3%).

### Обсуждение

Опыт пандемии COVID-19 свидетельствует о том, что пациенты с тяжелыми формами заболевания имеют высокий риск бактериальной и грибковой суперинфекции [2, 3, 8, 16]. Основными причинами высокой частоты суперинфекции и внутрибольничных инфекций у больных COVID-19 являются лимфоцитопения и снижение иммунных функций хозяина у пациентов в критическом состоянии [17]. У пациентов с артериовенозными катетерами, мочевыми и желудочными зондами, на ИВЛ повышается восприимчивость к внутрибольничным патогенам с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), таким как *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, что приводит к увеличению риска развития септического шока и смерти [13, 18].

Мы изучили частоту развития и этиологическую структуру бактериального сепсиса, развившегося у больных с тяжелой и критической формой COVID-19, госпитализированных в период с 1 апреля 2020 г. по 1 октября 2022 г. Различные виды бактерий в крови, аспиратах ЭТТ, мочи выявлены у 13% пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19, что свидетельствовало о развитии у данных пациентов бактериального сепсиса. Полученные данные согласуются с результатами исследований Шарпелл С. et al. (2022) [10]. Большинство случаев бактериального сепсиса зарегистрировано у больных COVID-19 старше 60 лет (77,6%), что в

большей степени объясняется преобладанием лиц данной возрастной группы среди пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. У всех пациентов присутствовали факторы риска развития внутрибольничной инфекции: пребывание в отделении реанимации, ИВЛ, наличие сосудистых и мочевых катетеров, проведение стероидной и иммуносупрессивной терапии.

С микробиологической точки зрения наблюдался значительный спектр возбудителей сепсиса у пациентов с COVID-19, с высокой долей МЛУ-бактерий. В этиологической структуре сепсиса у пациентов с COVID-19 доминировали возбудители из числа ESKAPE-патогенов (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*), которые являются основными возбудителями внутрибольничного сепсиса во всем мире и хорошо известны своими вирулентными свойствами и МЛУ, вплоть до панрезистентности [9–11, 13, 18]. Выявлена экстремальная резистентность к антибиотикам у штаммов *A. baumannii*, обладавших высокой устойчивостью к фторхинолонам, карбапенемам, аминогликозидам и триметоприм-сульфаметаксазолу. Большинство выделенных штаммов *K. pneumoniae* были устойчивы к цефалоспорином, полусинтетическим пенициллинам и фторхинолонам, к амикацину и эртапенему.

Обращает на себя внимание значительная доля в этиологической структуре сепсиса полирезистентных *S. haemolyticus* (19,7%). Общеизвестно, что коагулазонегативные стафилококки (КОС) являются распространенными контаминантами в культурах крови, однако КОС также признаны значимыми патогенами катетер-ассоциированных инфекций кровотока [19]. В связи с этим интерпретация положительных результатов выделения КОС из крови представляет затруднение [20]. По данным Elzi L. et al. (2012), подтверждением этиологической роли КОС в развитии инфекции кровотока являются наличие у пациента, наряду с положительной гемокультурой, 2–3 критериев системной воспалительной реакции и центрального венозного катетера [19].

У тяжелых пациентов с COVID-19 в нашем исследовании в крови обнаружены редкие возбудители сепсиса: *R. planticola*, *S. maltophilia*, *B. cereus*. Данные патогены могут быть возбудителями внебольничных и внутрибольничных инфекций: бактериемии, пневмонии, инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей [20]. По результатам наших исследований, штаммы *R. planticola* и *S. maltophilia* были устойчивы ко всем тестируемым антибиотикам, что делает терапию вызванных ими инфекций весьма проблематичной.

У каждого 5-го пациента с бактериальным сепсисом из крови выделены 2–3 вида бактерий в различных комбинациях. Исход полимикробного сепсиса во всех случаях был летальный. По данным литературы, полимикробный сепсис ассоциируется с худшими исходами для пациентов, чем мономикробный сепсис. Развитие полимикробного сепсиса и высокая смертность от вирусно-бактериального сепсиса у больных COVID-19 объясняется глубокой иммуносупрессией, обусловленной преобладанием противовоспалительных медиаторов и выраженной лимфопенией в результате апоптоза [10, 21–23].

Таким образом, микробиологически подтвержденный сепсис диагностирован у 13% тяжелых и критических больных с COVID-19. Бактериальный сепсис в данной группе может быть вызван широким спектром возбудителей с преобладанием мульти-





резистентных бактерий из группы ESKAPE-патогенов. Данные об этиологической структуре и антибиотикорезистентности выделенных патогенов следует учитывать для рационального использования антимикробных препаратов в терапии сепсиса у больных COVID-19.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Случаи COVID-19. Информационная панель ВОЗ по COVID-19 (who.int). — URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
2. Gu X., Zhou F., Wang Y. et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment // *Eur. Res. Rev.* — 2020. — Vol. 29 (157). — 200038. DOI: 10.1183/16000617.0038-2020
3. Hoque M.N., Akter S., Mishu I.D. et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis // *Microb. Pathog.* — 2021. — Vol. 156. — 104941. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104941
4. Singer M. et al. The Third International consensus definitions for sepsis and septic shock. (Sepsis-3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315 (8). — С. 801–810.
5. Zhang G., Hu C., Luo L. et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // *J. Clin. Virol.* — 2020. — Vol. 127. — 104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364
6. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up // *J. Inf.* — 2020. — Vol. 80 (6). — P. 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
7. Martins-Filho P.R., Tavares C.S.S, Santos V.S. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data // *Eur. J. Int. Med.* — 2020. — Vol. 76. — P. 97–99. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.043
8. Pasquini Z., Barocci I., Brescini L. et al. Bloodstream infections in the COVID-19 era: results from an Italian multi-centre study // *Int. J. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 111. — P. 31–36. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.065
9. Heubner L., Hattenhauer S., Güldner A. et al. Characteristics and outcomes of sepsis patients with and without COVID-19 // *J. Infect. Pub. Health.* — 2022. — Vol. 15 (6). — P. 670–676. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.05.008
10. Shappell C.N., Klompas M., Kanjilal S. et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of sepsis caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 versus other pathogens in hospitalized patients with COVID-19 // *Crit. Care Explor.* — 2022. — Vol. 4 (5). — P. e0703. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000703
11. Puzniak L.A., Bauer K.A., Yu K.C. et al. A multicenter evaluation of antibacterial use in hospitalized patients through the SARS-Cov-2 pandemic waves // *BMC Infect. Dis.* — 2023. — Vol. 23 (1). — P. 117. DOI: 10.1186/s12879-023-08042-0
12. Walsh T.J., Bright R.A., Ahuja A. et al. Meeting the challenges of sepsis in severe coronavirus disease 2019: a call to arms // *Open Forum Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 10 (1). — P. ofac645. DOI: 10.1093/ofid/ofac645
13. Bartoszewicz M., Czaban S.L., Bartoszewicz K., Kuźmiuk D., Ładny J.R. Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study // *Ther. Adv. Infect. Dis.* — 2023. — Vol. 10. — 20499361231207178. DOI: 10.1177/20499361231207178
14. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексева Е.И. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2020). МЗ РФ.
15. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексева Е.И. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ.
16. Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Letona L. et al. COVID-19-researcher group. Bacterial co-infection at hospital admission in patients with COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 118. — P. 197–202. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.003
17. Кароли Н.А., Ребров А.П. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2023. — Т. 4, № 1. — С. 28–39. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39
18. Protonotariou E., Mantzana P., Meletis G. et al. Microbiological characteristics of bacteremias among COVID-19 hospitalized patients in a tertiary referral hospital in Northern Greece during the second epidemic wave // *FEMS Microbes.* — 2021. — Vol. 2. — xtab021. DOI: 10.1093/femsmc/xtab021
19. Elzi L., Babouee B., Vögeli N., Laffer R. et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18 (9). — P. E355–361. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03964.x
20. Edbert D., Mertaniasih N.M., Endraswari P.D. Phenotypic analyses of blood culture contaminants in COVID-19 intensive care unit using hierarchical clustering during the pandemic first wave in Surabaya // *Path. Lab. Med. Int.* — 2022. — Vol. 14. — P. 7–13.
21. Salimiyarizi K., Farsiani H. Raoultella infections from clinical to laboratory — update & literature review // *Rev. Clin. Med.* — 2022. — Vol. 9 (4). — P. 159–171.
22. Abed N., Hussein A., Salaheldine S. et al. Outcome of uni-microbial versus polymicrobial sepsis // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14 (1). — P62. DOI: 10.1186/cc8294
23. Wu C.P., Adhi F., Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19 // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2020. — Vol. 87 (11). — P. 659–663. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc015



УДК 616.233-002

**О.И. ПИКУЗА<sup>1</sup>, А.М. ЗАКИРОВА<sup>1</sup>, Е.А. САМОРОДНОВА<sup>1</sup>, Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА<sup>1</sup>, Е.В. ВОЛЯНЮК<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

## Клиническое значение интегральной регистрации маркеров эндотоксического иммунитета и колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов при рецидивирующем бронхите у подростков

### Контактная информация:

**Закирова Альфия Мидхатовна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** azakirova@gmail.com

*Рецидивирующие бронхиты (РБ) занимают одно из первых мест в структуре неспецифических заболеваний респираторного тракта и остаются значимой медико-социальной проблемой в здравоохранении.*

**Цель** — исследовать и оценить клиническую значимость интегральной регистрации маркеров эндотоксического иммунитета и колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов (БЭ) при РБ у подростков.

**Материал и методы.** Обследованы 117 детей (12–17 лет), в том числе 78 с РБ — основная группа, 29 с острым бронхитом (ОБ) — группа сравнения и 23 условно здоровых ребенка — контрольная группа. Проведен анализ анамнестических, клинических, параклинических данных, верификация этиологически значимых вирусов, регистрация искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов (БЭ), индекс колонизации (ИК), микро-ЛАЛ-тест. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS.

**Результаты.** Выявлена существенная разница маркеров колонизационной резистентности и антиэндотоксиновой защиты при рецидивирующем воспалении в респираторном тракте в сравнении с ОБ у сверстников. При РБ исходная степень адгезии *Candida albicans* на БЭ была существенно выше по отношению к ОБ ( $p = 0,0427$ ) и при выписке из стационара не достигала нормативных значений, достоверно отличаясь от пациентов с ОБ ( $p = 0,0391$ ). Высокий индекс искусственной колонизации свидетельствует об активации аллохтонной флоры и нарушении микробиоты в полости рта, что негативно отражается на реактивности организма. У пациентов с РБ существенно снижался титр антигликолипидных антител и у 75% показатели не восстанавливались до нормы, в то время как при ОБ они не отличались от контроля. Отмечены высокие показатели эндотоксина при РБ, по сравнению с ОБ ( $p = 0,0317$ ). У таких пациентов диагностировали более тяжелое течение болезни с симптомами эндогенной интоксикации и длительный срок госпитализации. Методом корреляционного анализа установлена прямая взаимосвязь высокой степени между искусственной колонизацией и концентрацией эндотоксина ( $r = 0,71$ ). Взаимосвязь между указанными параметрами при ОБ была существенно менее выражена ( $r = 0,3$ ). Полученные результаты указывают на тесную интеграцию и взаимомодуляцию функции местного иммунитета полости рта и антиэндотоксиновой защиты.

**Выводы.** Интегральная регистрация маркеров реактивности специфического антиэндотоксинового иммунитета и колонизационной резистентности отражают тяжесть течения воспалительного процесса в респираторном тракте и являются предикторами риска формирования хронического патологического процесса в бронхолегочной системе.

**Ключевые слова:** подростки, бронхиты, колонизационная резистентность, антиэндотоксиновый иммунитет, интеграция.

(Для цитирования: Пикуза О.И., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Файзуллина Р.А., Волянюк Е.В. Клиническое значение интегральной регистрации маркеров эндотоксического иммунитета и колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов при рецидивирующем бронхите у подростков. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 96-103)

DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-96-103

**O.I. PIKUZA<sup>1</sup>, A.M. ZAKIROVA<sup>1</sup>, E.A. SAMORODNOVA<sup>1</sup>, R.A. FAYZULLINA<sup>1</sup>, E.V. VOLYANYUK<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

# Clinical significance of integral registration of markers of endotoxic immunity and colonization resistance of buccal epitheliocytes in recurrent bronchitis in adolescents

**Contact details:****Zakirova A.M.** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Children's Diseases Propedeutics and Faculty Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** azakirova@gmail.com

*Recurrent bronchitis (RB) occupies one of the key places in the structure of nonspecific diseases of the respiratory tract and remains a significant medical and social problem in healthcare.*

**The purpose** — to investigate and evaluate the clinical significance of integral registration of markers of endotoxic immunity and colonization resistance of buccal epithelial cells (BE) in RB in adolescents.

**Material and methods.** The study included 117 children (12–17 years old), including 78 with RB — the main group, 29 with acute bronchitis (AB) — the comparison group and 23 conditionally healthy children — the control group. The analysis of anamnestic, clinical, paraclinical data, verification of etiologically significant viruses, registration of artificial colonization of buccal epithelial cells (BE), colonization index (CI), micro-LAL test were carried out. Statistical processing of the results was carried out using the SPSS program.

**Results.** A significant difference in markers of colonization resistance and anti-endotoxin protection was revealed in recurrent inflammation in the respiratory tract in comparison with AB in peers. In RB, the initial degree of *Candida albicans* adhesion to BE was significantly higher in relation to AB ( $p = 0.0427$ ) and upon discharge from the hospital did not reach normative values, being significantly different from patients with AB ( $p = 0.0391$ ). The high index of artificial colonization indicates the activation of allochthonous flora and disruption of the microbiota in the oral cavity, which negatively affects the body reactivity. In patients with RB, the titer of antiglycolipid antibodies significantly decreased and in 75% the values did not return to normal, while in AB they did not differ from the control. High levels of endotoxin were noted in RB compared to AB ( $p = 0.0317$ ). Such patients were diagnosed with a more severe course of the disease with symptoms of endogenous intoxication and a long hospitalization period. Using the method of correlation analysis, a high direct relationship was established between artificial colonization and endotoxin concentration ( $r = 0.71$ ). The relationship between these parameters in AB was significantly less pronounced ( $r = 0.3$ ). The results obtained indicate close integration and mutual modulation of the local oral immunity and antiendotoxin defense.

**Conclusion.** Integral registration of the markers of reactivity of specific anti-endotoxin immunity and colonization resistance reflect the severe inflammatory process in the respiratory tract and predict the risk of a chronic pathological process in the bronchopulmonary system.

**Key words:** adolescents, bronchitis, colonization resistance, anti-endotoxin immunity, integration.

(For citation: Pikuza O.I., Zakirova A.M., Samorodnova E.A., Fayzullina R.A., Volyanyuk E.V. Clinical significance of integral registration of markers of endotoxic immunity and colonization resistance of buccal epitheliocytes in recurrent bronchitis in adolescents. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 96-103)

В структуре общей заболеваемости детей подросткового возраста на протяжении последних лет наблюдается рост патологии органов дыхания преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней респираторного тракта [1–2]. По напряженности биологических процессов в организме подростковый период занимает второе место после периода новорожденности [3]. Бурный скачок роста, сочетающийся с гормональной и психоэмоциональной перестройкой, усиленной деятельностью всех органов и систем, представляет из себя значительную «нагрузку» на организм подростка [4]. В подростковом возрасте происходит формирование стереотипов поведения, вредных привычек, существенно влияющих на здоровье в последующей жизни [5]. Большая часть детей не способна адекватно оценить тяжесть течения болезни, поздно обращается за медицинской помощью, игнорирует назначенный комплекс терапевтических мероприятий, что обуславливает тенденцию к трансформации заболевания, затяжному и стертому течению [6]. В условиях напряженной социально-экономической ситуации, стрессовых воздействий и антропогенных влияний неуклонно возрастает удельный вес так называемых «иммунокомпрометированных» детей, особенно периода пубертата [7]. Отмечены возрастные особенности течения рецидивов бронхолегочных заболеваний у подростков, акцентированы процессы возрастной эволюции [8–9]. Неслучайно, что среди актуальных вопросов современной медицины одно из первых мест занимает проблема здоровья подростков и тенденция к хронизации бронхолегочной патологии [10–12]. Данные публикаций ряда исследований среди разных возрастных групп от периода новорожденности до позднего среднего возраста взрослого населения содержат важные эпидемиологические доказательства того, что события детства, повторные эпизоды бронхита программируют повышение риска хронической патологии бронхолегочной системы у взрослых, их непосредственную связь (хронические неспецифические заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких и другие) [13–15]. Это обуславливает то, что во всем мире идет интенсивный поиск выяснения причин возникновения хронических заболеваний респираторного тракта у взрослых и особенностей факторов их развития [16–18]. В связи с этим пациентам с рецидивирующей воспалительной патологией бронхов уделяется пристальное внимание к тренингу факторов риска с позиций прогностической ценности их наличия в отдельные периоды жизни и у взрослых [19–22].

Поскольку слизистые оболочки верхних дыхательных путей являются первым барьером на пути многочисленных аэрогенных патогенов местной защиты, именно они в значительной степени определяют адаптационные возможности организма человека [23, 24]. Исследования значимости показателей локального иммунитета в клинической практике находятся в центре внимания медицинских работников [25]. Срыв функциональных резервов местного иммунитета открывает доступ патологической микрофлоре во внутреннюю среду, вызывая перестройку адаптивного иммунитета и гомеостаза [26]. Одним из важнейших индикаторов местной защиты является колонизация облигатной микробиоты полости рта, среди которой доминируют «оральные стрептококки» [27]. Их протективный эффект реализуется через комплекс механизмов, связанных

с метаболизмом индигенной микробиоты кишечника. Дисбиотические сдвиги в системе пищеварения, пролиферация грамм-негативной флоры служат источником агентов, вызывающих снижение иммунологической реактивности, транслокацию антигенов в системный кровоток, продуцирующих эндотоксин с широким спектром биологического действия [28]. Именно этим в определенной степени можно объяснить рецидивирующий характер воспалительного процесса бронхов, присутствия в клинике симптомов интоксикации наряду с синдромом респираторных явлений.

**Цель работы** — исследовать и оценить клиническую значимость интегральной регистрации маркеров эндотоксинового иммунитета и колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов при рецидивирующем бронхите у подростков.

#### Материал и методы

В исследование были включены 117 пациентов в возрасте от 12 до 17 лет, в том числе 78 с рецидивирующим бронхитом (РБ) — основная группа и 29 с острым бронхитом (ОБ) — группа сравнения, госпитализированных в детский стационар ЦГКБ № 18 г. Казани. Вариант течения бронхита оценивали комплексно с учетом классификации бронхолегочных заболеваний у детей [29]. Диагноз устанавливали на основании анамнестических данных, клинических результатов, параклинического обследования и собственных исследований. Клиническое обследование проводилось в динамике в течение всего периода пребывания пациентов в стационаре. Детям по показаниям проводили инструментальные методы диагностики (рентгенография легких, оценка внешнего дыхания и др.), а также консультации специалистов узкого профиля.

Контрольную группу составили 23 условно здоровых ребенка, аналогичного возраста и пола, которые по совокупности анамнестических и клинико-лабораторных данных не имели признаков заболевания. Учитывали фактор социального анамнеза (тип семьи, жилищно-бытовые условия, формирование вредных привычек, генетический анамнез, табакокурение). Из медико-биологических факторов наибольшее внимание уделяли состоянию здоровья родителей, течению перинатального периода, раннего детства, физическому развитию, преморбидному фону.

Верификацию этиологически значимых вирусных агентов проводили методом обнаружения вирусных антигенов в эпителии носовых ходов с помощью стандартных флюоресцирующих антител «Предприятия по производству диагностических препаратов лаборатории ФГБУ НИИ института гриппа им. А.А. Смородинцевой» МЗ РФ г. Санкт-Петербург. Использовали флюоресцирующие иммуноглобулины к вирусам парагриппа, респираторно-синцитиальной (РС), рино- и аденовирусам. Возрастно-половая характеристика обследованных подростков представлена в табл. 1.

Из приведенных данных видно, что число диагностированных бронхитов было больше у пациентов мальчиков (68,29%) с преобладанием в возрасте 15–17 лет.

Распределение детей в зависимости от нозологии бронхита и пола представлено в табл. 2.

Как показали полученные данные, среди обследованных пациентов с РБ преобладали мальчики.

**Таблица 1. Возрастно-половая характеристика обследованных подростков**  
**Table 1. Age and gender characteristics of the examined adolescents**

Пол	Возраст, годы		
	12–14	15–17	Всего
Мальчики, n (%)	26 (31,71%)	56 (68,29)	82 (100%)
Девочки, n (%)	21 (60,0%)	14 (40,0%)	35 (100%)
Всего, n (%)	47 (40,18%)	70 (59,82%)	117 (100,0%)
Контроль	10 (43,47%)	13 (56,52%)	23 (100,0%)

**Таблица 2. Распределение детей в зависимости от формы бронхита и пола**  
**Table 2. Distribution of adolescents by the bronchitis form and gender**

Нозология	Пол ребенка		
	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)	Всего
РБ	60 (76,93%)	18 (23,07%)	78 (100%)
ОБ	22 (56,42%)	17 (43,58%)	39 (100%)
Всего	82 (70,09%)	35 (29,91%)	117 (100,0%)

Специальные методы исследования включали изучение показателей местного иммунитета полости рта: регистрация искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов (БЭ) по методу D. Goldman и E. Goetzl (2003) в модификации А.Н. Маянского и индекса колонизации (ИК) [30]. Для постановки реакции использовали штамм *Candida albicans* «4» из коллекции Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Для определения концентрации эндотоксина в сыворотке крови использовали микро-ЛАЛ-тест (Limulus Amebocyte Lysate-тест) — метод, основанный на способности гемолимфы рачка *Limulus polyphemus* коагулироваться при контакте с липополисахаридами (ЛПС) любого происхождения. Единицей измерения считали EU/ml, что соответствует 0,2 нг стандарта ЕС — 2/мл. Антиэндотоксиновый иммунитет тестировали методом иммуноферментного анализа (ИФА), результаты выражали в мкг/мл.

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ в соответствии с Хельсинской декларацией. От каждого участника или от его родителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Забор материалов у пациентов осуществляли при поступлении в стационар и перед выпиской.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS, при распределении данных в виде M(SD), где M — среднее арифметическое, SD — среднее квадратическое отклонение. Парные сыворотки двух независимых

величин рассчитывали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Количественную оценку линейной связи между двумя величинами определяли с использованием ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

### Результаты и обсуждение

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что наиболее существенно выделялась группа детей с РБ, особенно в возрастном периоде 15–17 лет. Такие негативные факторы риска, как психосоматические стрессы, девиантная форма поведения, дисгармоничность физического развития, табакокурение регистрировались более чем в 2 раза чаще (78,2%), чем у пациентов с ОБ (31,5%). Большинство госпитализированных ранее получали более чем 2–3 курса антибактериальных препаратов в течение года или самостоятельно прерывали курс, что негативно отражалось на течении воспалительного процесса в бронхах. Повторные эпизоды воспалительного поражения в респираторном тракте они переносили от 5 до 7 раз в год, причем у 26 (33,33%) из 78 пациентов с РБ наблюдали obstructивный синдром.

Имунофлюоресцентный анализ позволил зарегистрировать положительные результаты у 81 (69,23%) пациентов из 117 обследованных. Наиболее частыми инфекционными агентами при РБ оказались антигены РС-вируса — 27 (34,61%) из 78, несколько реже аденовирус — 22 (26,92%). У подростков с ОБ, напротив, преобладали риновирусы и аденовирусы: 14 (35,89%) и 10 (25,64%) соответственно из 39 пациентов. Интересен тот факт, что у 21,79% пациентов с повторными эпизодами РБ сохранялось свечение аденовирусного и

РС-антигенов в эпителии носовых ходов к моменту выписки из стационара. Склонность к персистенции данных вирусов в организме человека хорошо известна и описана ранее в литературе [31].

При индикации колонизационной резистентности БЭ слизистых оболочек полости рта был исследован индекс колонизации (ИК) как важного компонента поддержания нормальной микробиоты полости рта, отражающего количество адгезированных на БЭ оральных стрептококков. Нами был также изучен показатель искусственной колонизации, позволяющий проследить устойчивость БЭ к адгезии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на модели *Candida albicans*. Результаты отражены в табл. 3, 4.

Как показали полученные результаты, данные количественного содержания оральных стрептококков зависели от клинического варианта течения бронхита. Так, у пациентов с РБ регистрировался существенно более низкий дефицит облигатной микробиоты, чем у подростков с ОБ.

Наряду с индексом колонизации были изучены показатели искусственной колонизации (табл. 4).

Исходная степень адгезии *Candida albicans* на БЭ была также четко взаимосвязана с клиническим вариантом бронхита. Так, если при ОБ показатели искусственной колонизации составляли 10,2 (0,77) усл. ед., то при РБ они существенно превышали и достигали 14,55 (1,81) клеток *Candida albicans* на 1 БЭ ( $p = 0,0427$ ). В период регрессии признаков

воспалительного процесса и выписки пациентов из стационара искусственная колонизация оставалась высокой и достоверно отличалась от контрольных величин и от ОБ ( $p = 0,0391$ ). Следовательно, у пациентов с РБ даже к периоду ремиссии сохраняется готовность полости рта к адгезии аэрогенных патогенов как маркера дисбиотических сдвигов в пищеварительном тракте.

Для углубленной оценки резервов адаптации подростков наряду с анализом клинико-анамнестических сведений использовали специальные методы регистрации антиэндотоксина защиты у детей. Результаты отражены в табл. 5 и 6.

Анализ концентрации антигликолипидных антител показал, что при всех вариантах бронхита наблюдалось существенное статистически достоверное снижение этого показателя по сравнению с контролем. У большинства пациентов с РБ (75,64%) к моменту выписки из стационара показатели антигликолипидных антител не восстанавливались до нормы ( $p = 0,0316$ ), тогда как при ОБ они не отличались от контроля ( $p = 0,0713$ ).

Проведенное исследование показало существенно высокие показатели при РБ у подростков до 2,86 (0,32) не только по отношению к контролю, но и к подросткам с ОБ ( $p = 0,0317$ ). Клинический анализ показал, что у таких пациентов диагностировали более тяжелое течение болезни с симптомами эндогенной интоксикации и длительный срок госпитализации. Даже к периоду клинической ремиссии

**Таблица 3. Показатели индекса колонизации в зависимости от формы бронхита**  
**Table 3. Parameters of colonization index depending on the bronchitis form**

Нозология	Острый период	*p	**p	Период реконвалесценции	*p	**p
	М (SD)			М (SD)		
РБ (N = 78)	0,83 (0,12)	0,0259	0,0426	1,15 (0,22)	0,0381	0,0483
ОБ (N = 39)	1,17 (0,14)	0,0395		1,34 (0,27)	0,0479	
Контроль (N = 23)	1,94 (0,8)					

Примечание: \*p — по отношению к контролю, \*\*p — между РБ и ОБ.  
Note: \*p — in relation to the control group, \*\*p — between RB and AB.

**Таблица 4. Показатели искусственной колонизации в зависимости от формы бронхита**  
**Table 4. Parameters of artificial colonization depending on the bronchitis form**

Нозология	Острый период	*p	**p	Период реконвалесценции	*p	**p
	М (SD)			М (SD)		
РБ (N = 78)	14,55 (1,81)	0,0085	0,0427	10,81 (0,86)	0,0259	0,0391
ОБ (N = 39)	10,2 (0,77)	0,0237		7,56 (1,46)	0,0693	
Контроль (N = 23)	6,34 (0,67)					

Примечание: \*p — по отношению к контролю, \*\*p — между РБ и ОБ.  
Note: \*p — in relation to the control group, \*\*p — between RB and AB.



**Таблица 5. Концентрация антигликолипидных антител в зависимости от формы и течения бронхита**  
**Table 5. Concentration of antiglycolipid antibodies depending on the bronchitis form and course**

Нозология	Острый период	*p	**p	Период реконвалесценции	*p	**p
	М (SD)			М (SD)		
РБ (N = 78)	14,6 (0,21)	0,0062	0,0461	10,2 (0,4)	0,0316	0,0284
ОБ (N = 39)	8,83 (0,98)			5,18 (0,4)		
Контроль (N = 23)	5,02 (0,29)					

Примечание: \*p — по отношению к контролю, \*\*p — между РБ и ОБ.  
 Note: \*p — in relation to the control group, \*\*p — between RB and AB.

**Таблица 6. Концентрация эндотоксина в системном кровотоке в зависимости от формы бронхита**  
**Table 6. Concentration of endotoxin in the systemic blood flow depending on the bronchitis form**

Нозология	Острый период	*p	**p	Период реконвалесценции	*p	**p
	М (SD)			М (SD)		
РБ (N = 78)	2,86 (0,32)	0,0381	0,0317	2,13 (0,18)	0,0392	0,0275
ОБ (N = 39)	1,85 (0,14)			1,08 (0,09)		
Контроль (N = 23)	1,13 (0,43)					

Примечание: \*p — по отношению к контролю, \*\*p — между РБ и ОБ.  
 Note: \*p — in relation to the control group, \*\*p — between RB and AB.

уровень эндотоксина с рецидивирующим воспалительным процессом в бронхах оставался высоким и существенно превышал нормативные величины ( $p = 0,0392$ ).

Обобщая результаты представленного исследования, нами было обращено внимание на синхронность и однонаправленность сдвигов показателей искусственной колонизации БЭ и концентрации эндотоксина на фоне воспалительного процесса в респираторном тракте. Так, у пациентов с РБ наблюдаются максимальные значения эндотоксина при высокой адгезии *Candida albicans* на БЭ. Этот тезис был подтвержден методом корреляционного анализа. У подростков с РБ показатели корреляции составляли  $r = +0,71$  при сопоставлении индекса колонизации и концентрации эндотоксина и носили максимальный характер. При ОБ исходные величины при сопоставлении указанных показателей также показали положительную корреляцию ( $r = +0,34$ ). Следовательно, снижение устойчивости слизистых оболочек полости рта у подростков с РБ к инфицированию носило, по нашим данным, пролонгированный характер и сохранялось к периоду клинического благополучия, что, по-видимому, создает высокую предрасположенность к повторным рецидивам болезни.

### Выводы

Рецидивирующее течение бронхита у подростков является значительным социально-экономическим грузом не только для пациентов и их родителей, но

и для государства в целом, так как данное заболевание относится к категории одной из высокозатратных областей здравоохранения. По данным литературы, повторные эпизоды РБ играют большую роль в последующем формировании хронической бронхолегочной патологии у взрослых. В этой связи большой интерес представляют исследования, посвященные участию различных факторов в генезе РБ, которые могут быть предикторами осложнений и хронизации заболевания. Одним из таких факторов является уязвимость микробного компонента локальной защиты полости рта как одного из ведущих показателей местного иммунитета. В ходе проведенных исследований была выявлена значительная и существенная разница уровня показателей колонизационной резистентности слизистой оболочки ротоглотки при РБ, по сравнению со здоровыми детьми и пациентами с ОБ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что течение бронхита сопровождается, с одной стороны, обеднением аутохтонной флоры, что доказано по показателям индекса колонизации, а с другой — активацией пролиферации аллохтонной флоры, что подтверждено по реакциям искусственной колонизации *Candida albicans* на БЭ. В исследованиях, проведенных нами ранее, была продемонстрирована связь высокой адгезии грибов с нестабильностью микробиоты в пищеварительной системе [32–35]. По-видимому, перестройка буккальных клеток у подростков с бронхитом затрагивает поверхностные гистологические структуры, имеющие отношение к адгезии

патогенов. На этом фоне у пациентов с РБ, чаще чем с ОБ, регистрировали атипичную для данного биотопа микробиоту в наших исследованиях к *Candida albicans*.

Нельзя исключить, что долговременная активация защитной системы организма подростков в рамках микробного компонента биотопа полости рта способствовала срыву адаптационных резервов специфического гуморального иммунитета, пролиферации грамм-отрицательных бактерий в кишечнике, являющихся источником липополисахаридов, и избыточному поступлению их в общий кровоток. Кроме того, образующиеся в ходе воспалительного процесса эндогенные метаболиты также инициируют повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла кишечной стенки и способствуют массивному поступлению эндотоксина, антигенов кишечной микробиоты из кишечника в кровоток.

Таким образом, стойкое нарушение колонизационной резистентности БЭ можно расценивать как

критерий характера течения воспалительного процесса в бронхиальном дереве и как способ инициации скрыто протекающего формирования хронизации болезни. С клинических позиций полученные результаты позволяют приблизиться к решению вопроса не только к терапии РБ у подростков, но и сконцентрировать внимание на тактику диспансерного подхода к данной группе пациентов.

**Пикуза О.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>

**Закирова А.М.**

<https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>

**Самороднова Е.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-2968-3746>

**Файзуллина Р.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>

**Волянюк Е.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-242-3092>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Махмутов Р.Ф., Золото Е.В., Воробьева В.Г., Бусурин М.Ю., Бобровицкая А.И., Захарова Л.А. Клинико-гематологические особенности при частых рецидивирующих заболеваниях у детей // Университетская клиника. — 2019. — № 1. — С. 58–60.
- Козлов В.К., Лебедев О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гаидуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюллетень. — 2018. — № 70. — С. 15–24.  
DOI: 10.12737/article\_Sc1261553c3636.04058413
- Яйленко А.А. Проблемы подросткового возраста // Смоленский медицинский альманах. — 2016. — № 4. — С. 196–206.
- Егоренкова Д.Д., Ипполитова М.Ф. Развитие законодательства в области охраны репродуктивного здоровья подростков (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2021. — Т. 17, № 2. — С. 5–14.  
DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-5-14
- Коновина С.Р., Слипко М.И., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Проблемы здоровья подростков в Российской Федерации. // Альманах Института коррекционной педагогики. — 2017. — № 31.
- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 184–189. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2112>
- Гайдук И.М., Баирова С.В., Полищук Т.В. и соавт. Организация медико-социальной помощи подросткам в современных условиях // Медицина и организация здравоохранения. — 2021. — Т. 6, № 3. — С. 84–94.
- Трунцова Е.С., Сагитова Г.Р., Хасьянов Э.А. Проблема хронических бронхолегочных заболеваний у подростков // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — Т. 2, № 3. — С. 37–40.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей // Педиатрия. — 2018. — Т. 97, № 2. — С. 8–18.  
DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Современные проблемы состояния здоровья подростков // Практическая медицина. — 2022. — Т. 20, № 7. — С. 28–33.
- Сибирякова Н.В., Чапрасова О.А. Морфофункциональные особенности развития организма подростков // Кронос. — 2022. — Т. 2, № 64. — С. 18–20.
- Федеральная служба государственной статистики «Здравоохранение России 2021» Официальное издание. Статистический сборник. — М., 2021.
- Yilmaz O., Bakirtas A., Ertoyu Karagol H.I. et al. Children with chronic nonspecific isolated cough // Chest. — 2014. — Vol. 145 (6). — P. 1279–1285. DOI: 10.1378/chest.13-2348
- Речкина Е.А. Хроническое obstructивное заболевание легких: путь от ребенка до взрослого // Педиатрия Восточная Европа. — 2019. — Т. 7, № 4. — С. 597–599.
- Орел В.И., Ким А.В., Середа В.М. и др. Организация медико-социальной работы среди детского населения // Педиатр. — 2018. — Т. 9, № 1. — С. 54–60. DOI: 10.17816/PE09154-60
- Фурман Е.Г., Мазунина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Затяжной бактериальный бронхит у детей — «новая» «старая» болезнь // Педиатрия. — 2017. — Т. 96, № 2. — С. 136–144.
- Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рощина А.К., Кузнецов А.Ю., Мирзоев Т.Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей // РМЖ. — 2015. — Т. 23, № 3. — С. 169–173.
- Чечулина О.В., Давлятшина Л.Р. Влияние соматической патологии на репродуктивное здоровье девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2020. — № 1. — С. 116–127. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-116-127
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Григорьева Е.А. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей // Уральский медицинский журнал. — 2017. — № 5. — С. 40–45.
- Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии // Практическая пульмонология. — 2016. — № 2. — С. 64–70.
- Ипполитова М.Ф., Страдымов Ф.И. Возможности и перспективы дневного стационара в Центре охраны репродуктивного здоровья подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2021. — Т. 17, № 1. — С. 6–15.  
DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-6-15
- Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children // J. Thoracic Dis. — 2017. — Vol. 9 (4). — P. 907–913.  
DOI: 10.21037/jtd.2017.03.53
- Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. — 2019. — 300 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии // Медицинский совет. — 2019. — № 17. — С. 58–75. DOI: 10.21518/2079-701X2019-17-58-75
- Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Дусанов А.Д. Уровень факторов местного иммунитета при хроническом obstructивном бронхите у лиц подросткового возраста // Тюменский мед. журнал. — 2018. — Т. 18, № 1. — С. 16–24.
- Newby H., Marsh A.D., Moller A.B., Adebayo E., Azzopardi P.S., Carvajal L. et al. A Scoping review of adolescent health indicators // J. Adolesc. Health. — 2021. — Vol. 69 (3). — P. 365–374.  
DOI: 10.1016/j.jadohealth.2021.04.026
- Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) // Проблемы медицинской микологии. — 2018. — № 18. — С. 4–9.
- McPherson L., Gewirtz O'Brien J., Miller K., Svetaz M.V. Adolescent health: prevention of injury and death // FPEssent. — 2021. — Vol. 507. — P. 19–25.
- Клинические рекомендации. Бронхит. Дети. — 2021. — С. 34. — URL: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/2c1/jei4lgfwtn7l21sl2m456zjcschs30iw.pdf>
- Коданова Л.Н., Кетлерова Е.С., Соколенова И.И. Физическое развитие детей и подростков. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2020; 10(188): 181–184. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskoe-razvitie-detey-i-podrostkov/viewer>
- Маянский А.Н., Абаджиди М.А., Маянская И.В., Макарова Т.В. Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 8. — С. 31–34.
- Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни // Рос. акад. мед. наук. — 2-е изд. — М.: Изд-во РАМН, 2004. — 384 с.

33. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М. и др. Аггезия *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах как индикатор гомеостатического равновесия микробиоты у детей с хроническим гастроэзофагеальным рефлюксом // Каз. мед. журнал. — 2022. — Т. 103, № 5. — С. 744–750.

34. Пикуза О.И., Закирова А.М., Волянюк Е.В., Филатов В.С., Пикуза А.В., Закиров А.М. Функциональный потенциал колонизационной защиты буккальных эпителиоцитов как индикатор клинического течения заболеваний респираторного тракта // Практическая медицина. — 2023. — Т. 21, № 1. — С. 76–80.

35. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Сабирзянова М.Ф., Лукина О.И., Казакова М.А. Клиниче-

ское значение показателей реактивности специфического антибактериального иммунитета к антигенам микробиоты дуоденального содержимого при различных вариантах воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта // Практическая медицина. — 2023. — Т. 21, № 2. — С. 48–53.

36. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л., Яздани Е.В. Колонизационная резистентность буккальных эпителиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2023. — Т. 68, № 5. — С. 45–52.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ // ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### 36% РОССИЯН УВЕЛИЧИЛИ РАСХОДЫ НА ЛЕКАРСТВА И ВРАЧЕЙ ЭТОЙ ЗИМОЙ



36% россиян стали больше тратить на медицинские препараты для профилактики и лечения сезонных заболеваний текущей зимой из-за их участвовавшего количества. 47% отмечают, что стали чаще болеть сами или их близкие. Такие данные получила «АльфаСтрахование» в ходе исследования.

Регулярно покупают витамины или БАДы для поддержания иммунитета 62% опрошенных. В сезон 23–24 гг. участники исследования потратили на них примерно на 25% больше, чем обычно.

Выросли расходы на жаропонижающие — на 10%, сосудосуживающие — 13%, противовирусные — 27%, антибиотики — 24%.

Абсолютное большинство участников опроса как минимум один раз нынешней зимой переболели простудой — 68%. 13% был диагностирован грипп или ОРВИ. 10% — ковид. 5% болели бронхитом. 2% — острым синуситом.

Схему лечения большинству респондентов назначает врач. К нему в первые сутки плохого самочувствия стали обращаться 39% участников исследования. 22% наблюдают за состоянием в течение 2–3 дней, если нет высокой температуры, и занимаются самолечением натуральными средствами.

Большинство опрошенных (68%) выступают против бесконтрольного использования антибиотиков и прибегают к ним в крайнем случае. При этом 56% считают допустимым использование иммуномодуляторов, и именно они стали основной покупкой в аптеке в текущем зимнем сезоне.

Источник: [www.kommersant.ru](http://www.kommersant.ru)

УДК 578.834.1

**Ф.М. ЯКУПОВА<sup>1,2</sup>, Р.В. ГАРИПОВА<sup>1-3</sup>, К.Р. САФИНА<sup>4</sup>, А.И. ГИСМИЕВА<sup>1</sup>, А.Р. НУРУТДИНОВА<sup>1</sup>, Е.И. АЛЕКСЕЕВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>4</sup>Республиканский центр профессиональной патологии МЗ РТ, г. Казань

## Новая коронавирусная инфекция профессионального генеза у медицинских работников Республики Татарстан

### Контактная информация:

**Якупова Фарида Мударисовна** — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, доцент кафедры внутренних болезней**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-904-766-42-36, **e-mail:** faridalet@mail.ru

**Цель исследования** — провести клинико-эпидемиологический и экспертный анализ случаев новой коронавирусной инфекции (НКВИ) профессионального генеза у медицинских работников Республики Татарстан.

**Материалы и методы.** Выполнили ретроспективный анализ медицинской документации медицинских работников (МР) с НКВИ, направленной в Республиканский центр профессиональной патологии МЗ РТ (РЦППМЗ РТ) для проведения экспертизы связи заболевания с профессией ( $n = 47$ , 40 летальных случаев, 7 — осложненные формы COVID-19 без летального исхода) в период с апреля 2020 г. по август 2023 г.

**Результаты.** Исследуемую группу МР с НКВИ ( $n = 47$ ) составили преимущественно женщины — 30 (63,8%), средний возраст — 58 (50; 64) лет. В структуре должностей МР преобладали врачи различных специальностей — 20 (42,5%) и медицинские сестры — 16 (34%). По данным прививочного анамнеза вакцинированы были только 12 (25,5%) МР. Коморбидные заболевания выявлены у 43 (91,5%) пациентов. На момент госпитализации ведущими клиническими синдромами были инфекционно-токсический и респираторный. Диагноз верифицирован у 46 (97,9%) МР методом ПЦР при выявлении РНК SARS-COV2 в орофарингеальном мазке. На фоне тяжелого течения болезни у 40 (85,1%) МР наступил летальный исход, у 7 (14,9%) — осложненное течение с исходом в пневмофиброз или нейросенсорную тугоухость. При экспертизе связи случаев НКВИ с профессией у 40 (85,1%) из 47 МР установлен диагноз профессионального заболевания (ПЗ). Согласно Федерального закона № 125-ФЗ от 24.07.1998 МР, а также членам их семей (в случае смерти МР) при установлении связи НКВИ с профессией были предоставлены различные виды обеспечения по страхованию и единовременная страховая выплата.

**Выводы.** Связь НКВИ с профессией была установлена у 40 (85,1%) из 47 медицинских работников (33 случая — с летальным исходом, 7 — осложненное течение COVID-19). Развитие осложненных и летальных форм COVID-19 профессионального генеза зарегистрировано у МР в возрасте старше 45 лет с неблагоприятным преморбидом, в том числе и у привитых лиц с множественной коморбидностью. Доконтактная иммунопрофилактика по-прежнему востребована у лиц среднего и пожилого возраста, в группах профессионального риска. На современном этапе сохраняет свою актуальность своевременная специфическая диагностика, этиотропная и патогенетическая терапии НКВИ.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; медицинские работники; профессиональное заболевание.

(Для цитирования: Якупова Ф.М., Гарипова Р.В., Сафина К.Р., Гисмиева А.И., Нурутдинова А.Р., Алексеева Е.И. Новая коронавирусная инфекция профессионального генеза у медицинских работников Республики Татарстан. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 104-109)

DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-104-109

**F.M. YAKUPOVA<sup>1,2</sup>, R.V. GARIPOVA<sup>1-3</sup>, K.R. SAFINA<sup>4</sup>, A.I. GISMIEVA<sup>1</sup>, A.R. NURUTDINOVA<sup>1</sup>, E.I. ALEKSEEVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University Federation, Kazan<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan<sup>4</sup>Republic Center of Occupational Pathology, Kazan

## New coronavirus infection of professional origin in medical workers of the Republic of Tatarstan

### Contact details:

**Yakupova F.M.** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Associate Professor of the Department of Internal Medicine

**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420110, **tel.:** +7-904-766-42-36, **e-mail:** faridalet@mail.ru

**The purpose** — to conduct a clinical, epidemiological and expert analysis of occupational cases of new coronavirus infection (NCVI) in medical workers (MW) of the Republic of Tatarstan.

**Material and methods.** On the basis of the Republic Center for Occupational Pathology (RCPP), a retrospective analysis of the medical documentation was conducted ( $n = 47$ , 40 fatal cases, 7 complicated COVID-19 without fatal outcome, from April 2020 to August 2023).

**Results.** The study group of MW with NCVI ( $n = 47$ ) consisted mainly of women — 30 (63.8%), median age 58 (50; 64) years. Doctors of various specialties (20/42.5%) and nurses — 16 (34%) prevailed in the structure of positions of MW with NCVI. According to the vaccination history, only 12 (25.5%) MW were vaccinated. Comorbid diseases were detected in 43 (91.5%) patients. At the time of hospitalization, the leading clinical syndromes were infectious-toxic and respiratory. The diagnosis was verified in 46 (97.9%) MW by PCR when SARS-CoV2 RNA was detected in an oropharyngeal smear. Against the background of the disease severity, 40 (85.1%) MW had a fatal outcome, 7 (14.9%) had a complicated course with outcome in pneumofibrosis or sensor-neural hearing loss. Upon examination of the NCVI cases connection with the occupation, 40 (85.1%) were diagnosed with occupational disease (PD). according to Article 8 of Federal Law No. 125-FZ of 07/24/1998, various types of insurance and a one-time insurance were provided to medical workers and their family members (in case of the MW death), if the connection of the NCVI with the occupation was established.

**Conclusion.** Connection of the NCVI with the occupation was established in 40 (85.1%) out of 47 medical workers (33 cases with a fatal outcome; 7 cases of a complicated COVID-19). The development of complicated and lethal forms of COVID-19 was registered in medical workers aged over 45 years old with unfavorable premorbid, including in vaccinated individuals with multiple comorbidity. Pre-contact immunoprophylaxis is still in demand in middle and older age groups, and in occupational risk groups. At the present stage, timely specific diagnosis of NCVI and the appointment of effective etiotropic and proactive pathogenetic therapy remain relevant.

**Key words:** new coronavirus infection; medical workers; occupational disease.

(For citation: Yakupova F.M., Garipova R.V., Safina K.R., Gismieva A.I., Nurutdinova A.R., Alekseeva E.I. New coronavirus infection of professional origin in medical workers of the Republic of Tatarstan. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 104-109)



Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) с широким спектром клинических проявлений от легких форм респираторной инфекции до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), развития гиперкоагуляции, поражения различных органов и систем, сепсиса и септического шока стала угрозой общественного здравоохранения во всем мире в начале 2020 г. [1]. Драматические страницы пандемии НКВИ связаны с высокой частотой профессионального заражения и летальных исходов у медицинских работников (МР), первыми взявшими на себя удар новой инфекции [2]. В письме Федеральной службы по труду и занятости (Роструд) от 10.04.2020 № 550-ПР указано, что заражение COVID-19 медицинских работников на рабочем месте подлежит расследованию как профессиональное заболевание (ПЗ) [3].

**Цель исследования** — провести клинко-эпидемиологический и экспертный анализ случаев НКВИ профессионального генеза у медицинских работников Республики Татарстан.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации МР с НКВИ, направленной в Республиканский центр профессиональной патологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РЦПП МЗ РТ) для проведения экспертизы связи заболевания с профессией ( $n = 47$ , 40 летальных случаев, 7 — осложненные формы COVID-19 без летального исхода): выписки из медицинской документации, содержащие клинические данные состояния здоровья МР (в том числе посмертные эпикризы, протоколы патологоанатомических вскрытий, справки о смерти при смертельных исходах), карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (далее — карта эпидемиологического обследования), санитарно-гигиенические характеристики (СГХ) условий труда, копии трудовых книжек, выписки из приказа о переводе МР в инфекционное отделение / госпиталь для оказания медицинской помощи пациентам с НКВИ, должностные инструкции и извещения об установлении заключительного диагноза ПЗ в период с апреля 2020 г. по август 2023 г.

Согласно Письму Минтруда России № 15-3/10/П-4559, Минздрава России № 28-0/И/2-6772 от 19.05.2020 [4], в РЦПП МЗ РТ проводилась экспертиза связи COVID-19 с профессией в случае смерти медицинского работника в результате инфицирования COVID-19 при исполнении им трудовых обязанностей или после перенесенного заболевания, вызванного COVID-19, с развитием осложнений и установлением стойкой утраты трудоспособности, если заболевание возникло при исполнении трудовых обязанностей.

В случаях, когда речь шла о временной нетрудоспособности у МР, перенесшего COVID-19, расследование страхового случая проводилось только врачебной комиссией (ВК) медицинской организации (МО), в которой работал МР, без участия центра профпатологии. По результатам расследования ВК в Фонд социального страхования (ФСС) Российской Федерации направляла справку, согласно которой ФСС РФ осуществлял одновременную страховую выплату, установленную Указом Президента РФ от 6.05.2020 г. № 313 «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников» [5–7].

Диагноз COVID-19 устанавливался в МО по месту обращения по клинко-эпидемиологическими параклиническими данным в соответствии с временными методическими рекомендациями (ВМР), действовавшими на момент обращения. В стандартизованных протоколах рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) указывалась степень поражения легких при визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением: КТ-0 — при отсутствии характерных проявлений; КТ-1 — менее 25% объема легких; КТ-2 — 25–50%; КТ-3 — 50–75%; КТ-4 — более 75% объема легких. Верифицировалась НКВИ методом ПЦР выявлением РНК SARS-CoV2 в орофарингеальной мазке, методом ИФА с обнаружением специфических антител к SARS-CoV2 [1].

Экспертиза связи НКВИ с профессией проводилась в РЦПП МЗ РТ в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 15.12.2000 № 967 (действовало до 1.03.2023) [8], приказом МЗ РФ от 31.01.2019 № 36н [9]. Основным документом, устанавливающим возможность заражения инфекционным заболеванием при выполнении профессиональных обязанностей, служит карта эпидемиологического обследования. В картах эпидемиологического обследования в разделе II «Поиск источника и фактора передачи инфекции» и разделе IV «Выводы из эпидемиологического обследования» указывалось, что наиболее вероятное место заражения — по месту работы, вероятный источник инфекции — контакт с больными COVID-19 за 2–14 дней до заболевания. В СГХ условий труда отмечалось, что заболевание (НКВИ) возникло при исполнении МР трудовых обязанностей — работа с пациентами или коллегами, у которых подтверждено наличие COVID-19. В карте эпидемиологического обследования и в СГХ предоставлялся список контактных больных COVID-19.

Для статистического анализа использовались методы описательной статистики, табличное представление, качественные показатели представлены в виде абсолютного и относительного значений  $n$  (%) встречаемости изучаемого признака. Для количественных данных (не имеющих нормального распределения) рассчитывалась медиана ( $Me$ ) или 50-й перцентиль, 25-й (нижняя квартиль) и 75-й (верхняя квартиль) перцентили в следующем виде:  $Me$  (25; 75%). Для оценки статистической значимости качественных признаков использован анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) — критерий  $\chi^2$ -Пирсона. В случае, когда одно из ожидаемых значений составляет от 5 до 9, критерий  $\chi^2$  рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера. При использовании точного метода Фишера значение, полученное в ходе расчета критерия, соответствует точному значению уровня значимости  $p$ . Для попарного сравнения количественных характеристик в несвязанных группах (независимые выборки) пациентов использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. За критический уровень статистической значимости принято значение  $p$ -уровня, равное 0,05. Используемое программное обеспечение: Statistica 6.0 (Install Shield Software Corporation, 1984–2001, США, № BXXR006B092218FAN11), Python 3.8.3 (среда разработки Anaconda 4.8.3 Individual Edition, 2021 AnacondaInc.), Microsoft Excel 2019.

### Результаты

Исследуемую группу МР с НКВИ ( $n = 47$ ) составили преимущественно женщины — 30 (63,8%) человек. Средний возраст — 58 (50; 64) лет, в возрасте 45–59 лет были 22 (46,8%), 60–75 лет — 20 (42,5%), 18–44 лет — 5 (10,6%) МР. В структуре должностей преобладали врачи различных специальностей: терапевты, анестезиологи-реаниматологи, психиатры-наркологи, педиатры, врачи скорой медицинской помощи, стоматологи, дерматовенерологи, инфекционисты, неврологи, онкологи, врачи судебно-медицинской экспертизы, хирурги — 20 (42,5%) и медицинские сестры амбулаторной участковой сети и многопрофильных стационаров — 16 (34%), что связано с экстренным перепрофилированием различных МО во временные инфекционные госпитали в период пандемии. Среди МР были также сотрудники бригад скорой медицинской помощи — 8 (17%) и младшие медсестры — 3 (6,3%). В основном МР работали в медицинских учреждениях г. Казани — 17 (36,3%) и Набережных Челнов — 9 (19,2%). По данным эпидемиологического анамнеза у 40 (85,1%) МР указывалось на профессиональный контакт с пациентами с подтвержденным заболеванием COVID-19, а у 7 (14,9%) — с инфицированными коллегами в рабочее время при совместном выполнении профессиональных обязанностей. При оказании медицинской помощи все МР работали в одноразовых защитных костюмах, респираторе или масках, перчатках, бахилах, очках, защитном экране в соответствии с нормативной документацией [10]. Использовали одноразовые медицинские маски с учетом соответствующего неблагоприятного производственного фактора систематического применения (согласно инструкции по охране труда), смена данных масок проводилась каждые 2 ч. После осмотра пациентов все одноразовые СИЗ дезинфицировали и утилизировали.

По данным прививочного анамнеза имели вакцинацию против SARS-CoV2 только 12 из 47 (25,5%) МР. Следует отметить, что привитость (доля лиц, «охваченных» прививками) значимо ( $p = 0,037$ ) различалась среди МР, в зависимости от исхода НКВИ: у МР с летальным исходом ( $n = 40$ ) — 8 (20%); у МР с осложненным течением болезни (без летального исхода) — 4 (57,1%) из 7 получили полный курс вакцинации Гам-Ковид-Вак с последующей ревакцинацией Спутник-Лайт [1]. Погибшие в 2020 г. ( $n = 25$ ) МР не были привиты по причине отсутствия вакцины (первая вакцина появилась в декабре 2020 г.); отказы от вакцинации среди погибших МР в 2021 ( $n = 14$ ) и 2022 гг. ( $n = 1$ ) составили, соответственно, 6 (42,9%) и 1 (100%) случаев. Среди пациентов с тяжелой ( $n = 36$ ) и среднетяжелой ( $n = 11$ ) формами НКВИ, соответственно, у 28 (77,7%) и у 6 (54,5%) в анамнезе отсутствовала вакцинация против SARS-CoV2.

Коморбидные заболевания выявились у 43 (91,5%) из 47 пациентов (табл. 1). Необходимо отметить, что у 30 (64%) из 47 МР наблюдалось сочетание более 3–4 сопутствующих заболеваний — множественная коморбидность [11], в том числе у 8 (20%) привитых МР с летальным исходом ( $n = 40$ ). Средние значения сроков обращения заболевших медработников в МО составили 5 (3; 8) дней, сроков госпитализации — 6 (3; 8) дней. На момент госпитализации ведущими клиническими синдромами были инфекционно-токсический (в виде субфебрильной — у 39 (83%) или фебрильной температуры — у 5 (10,6%) пациентов) и респираторный: в виде сухого кашля — у 39 (83%), тахипноэ до 22–32 в мин — у 28 (59,6%), одышки — у 39 (83%), у 28 (59,6%) больных — снижение сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) до 60–93%, что составило в среднем 92 (90; 94) % при норме  $SpO_2$  выше 95% [1]. Анамнестические и клинично-инструментальные показатели у МР,

**Таблица 1. Сопутствующая патология у МР в зависимости от исхода НКВИ**  
**Table 1. Comorbid pathology in MW depending on the NCVI outcome**

Сопутствующие заболевания	МР с летальным исходом ( $n = 40$ ), абс. значение (%)	МР без летального исхода ( $n = 7$ ), абс. значение (%)	p-уровень значимости
Избыточная масса тела	13 (32,5)	4 (57)	0,21
Ожирение 1–3 степени	9 (22,5)	3 (42,9)	0,25
Ишемическая болезнь сердца	18 (45)	3 (42,9)	0,92
Гипертоническая болезнь	26 (65)	4 (57,1)	0,69
Сахарный диабет	8 (20)	1 (14,3)	0,72
Эрозивный гастрит	2 (5)	1 (14,3)	0,35
Хронический гломерулонефрит	3 (7,5)	0	—*
Патология органов дыхания	4 (10)	0	—*

Примечания: \* — не представляется возможным применить критерий оценки различий встречаемости для признака, ввиду отсутствия наблюдений в одной из групп сравнения.

Notes: \* — not possible to apply the criterion for assessing the differences of the parameter occurrence due to the absence of observations in one of the comparison groups.

**Таблица 2. Анамнестические и клинично-инструментальные показатели пациентов в зависимости от исхода НКВИ**

**Table 2. Anamnestic and clinical-instrumental parameters of patients depending on the NCVI outcome**

Показатели	MP с летальным исходом (n = 40), абс. значение (%)	MP без летального исхода (n = 7), абс. значение (%)	p-уровень значимости
Инфекционно-токсический синдром	40 (100)	4 (57,1)	<b>0,001*</b>
Респираторный синдром	29 (72,5)	7 (100)	0,113
Поражение легких КТ-1-2	19 (47,5)	2 (28,8)	0,36
Поражение легких КТ-3	8 (20)	4 (57,1)	<b>0,038*</b>
Поражение легких КТ-4	13 (32,5)	1 (14,3)	0,33
Снижение SpO <sub>2</sub> менее 95%	22 (55)	6 (85,7)	0,13
Доля привитых	8 (20)	4 (57,1)	<b>0,0378*</b>
Доля пациентов с тяжелой формой	31 (77,5)	5 (71,4)	0,725

Примечания: \* — у значимо различающихся показателей p-уровни выделены полужирным шрифтом.

Notes: \* — p-levels for significantly different indicators are shown in bold.

в зависимости от исхода НКВИ, приведены в табл. 2. Следует отметить, что средняя продолжительность лихорадки у MP с летальным исходом и у MP с осложненным течением НКВИ значимо не различалась ( $p = 0,12$ ) и составила 11,5 (8,0; 17,5) и 7,0 (6,0; 12,0) дней соответственно.

Диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)» был установлен у 46 (97,9%) MP методом ПЦР при выявлении РНК SARS-CoV2 в орофарингеальном мазке, у 1 (2,1%) — выявлены в ИФА антитела IgM к SARS-CoV2. На основании данных анализа по появлению и распространению новых вариантов вируса с учетом даты заболевания предполагалось заражение бета-штаммом у 21 (44,7%), у 20 (42,6%) — дельта, из них у 19 пациентов — летальный исход; омикрон — у 4 (8,5%) и эпсилон — у 2 (4,2%) MP [12].

В качестве противовирусных препаратов 12 (25,5%) заболевших MP использовали лопинавир, ингавирин, калидавир, впоследствии не подтвердившие свою эффективность в отношении SARS-CoV2. Из рекомендуемых в настоящее время в качестве этиотропных препаратов 8 (17%) из 47 пациентов получали умифеновир, не являющийся препаратом выбора для лечения тяжелых и средне-тяжелых (стационарных) форм заболевания [1]. С учетом бактериальных осложнений у 44 (93,6%) MP назначались антибактериальные препараты (макролиды и цефалоспорины). В рамках патогенетической терапии пациенты получали: антикоагулянты; иммуносупрессивную терапию для купирования патологической активации иммунного ответа: глюкокортикостероиды использовали у 45 (95,7%), антицитокиновую терапию инфликсимабом — у 8 (17%) из 47 MP. Оксигенотерапия проводилась у 10 (21,2%), искусственная вентиляция легких — у 28 (59,5%) пациентов. На фоне развития острой дыхательной недостаточности (ОРДС, отек легких у

33 (82,5%)) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у 7 (17,5%) наступил летальный исход у 40 (85,1%) из 47 MP, в среднем на 23 (16,75; 35,75) день болезни. Осложнения в исходе НКВИ зарегистрированы у 7 (14,9%) MP: у 6 (12,8%) — пневмофиброз с дыхательной недостаточностью, у 1 (2,1%) врача-реаниматолога — двусторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость 3 степени. При экспертизе связи случаев НКВИ с профессией у 40 (85,1%) из 47 установлен диагноз ПЗ: у 33 MP — с летальным исходом и у 7 MP — с осложненной формой НКВИ. У 7 погибших MP не была установлена связь заболевания с профессией, так как по карте эпидобследования за 2 недели до заболевания при исполнении ими трудовых обязанностей не установлен контакт с пациентами, у которых было подтверждено наличие COVID-19.

Медработникам, а также членам их семей (в случае смерти MP) при установлении связи НКВИ с профессией, согласно ст. 8 Федерального закона от 24.07.1998 № 125-ФЗ [13], были предоставлены различные виды обеспечения по страхованию, а также согласно действовавшему до 15.07.2022 г. Указу Президента РФ от 6.05.2020 № 313 [5] им полагались дополнительные страховые гарантии в виде единовременной страховой выплаты. Всем MP была оказана медико-социальная поддержка в виде страховых выплат и оплаты дополнительных расходов, связанных с медицинской реабилитацией, согласно Федеральному закону № 125.

#### Выводы

Связь НКВИ с профессией была установлена у 40 (85,1%) из 47 медицинских работников, из них 33 случая — с летальным исходом, 7 случаев — COVID-19 с исходом в пневмофиброз с дыхательной недостаточностью или с развитием нейросенсорной тугоухости. Летальные случаи НКВИ преимущест-

венно отмечались в 2020 г. у 25 (62,5%) из 40 МР, что, возможно, связано как с тяжелым течением COVID-19, вызванным дельта-штаммом вируса, так и с высокой вероятностью заражения в условиях перепрофилирования медицинских организаций, недостаточным опытом работы МР с инфекционными больными, отсутствием специфической терапии и профилактики в начале пандемии. Летальные формы COVID-19 зарегистрированы у медработников старше 45 лет (Me 58 (50; 64) лет) с неблагоприятным преморбидом, в том числе и у привитых лиц с множественной коморбидностью. Наличие 3–4 хронических заболеваний, избыточной массы тела и ожирения у медицинских работников можно рассматривать как внепрофессиональные предикторы тяжелого течения НКВИ, требующие внимания при проведении экспертизы профпригодности МР

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)» (утв. МЗ РФ) (вместе с «Рекомендациями по описанию данных РГ и КТ ОГК», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением иммунохимических методов», «Рекомендованными схемами лечения в амбулаторных условиях», «Рекомендованными схемами лечения в условиях стационара», «Инструкцией по соблюдению мер инфекционной безопасности для выездных бригад скорой медицинской помощи»). [Электронный ресурс] — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_347896/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/)
2. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., Смирнова С.С., Карбовнича Е.А., Никитская А.Д. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников: факторы риска заражения и развития тяжелых клинических форм // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2022. — № 2. — С. 26–33. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-26-33
3. Письмо Федеральной службы по труду и занятости «О расследовании случаев заражения медицинских работников коронавирусной инфекцией при исполнении должностных обязанностей» № 550-ПП от 10.04.2020. [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_351745/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351745/)
4. Письмо Минтруда России № 15-3/10/П-4559, МЗ РФ № 28-0/И/2-6772 от 19.05.2020 «Об организации расследования страховых случаев причинения вреда здоровью медицинских работников, непосредственно работающих с пациентами, у которых подтверждено наличие новой коронавирусной инфекции (COVID-19), и пациентами с подозрением на эту инфекцию». [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_353181/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_353181/)
5. Указ Президента РФ от 6.05.2020 № 313 «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников». [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_351969/?ysclid=ls32vkr9as738831440](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351969/?ysclid=ls32vkr9as738831440)
6. Постановление Правительства РФ от 16.05.2020 № 695 «Об утверждении Временного положения о расследовании страховых случаев причинения вреда здоровью медицинского работника в связи с развитием у него полученных при исполнении трудовых обязанностей заболевания (синдрома) или осложнения, повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности, вызванных новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной лабораторными методами исследования, а при невозможности их проведения — решением врачебной комиссии, принятым на основании результатов компьютерной томографии

для работы с пациентами COVID-19. Доконтактная иммунопрофилактика по-прежнему востребована у лиц старших возрастных групп и в группах профессионального риска.

**Якупова Ф.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-8416-0885>

**Гарипова Р.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-8986-8030>

**Сафина К.Р.**

<https://orcid.org/0009-0006-0673-623X>

**Гисмиева А.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-1898-0225>

**Нурутдинова А.Р.**

<https://orcid.org/0009-0004-1423-1691>

**Алексеева Е.И.**

<https://orcid.org/0009-0002-6095-1660>

легких». [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_352716/?ysclid=ls3331f5q501074795](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_352716/?ysclid=ls3331f5q501074795)

7. Постановление Правительства РФ от 20.02.2021 № 239 «Об утверждении Временного положения о расследовании страховых случаев причинения вреда здоровью медицинского работника в связи с развитием у него полученных при исполнении трудовых обязанностей заболевания (синдрома) или осложнения, повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности, вызванных новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной лабораторными методами исследования, а при невозможности их проведения — решением врачебной комиссии, принятым на основании результатов компьютерной томографии легких». [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_378076/?ysclid=ls334561k1624737510](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_378076/?ysclid=ls334561k1624737510)

8. Постановление Правительства РФ от 15.12.2000 № 967 «Об утверждении положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний». [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_29577/?ysclid=ls3355wle298977967](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_29577/?ysclid=ls3355wle298977967)

9. Приказ Минздрава России от 31.01.2019 № 36н «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии ПЗ». [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72100444/?ysclid=ls336xeru2794968979>

10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.05.2020 № 15 (ред. от 20.06.2022) «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" (вместе с "СП 3.1.3597-20. Санитарно-эпидемиологические правила...")». (Зарегистрировано в Минюсте России 26.05.2020 № 58465). [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_353494](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_353494)

11. Чжан Ч., Раичич С.Р., Симонова Е.Г., Храпунова И.А., Костинов М.П. Частота летальных исходов при новой коронавирусной инфекции среди вакцинированных и не вакцинированных против COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 12, № 4. — С. 54–58.

DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-54-5810

12. Елинсон М.А., Бигильдина Э.Р. Ковид-2019: Краткая классификация штаммов, особенности протекания болезни, статистика заболеваемости. [Электронный ресурс]. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kovid-2019-kratkaya-klassifikatsiya-shtammov-osobennosti-protekaniya-bolezni-statistika-zabolevaemosti/viewer>

13. Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» от 24.07.1998 № 125-ФЗ. [Электронный ресурс]. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_19559/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19559/)



## ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.34-006.441

**А.Р. НАГИЕВА<sup>1</sup>, Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ<sup>1,3</sup>, Ю.С. КИТАЕВА<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, г. Москва<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

## Денситометрическая оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина

**Контактная информация:****Нагиева Амалия Романовна** — аспирант кафедры терапии**Адрес:** 123098, г. Москва, ул. Живописная, 46/8, **тел.:** +7 (999) 735-79-82, **e-mail:** nagieva281@gmail.com

*Лимфома Ходжкина чаще диагностируется у пациентов молодого возраста. Одним из поздних осложнений патогенетической терапии лимфомы Ходжкина является развития остеопении / остеопороза и увеличение риска низкоэнергетических переломов. Проведение денситометрии молодым пациентам с целью оценки состояния костной ткани целесообразно, однако ее клиническая оценка остается сложной. При этом вопросы ранней диагностики и профилактики снижений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших противоопухолевую терапию, весьма актуальны.*

**Цель исследования** — изучение особенностей применения денситометрических показателей для верификации остеопении / остеопороза у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.

**Материал и методы.** В исследование включены 63 человека, из них 33 человека — пациенты с лимфомой Ходжкина, получившие патогенетическую терапию, и 30 человек группы контроля — здоровые добровольцы. Для всех пациентов произведены измерения минеральной плотности кости с использованием сканера HOLOGIC (Hologic Inc., Bedford) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и в области бедра (общая площадь бедра и шейки бедра). Определены такие критерии, как минимальные минеральной плотности костной ткани, T-критериев и Z-критерий для молодых пациентов с лимфомой Ходжкина.

**Результаты.** В группе пациентов с лимфомой Ходжкина значимо чаще регистрируется снижением минеральной плотности костной ткани во всех областях измерений, а также Z-критерия в области поясничного отдела позвоночника. К сожалению, у пациентов молодого возраста использование T-критерий может быть только с учетом более интенсивной минерализации костной ткани, чем у лиц старшего возраста и наличия дополнительных факторов риска остеопороза (ПХТ, глюкокортикостероиды, снижение андрогенной и фертильной функции). У пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, снижение T-критерия до остеопении чаще наблюдается в проксимальном отделе бедренной кости.

**Выводы.** Современные возможности диагностики остеопороза позволяет во многих случаях скорректировать минеральный обмен в костной ткани и предотвратить развитие осложнений у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, молодой возраст, остеопороз, денситометрическое исследование.

(Для цитирования: Нагиева А.Р., Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С. Денситометрическая оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 110-116)



DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-110-116

**A.R. NAGIEVA<sup>1</sup>, E.A. PRASKURNICHIY<sup>1,3</sup>, YU.S. KITAEVA<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnasyan, Moscow<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

## Densitometric assessment of bone mineral density in young patients with Hodgkin's lymphoma

**Contact details:****Nagieva A.R.** — postgraduate student of the Therapy Department**Address:** 46/8 Zhivopisnaya St., Moscow, Russian Federation, 123098, **tel.:** +7 (999) 735-79-82, **e-mail:** nagieva281@gmail.com

*Hodgkin's lymphoma is more often diagnosed in young patients. One of the late complications of pathogenetic therapy of Hodgkin's lymphoma is osteopenia/osteoporosis and the increased risk of low-energy fractures. Conducting densitometry in young patients in order to assess the bone tissue condition is advisable, but its clinical assessment remains difficult. At the same time, early diagnosis and prevention of bone mineral density decrease in patients with Hodgkin's lymphoma who received antitumor therapy are very relevant.*

**The purpose** — to study the features of densitometric indicators for the verification of osteopenia / osteoporosis in young patients with Hodgkin's lymphoma.

**Material and methods.** 63 people were included in the study, 33 of them were patients with Hodgkin's lymphoma who received pathogenetic therapy, and 30 people the control group — healthy volunteers. Bone mineral density was measured in all patients using the HOLOGIC (Hologic Inc., Bedford) in the lumbar spine (L1–L4) and in the hip area (the total area of the hip and hip neck). Criteria such as minimum bone mineral density, T-criteria and Z-criteria for young patients with Hodgkin's lymphoma were determined.

**Results.** In the group of patients with Hodgkin's lymphoma, a decrease in bone mineral density is significantly more often recorded in all measurement areas, as well as the Z-criterion in the lumbar spine. Regrettably, in young patients the T-criterion can only be used given a more intensive mineralization of bone tissue than in older people and the presence of additional risk factors for osteoporosis (PCTs, glucocorticosteroids, decreased androgenic and fertile function). In patients with HL who received pathogenetic therapy, a decrease in the T-criterion to osteopenia is more often observed in the proximal femur.

**Conclusion.** In many cases, modern capabilities for osteoporosis diagnostic allow correcting mineral metabolism in bone tissue and preventing the development of complications in young patients with Hodgkin's lymphoma.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, young age, osteoporosis, densitometric examination.

(For citation: Nagieva A.R., Praskurnichiy E.A., Kitaeva Yu.S. Densitometric assessment of bone mineral density in young patients with Hodgkin's lymphoma. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 110-116)

Остеопороз — заболевание, в основе которого лежит нарушение прочности кости в результате изменений количественных и качественных характеристик костной ткани, проявляющийся увеличением риска развития низкоэнергетических переломов [1]. В России наблюдается тенденция к увеличению частоты случаев данной болезни среди лиц пожилого и старческого возраста, в том числе и у более молодых людей.

Развитие остеопороза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями молодого возраста, получивших патогенетическую терапию, свидетельствует о высокой медико-социальной значимости данной проблемы, приводящей к увеличению инвалидизации и смертности среди данной категории лиц, в том числе и среди пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ).

Первичная заболеваемость ЛХ в РФ составляет около 2%. Данная патология чаще диагностируется у людей молодого возраста и подростков, реже у детей и лиц старшего возраста [1]. Применение современных подходов и, в частности, полихимиотерапии (ПХТ) в лечении данной нозологии позволило повысить общую выживаемость до 97% и безрецидивную — до 92%, что, в свою очередь, привело к росту количества осложнений, связанных с высокой токсичностью применяемых цитостатических препаратов [2–5]. ЛХ имеет высокую социальную значимость, связанную с высокой распространенностью заболевания среди лиц молодого и трудоспособного возраста, а также с отдаленными последствиями патогенетической терапии, которые могут быть причиной ранней инвалидизации [6]. Увеличение продолжительности жизни пациентов ассоциируется с развитием поздних осложнений после проводимой противоопухолевой терапии.

Одним из поздних серьезных осложнений противоопухолевой терапии в современной гематологии является патология со стороны опорно-двигательной системы, в том числе увеличение риска развития остеопатии, в основе которого лежит нарушение фосфорно-кальциевого и белкового обмена, а также андрогенной и фертильной функций [6]. К сожалению, у пациентов с ЛХ, основными факторами риска, играющими важную роль в снижении минеральной плотности костной ткани (МПК), явля-

ются: патогенетическая терапия, опухолевый процесс, низкая физическая активность, особенности питания [6, 7]. При этом механизм снижения МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, изучен недостаточно. Одним из важных звеньев патогенеза снижения МПК у данной категории пациентов является нарушение минерального и костного обмена, проявляющееся нарушением метаболизма, минерализации и прочности кости [6, 7]. Снижение плотности костной ткани, нарушение ее микроархитектоники и повышение хрупкости приводят к нарушению баланса обменных процессов в кости, в которой начинают преобладать процессы резорбции над костеобразованием, что приводит к возрастанию риска переломов [8, 9].

К сожалению, не до конца определены механизмы, факторы риска развития остеопороза у лиц молодого возраста с ЛХ и остаются часто не распознанными. Частота встречаемости нарушений МПК у пациентов с ЛХ изучена недостаточно, а имеющиеся данные варьируются из-за включения в исследования разных популяций пациентов и преимущественной оценки областей скелета [7]. При этом критерии снижения МПК были определены для постменопаузальных женщин в возрасте 50 лет и старше и не всегда допустимы к применению для диагностики остеопороза у молодых пациентов. Таким образом, вопросы ранней диагностики снижения МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, весьма актуальны.

**Цель исследования** — изучение особенностей применения денситометрических показателей для верификации остеопении / остеопороза у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию.

#### Материал и методы

В исследование включено 63 человека (мужчин 26 (41%), женщин 37 (59%)), распределенных на две группы: основная группа — 33 пациента с установленным диагнозом ЛХ, группа сравнения — 30 здоровых добровольцев.

Пациенты с ЛХ и группы контроля сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим данным (табл. 1).

**Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп**  
**Table 1. Characteristics of the patients of studied groups**

Признак	Группа пациентов с ЛХ	Группа контроля	p
<b>Количество</b>	33	30	–
<b>Пол:</b> Мужчины Женщины	14 (42%) 19 (58%)	12 (40%) 18 (60%)	p = 0,064 p = 0,064
<b>Возраст, лет</b>	34 [22; 59]	30 [26; 38]	p = 0,064
<b>Рост, см</b>	173 [156; 193]	168 [154; 187]	p = 0,059
<b>Вес, кг</b> <b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	70 [51; 110] 23 [18; 23]	68 [45; 115] 24 [18; 33]	p = 0,471 p = 0,677

Пациентам с ЛХ и группе контроля проведена двухэнергетическая абсорбциометрия костей (DXA-сканирование костей), являющаяся золотым стандартом диагностики остеопороза [6]. Данный метод основан на сканировании кости и определении двухмерной минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани, а показатели минеральной плотности кости являются эквивалентом уровня костной массы [11]. Таким образом, DXA-сканирование костей позволяет точно измерить минеральную плотность кости и определить наличие остеопатии [12].

Изменение костной ткани оценивалось при измерении МПК, Z-критерия и T-критерия с помощью DXA-сканирования костей при оценке денситометрических показателей на аппарате Hologic (Hologic Inc, Bedford).

Оценку костной массы проводят, оценивая содержание минеральных элементов на единицу площади кости, в соответствии с полом и возрастом, а также пиковой костной массой [13]. Определение параметров Z- и T-критерия в результатах DXA-сканирования костей позволяет установить величину стандартного отклонения [13].

Z-критерий обуславливает оценку МПК в сравнении со средними значениями, нормативными для данного возраста и пола [13]. При этом применение данного параметра для диагностики снижений МПК используется для лиц молодого возраста и детей. По Z-критерию поставить остеопороз невозможно, его необходимо рассматривать как скрининговый показатель оценки состояния костной ткани. Значение Z-критерия  $> -2,0$  считается нормой, Z-критерий  $\leq -2,0$  — снижением МПК, что может свидетельствовать о остеопении / остеопорозе [7].

T-критерий определяет количество стандартных отклонений от среднего значения МПК у здоровых лиц в возрасте 20–40 лет, связанный с потерей костной массы и риском развития низкоэнергетических переломов. Значение T-критерия  $\geq -1,0$  SD (стандартное отклонение) считаю нормой, T-критерий от  $-1,0$  до  $-2,5$  SD — остеопенией, T-критерий менее  $-2,5$  SD — остеопорозом. При остеопении механическая прочность кости не изменяется, при остеопорозе, напротив, отмечается значительное понижение, что приводит к снижению выносливости кости при обычных физических нагрузках [13]. Данный параметр уменьшается с постепенным снижением массы кости при увеличении возраста обследуемого. Иными словами, показатели DXA-сканирования костей имеют важное значение в прогнозировании развития остеопороза и низкоэнергетических переломов.

Информация и результаты были визуализированы и систематизированы с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel (2016). Для оценки количественных показателей использовался критерий Шапиро — Уилка, для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна — Уитни. Для изучения связи между явлениями, представленными количественными данными с распределением, отличающимся от нормального, был использован непараметрический метод — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия и выявленные связи считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Пациентам группы с ЛХ диагноз был установлен на основании гистологического и иммуногистохи-

мического исследования биопсированного лимфатического узла, стадия заболевания определена по результатам позитронно-эмиссионной томографии.

В группе пациентов с ЛХ распределение по гистологическому варианту выглядело следующим образом: преобладал вариант нодулярного склероза — 29 пациентов (88%), в меньшем количестве представлены варианты смешанно-клеточный — 4 пациента (12%) и лимфоидного истощения — 1 пациент (3%). В группе пациентов с ЛХ преобладали пациенты со II стадией — 17 пациентов (54%), в меньшем количестве — с III и IV стадией заболевания (9 (27%) и 6 (18%) пациентов соответственно).

В зависимости от объема опухолевого процесса исследуемым с ЛХ проводились следующие схемы I линии ПХТ: escBEACOPP, BEACOPP, ABVD и др. В качестве курсов ПХТ I линии в большинстве случаев применялась схема escBEACOPP (19 человек (58%) получили), в меньшем количестве — ABVD и другие схемы (4 пациента (12%) курсы ABVD и другие схемы).

При проведении рестадирования после 1 линии ПХТ полной ремиссии достигли 12 пациентов (36%), частичной — 14 пациентов (42%), стабилизации — 4 пациента (12%), прогрессировании — 4 пациента (12%). Все пациенты, не достигшие полной ремиссии, продолжили получение противоопухолевой терапии. Применялись в качестве ПХТ — резерва такие схемы, как DHAP, GPD, GEM-P, AVD-BV, GCD, а также иммунотерапия препаратами: ниволумаб и брентуксимаб ведотин. Проведение курсов резерва и иммунотерапии позволило увеличить количество полных ремиссий — 25 пациентов (76%), частичных — 24 пациента (73%).

Пациентам с ЛХ, получавшим патогенетическую терапию, и группе контроля проведено DXA-сканирование костей, результаты которой показаны в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группе исследуемых с ЛХ отмечается значимое снижение МПК, по сравнению с группой контроля ( $p \leq 0,05$ ). Снижение МПК у пациентов с ЛХ отмечено во всех областях измерений. В группе контроля показатели минеральной плотности костной ткани в пределах нормальных показателей. Значительно чаще диагностируется снижение Z-критерия в области поясничного отдела позвоночника у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию. Снижение Z-критерия в контрольной группе до остеопении / остеопороза выявлено не было.

У пациентов молодого возраста с ЛХ может быть использован T-критерий при наличии дополнительных факторов риска остеопороза, таких как получение патогенетической терапии, глюкокортикоидов, снижение андрогенной и фертильной функции. В этой связи в ходе настоящего исследования T-критерий использовался в качестве дополнительного параметра, характеризующего риск снижения МПК [8–10, 12, 13].

Как показано в табл. 3, снижение МПК и T-критерия до остеопении / остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, значимо чаще диагностируются в проксимальном отделе бедра. Снижение МПК у пациентов с ЛХ отмечается до уровня остеопении — 15 (46%) пациентов, до уровня остеопороза — у 7 (21%) пациентов в области проксимального отдела бедра. При анализе Z-критерия не было отмечено значимых отличий во всех исследуемых областях у пациентов

**Таблица 2. Параметры минеральной плотности костной ткани у пациентов в исследуемых группах**  
**Table 2. Parameters of mineral density of bone tissue in the patients of studied groups**

Параметр	Группа пациентов с ЛХ	Группа контроля	р
Количество	33	30	–
МПК поясничного отдела позвоночника	1,23 [0,93; 1,50]	1,02 [0,91; 1,16]	р = 0,047
МПК проксимального отдела бедра	0,91 [0,69; 1,24]	0,92 [0,96; 1,22]	р = 0,008
МПК шейки бедра	1,01 [0,74; 1,29]	0,83 [0,95; 1,14]	р = 0,047
Z критерий поясничного отдела позвоночника	0,34 [-2,50; 2,60]	-0,33 [-2,00; 1,4]	р = 0,030
Z критерий проксимального отдела бедра	-0,49 [-2,40; 1,90]	-0,36 [-2,30; 1,4]	р = 0,498
Z критерий шейки бедра	0,14 [-1,90; 2,60]	-0,41 [-1,80; 2,60]	р = 0,081

**Таблица 3. Частота верификации остеопении / остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании оценки денситометрических показателей в разных областях измерения**  
**Table 2. Frequency of verified osteopenia/osteoporosis in patients with Hodgkin's lymphoma based on densitometric indicators in various measurement areas**

Параметры	Область оценки			р
	Поясничный отдел позвоночника	Проксимальный отдел бедра	Шейка бедра	
	1	2	3	–
<b>МПК</b>	2 (6%)	22 (67%)	12 (36%)	р <sub>2-1</sub> : 0,007 р <sub>2-3</sub> : < 0,001 р <sub>1-3</sub> : 0,012
<b>Z-критерий</b>	1 (3%)	3 (9%)	–	–
<b>T-критерий</b>	5 (15%)	11 (33%)	8 (24%)	р <sub>2-1</sub> : = 0,546 р <sub>2-3</sub> : < 0,001 р <sub>1-3</sub> : = 0,001

Примечание:  $p_{1-2}$  — отражает различия между 1 и 2 областями измерениями,  $p_{2-3}$  — различия между 2 и 3 областями измерениями,  $p_{1-3}$  — различия между 1 и 3 областями измерениями. \* — отмечены статистически значимые различия при  $p \leq 0,05$ .

Note:  $p_{1-2}$  — differences between measurement areas 1 and 2,  $p_{2-3}$  — differences between measurement areas 2 and 3,  $p_{1-3}$  — differences between measurement areas 1 and 3. \* — statistically significant differences at  $p \leq 0,05$ .

с ЛХ исследуемой группы, при этом изменения снижения денситометрических показателей регистрируется в области проксимального отдела бедра.

### Обсуждение

Влияние патогенетической терапии ЛХ и развития остеопоротического процесса в настоящее время остается открытым. При этом взаимосвязь самого заболевания и снижения МПК весьма спорно. Больше оснований считать, что основную роль в

развитии данного процесса в костной ткани играет противоопухолевая терапия [7, 14].

По результатам проведенного нами исследования, значительно чаще диагностировано снижение МПК во всех областях измерения, при этом у 22 пациентов (67%) снижение МПК выявлено в проксимальном отделе бедренной кости.

Причины развития остеопороза у пациентов с ЛХ многочисленны. Однако применение глюкокортикоидов и алкилирующих препаратов в современ-

ных схемах противоопухолевой терапии увеличивают риск развития данного процесса и, как следствие, низкоэнергетических переломов. По данным нашего исследования, показана взаимосвязь современных схем фармакотерапии ЛХ, содержащих глюкокортикостероиды и цитостатические препараты, со снижением МПК, что сопоставимо с результатами других исследователей [8, 14].

Несмотря на молодой возраст пациентов исследуемой группы и низкую частоту переломов, это, вероятно, связано в том, что переломы происходят через несколько лет после окончания патогенетического лечения. Появление переломов у пациентов, получающих глюкокортикостероиды, особенно связано с пероральной терапией, зачастую при дозах, превышающих 7,5 мг преднизолона в сутки [10].

Рекомендуемый возраст для проведения DXA-сканирования костей международным сообществом клинической денситометрии (ISCD): для женщин — 65 и старше; женщины в постменопаузальном периоде — до 65 лет, имеющие факторы риска остеопороза и переломов; для мужчин — 70 и старше; мужчины моложе 70 лет, имеющие факторы риска развития остеопороза и переломов [9]. К сожалению, проведение денситометрии не предусмотрено для планового мониторинга состояния костной ткани пациентам с ЛХ, и результаты проведенного исследования не всегда могут быть применимы к ним. Иными словами, пациентам молодого возраста с ЛХ, получившим патогенетическую терапию, влияющую на снижение костной массы, целесообразно проведение DXA-сканирования костной ткани с применением всех параметров исследования: МПК, Z-критерия, T-критерия.

При этом не разработаны критерии оценки МПК у пациентов молодого возраста, не определены данные о связи МПК и риском развития низкоэнергетических переломов [1]. В немногочисленных литературных источниках переломы диагностируются у лиц молодого возраста при нормальных значениях МПК [4]. Таким образом, необходимо создание критериев диагностики остеопоротического процесса у лиц молодого возраста с дополнительными факторами риска (применение глюкокортикостероидов, сопутствующие заболевания, аменорея вторичная и др.).

При этом в немногочисленных литературных источниках встречается небольшое количество данных о возможности применения T-критерия для оценки остеопении / остеопороза у пациентов молодого возраста. В нашем исследовании данный параметр использовался в связи с тем, что у пациентов

с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, имеются специфические факторы риска, такие как применение глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов в схемах противоопухолевой терапии, а также снижение уровня фертильной и андрогенной функций [14].

T-критерий используется для диагностики остеопороза и степени потери костной массы у пациентов старшего и пожилого возраста. В нашем исследовании достоверно чаще диагностировано снижение T-критерия до остеопении и остеопороза в области проксимального отдела и шейки бедренной кости. При этом снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости наблюдается у 22 пациентов (67%), среди которых у 11 пациентов (33%) отмечено снижение T-критерия до остеопении / остеопороза. Иными словами, по значению T-критерия можно определить риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов. Значения Z-критерия у данной категории пациентов в пределах нормальных значений. Таким образом, применение T-критерия у пациентов молодого возраста позволяет определить развитие остеопороза и уровень потери костной массы, в то время как Z-критерий можно использовать как метод скрининга состояния костной ткани.

Пациентам молодого возраста с ЛХ, получившим патогенетическую терапию, целесообразно проводить оценку костной ткани на более ранних сроках после окончания лечения с целью оценки риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов и своевременного начала профилактических и лечебных мероприятий.

### Выводы

У пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, имеет место высокий риск развития остеопении / остеопороза. Применение дополнительных диагностических параметров оценки состояния костной ткани существенно оптимизирует процесс верификации остеопении / остеопороза у данной категории пациентов на более ранних сроках после окончания лечения.

### Список сокращений

**DXA** — двухэнергетическая рентгеновская денситометрия

**ЛХ** — лимфома Ходжкина

**МПК** — минеральная плотность кости

**ПХТ** — полихимиотерапия

**ISCD** — международное общество клинической денситометрии

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации РФ «Остеопороз». — М., 2021. — 105 с.
2. Inaba H., Cao X., Han A.Q. et al. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia // *Cancer*. — 2018. — Vol. 124 (5). — P. 1025–1035.
3. Aibar-Almazán A., Voltes-Martínez A., Castellote-Caballero Y. et al. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — Vol. 23 (16). — 9465p.
4. Ruchlemer R., Amit-Kohn M., Tvito A., Sindelovsky I., Zimran A., Raveh-Brawer D. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study // *Support Care Cancer*. — 2018. — Vol. 26 (9). — P. 3013–3020.
5. Adejuyigbe B., Kallini J., Chiou D. et al. Osteoporosis: molecular pathology, diagnostics, and therapeutics // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — Vol. 24 (19). — 14583 p.
6. Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г. Костная патология при хронической болезни почек // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25, № 1. — С. 23–28.

7. Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией // *The Russian Archives of Internal Medicine*. — 2023. — Т. 13, № 1. — С. 36–45.
8. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 495 с.
9. Зоткин Е.Г., Косильникова Е.Н. Остеопороз: от организации помощи больным к лечению // *Медлайн экспресс*. — 2007. — Т. 1, № 190. — С. 56–59.
10. Абилова А.С., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. 2 изд., доп. — 2015. — 36 с.
11. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Scientific advisory board of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis (ESCEO) and the Committees of scientific advisors and National Societies of the International osteoporosis foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* — 2019. — Vol. 30 (1). — P. 3–44.



12. Jang S., Graffy P.M., Ziemlewicz T.J. et al. Opportunistic osteoporosis screening at routine abdominal and thoracic CT: normative L1 trabecular attenuation values in more than 20,000 adults // Radiology. — 2019. — Vol. 29 (291). — P. 360–367.

13. Wu X., Zhong J.Y., Wang G., Xu H.J. Factors relating to bone mineral density in young and middle-aged patients with ankylosing

spondylitis // Chin. Med. J. (Engl). — 2021. — Vol. 134 (21). — P. 2556–2563.

14. Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С., Кузнецова Е.В. Ассоциированные с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина, факторы риска развития остеопороза и остеопении // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2022. — Т. 1, № 4. — С. 5–8.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ // ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ПРОСТОЙ ПРОДУКТ, КОТОРЫЙ МОЖЕТ ЗАМЕДЛИТЬ СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА



Обычная капуста содержит в три раза больше витаминов, чем томаты, особенно много в ней витаминов С, Е и бета-каротина, которые являются отличными природными антиоксидантами, способными остановить или замедлить старение клеток, что также замедляет процесс старения организма, как рассказал врач-онколог Андрей Воробьев.

В разговоре Воробьев напомнил, что капуста содержит много пищевых волокон, которые помогают организму выводить токсины и отходы, а также ускоряют пищеварение. Кроме того, в капусте есть антиоксиданты, называемые антоцианами, которые могут помочь уменьшить воспаление.

Отмечается, что антоцианы помогают не только при воспалении. Согласно исследованиям, добавление в рацион капусты также снижает риск сердечных заболеваний.

К тому же, обилие фитостеролов (растительных стеролов) и нерастворимой клетчатки в капусте помогает поддерживать здоровье пищеварительного тракта. Употребление капусты поощряет рост полезных бактерий в желудке, которые защищают иммунную систему. Это особенно актуально для продуктов из ферментированной капусты, таких как кимчи или квашеной капусты.

Источник: [www.med2.ru](http://www.med2.ru)

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 616.72-002 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-117-121

**И.Б. БАЗИНА<sup>1</sup>, О.А. КОЗЫРЕВ<sup>1</sup>, Я.В. ВИНОКУРОВА<sup>1</sup>, Д.Г. КРЕЧИКОВА<sup>2</sup>, М.В. ПОГОДИНА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Смоленск<sup>2</sup>Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Смоленск

## Течение ревматоидного артрита у пациентки с дебютом заболевания в старческом возрасте

**Контактная информация:****Базина Ирина Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии**Адрес:** 214019, г. Смоленск, Крупской, 28, **тел.:** +7-919-047-22-27, **e-mail:** billy\_boss@mail.ru

*Представлено описание клинического случая пациентки с дебютом ревматоидного артрита (РА) в старческом возрасте. Заболевание началось остро на фоне коморбидной патологии, проявлялось высокой активностью, множественным вовлечением крупных и мелких суставов, их отечностью. Для исключения паранеопластического синдрома было проведено тщательное обследование. Коморбидные состояния, нарушение функции почек не позволили назначить базисные препараты, хороший эффект получен от метилпреднизолона. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с РА требует индивидуального подхода с учетом сопутствующих заболеваний и переносимости препаратов.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, коморбидность, паранеопластический синдром.

(Для цитирования: Базина И.Б., Козырев О.А., Винокурова Я.В., Кречикова Д.Г., Погодина М.В. Течение ревматоидного артрита у пациентки с дебютом заболевания в старческом возрасте. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 117-121)

**I.B. BAZINA<sup>1</sup>, O.A. KOZYREV<sup>1</sup>, YA.V. VINOKUROVA<sup>1</sup>, D.G. KRECHIKOVA<sup>2</sup>, M.V. POGODINA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk<sup>2</sup>RZhD-Meditsina Clinical Hospital, Smolensk

## Rheumatoid arthritis in a female patient with the disease onset in an old age

**Contact details:****Bazina Irina Borisovna** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy**Address:** 28 Krupskoy St., Smolensk, Russian Federation, 214019, **tel.:** +7-919-047-22-27, **e-mail:** billy\_boss@mail.ru

*A description of the clinical case of a female patient with the onset of rheumatoid arthritis (RA) in an old age is presented. The disease began acutely against the background of comorbid pathology and was manifested by high activity, multiple involvement of large and small joints, and their swelling. A thorough examination was performed to exclude paraneoplastic syndrome. Comorbid conditions and impaired renal function did not allow the prescription of basic drugs; a good effect was obtained from methylprednisolone. Management of elderly and senile patients with RA requires an individual approach, taking into account concomitant diseases and drug tolerability.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, comorbidity, paraneoplastic syndrome.

(For citation: Bazina I.B., Kozyrev O.A., Vinokurova Ya.V., Krechikova D.G., Pogodina M.V. Rheumatoid arthritis in a female patient with the disease onset in an old age. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 117-121)

Старение населения и рост аутоиммунной патологии ведут к увеличению ревматических заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА). Ревматоидный артрит пожилых (РАП) — это РА, который дебютировал у пациентов после 60 лет [1]. Пожилые пациенты имеют мультиморбидную патологию, которая затрудняет дифференциальную диагностику, утяжеляет прогноз и создает трудности в терапии. [2, 3]. Некоторые авторы считают, что критерии РА, разработанные ACR/EULAR (2010) [4], не совсем оптимальны при РАП, требуется разработка специальных критериев [1]. В настоящее время нет определенного мнения о течении РАП. Так, по данным одних авторов, начало РА в пожилом возрасте характеризуется низкой степенью активности воспалительного процесса. У таких пациентов признаки суставного синдрома развиваются постепенно, в течение нескольких месяцев, а внесуставные проявления отмечаются не чаще чем в 20% случаев [5, 6]. Другие ученые считают, что РАП имеет более острое, практически без продромального периода начало. Суставной синдром сопровождается повышением температуры тела до фебрильных цифр с присоединением внесуставных признаков: лимфаденопатии, ревматоидных узелков, полиневропатии, поражением кожи [7].

**Цель исследования** — изучить течение РА у пациентки с дебютом заболевания в старческом возрасте.

**Клинический случай.** Пациентка М, 84 года, поступила в ревматологическое отделение с жалобами на общую слабость, боли, утреннюю скованность и отечность суставов кистей, лучезапястных, коленных суставов.

**Анамнез заболевания.** Боли в коленных суставах беспокоили последние 15 лет, наблюдалась в поликлинике по месту жительства. Отмечалась повышенная СОЭ до 37–40 мм/ч, состояние расценивалось как остеоартрит, принимала нестероидные противовоспалительные препараты без выраженного эффекта. Характер болей изменился 3 месяца назад, появилась утренняя скованность, интенсивные боли и отечность мелких суставов кистей, крупных суставов, значительное ограничение их функции. Пациентка обратилась к ревматологу и была госпитализирована в плановом порядке. Кроме того, около 25 лет у нее повышается АД, 5 лет беспокоят перебои в работе сердца, лечилась амбулаторно и стационарно. В течение последних 3 лет отмечается повышение уровня креатинина в плазме крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

**Аллергоанамнез:** на эторикокиб отек Квинке.

**Общеклиническое физическое обследование:** кожные покровы телесного цвета, пастозность голеней. Периферические лимфоузлы не увеличены. Мелкие суставы кистей отечны, болезненные при активных и пассивных движениях. Мышечная сила в кистях снижена, ультраярная девиация обеих кистей. Болезненность при пальпации коленных, лучезапястных, локтевых и плечевых суставах. ЧДД: 16 в минуту, дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Пульс 72 в мин. ЧСС 86 в мин, дефицит пульса 14. Тоны сердца приглушены, аритмичные. АД 130/70 мм рт. ст. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины: не выявляются. Печень: нижний край не пальпируется; перкутор-

ные размеры по Курлову: 9/8/7 см. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого (-). Мочеиспускание свободное, безболезненное. Признаков эндокринных нарушений нет.

**В общем анализе крови:** эритроциты  $4,22 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 116 г/л, цветовой показатель 0,8, тромбоциты  $274 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $7,9 \times 10^9/л$ , СОЭ 40 мм/ч. Выявлена нормохромная анемия легкой степени, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с онкопатологией. Высокая СОЭ свидетельствует об активном воспалительном процессе.

**В общем анализ мочи:** плотность 1026, белок 0,033 г/л, эритроциты 0, лейкоциты 5–8 в п/зр. Данные изменения могут говорить о хроническом неспецифическом воспалении у пациентки старческого возраста.

**Биохимическое исследование крови:** общий белок 66,3 г/л, холестерин 5,6 ммоль/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, АСТ 16,8 Ед/л, АЛТ 15,3 Ед/л, креатинин 193,4 мкмоль/л, СРБ 16,1 мг/л, железо 7,7 мкмоль/л, мочевая кислота 367,8 мкмоль/л, РФ 12,3 Ед/мл, СКФ 43,5 мл/мин. Выявлено повышение уровня креатинина и снижение СКФ, которое соответствует 3Б стадии хронической болезни почек. Более вероятно, это может быть результатом длительной АГ и проявлением кардиоренального синдрома. При назначении базисной терапии ревматических заболеваний стоит обязательно обращать внимание на показатели СКФ для коррекции дозы и безопасности лечения.

**Анализ крови на АЦЦП** (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду): 4,6 Ед/мл (норма  $\leq 5$  4,6 Ед/мл). Нормальные значения АЦЦП у больной можно объяснить очень ранней стадией заболевания. Несоответствие между высокой степенью активности РА (DAS28-5,4) и низкими значениями АЦЦП требовало тщательного подхода к постановке диагноза и проведению дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, в первую очередь с онкологией, учитывая возраст больной.

**Денситометрия костной ткани:** Т-критерий (-3,3) свидетельствует об остеопорозе, который может быть как сенильным, так и связанным с развитием РА.

**ЭКГ:** пароксизм фибрилляции предсердий, ЧСС 113 уд в мин, затем синусовый ритм восстановлен, 86 в мин, гипертрофия левого желудочка.

**ФВД** (функция внешнего дыхания): показатели легочной вентиляции умеренно снижены по рестриктивному типу. Данное исследование входит в стандарты обследования больных РА, так как потенциальное назначение метотрексата может усугублять дыхательную недостаточность, приводить к развитию интерстициальных поражений легких (альвеолит) и ограничить назначение основного базисного препарата.

**УЗИ коленных суставов:** выявило дегенеративные изменения, остеофиты как основные признаки остеоартроза. Отсутствие эрозий можно также объяснить ранней стадией заболевания.

**Рентгенография лучезапястных сустава и рентгенография кистей:** признаки остеоартроза 2 стадии в межфаланговых суставах 1–5 пальцев, запястно-пястных суставах и сочленениях запястья обеих кистей.

**УЗИ лучезапястных суставов и суставов кистей:** признаки экссудативно-пролиферативного

синовита левого лучезапястного сустава, тено-синовита общего синовиального влагалища сгибателей пальцев, дегенеративных микрокристаллических изменений суставов левой кисти и левого лучезапястного сустава, что подтверждает выраженное воспаление мелких суставов кистей, наиболее характерное для РА.

**УЗИ органов брюшной полости** показало диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, стеатоз, деформация желчного пузыря, густая желчь, липоматоз. Целью исследования явилось исключение других воспалительных заболеваний, а также метастатическое поражение печени.

При проведении **МСКТ органов грудной клетки** установлен пневмосклероз, единичные образования обоих легких, вероятно, артериовенозная мальформация (АВМ). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (желудок). Обызвествление аорты, коронарных сосудов, брахиоцефального ствола, левой общей сонной артерии, трахеи, бронхов. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника. Жидкостные образования печени (вероятно, кисты). Исследование проводилось для исключения пневмонии, туберкулеза и рака легких, которые могли дать воспалительную активность и проявления паранеопластического синдрома.

**УЗИ органов малого таза и колоноскопия** — не выявлены объемные образования.

Общее число баллов > 6 (7 баллов) указывает на определенный диагноз ревматоидного артрита.

**Клинический диагноз.** Основной: «Ревматоидный артрит, серонегативный, АЦЦП (-), очень ранняя стадия, рентг. 1 (неэрозивный), активность III, DAS28-5,4; ФН II».

**Осложнения:** «Вторичный остеоартроз, остеопороз смешанного генеза (сенильный и аутоиммунный)».

**Сопутствующая патология:** «ИБС: (атеросклеротический кардиосклероз). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. ХБП 3Б ст. (СКФ 43,5 мл/мин). Хронический пиелонефрит, ремиссия. Анемия нормохромная, легкой степени тяжести».

**Лечение.** В связи с высокой степенью активности заболевания пациентке был назначен преднизолон парентерально (в/м) и в таблетках, что позволило значительно улучшить состояние больной. Поскольку имелись трудности купирования болевого синдрома в суставах, дополнительно был назначен ибупрофен на ночь под прикрытием блокатора протонной помпы омепразола (профилактика гастропатии, язвы). В качестве иммуносупрессивной терапии назначен гидроксихлорохин в стандартной суточной дозе. Базисный препарат первой линии в лечении РА метотрексат не был назначен из-за значительного снижения СКФ, изменений ФВД по рестриктивному типу, недостаточности кровообращения и опасности развития побочных эффектов. Кроме того, больной назначались препараты для лечения АГ, недостаточности кровообращения (бисопролол, престариум, арифон), нарушений ритма (аллопенин), антикоагулянты (эликвис).

**Таблица 1. Диагностические критерии ревматоидного артрита EULAR/ACR 2010**  
**Table 1. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis EULAR/ACR 2010**

<b>А. Поражение суставов</b>	<b>0–5 баллов</b>
1 средний / крупный сустав	0
2–10 средних / крупных суставов	1
1–3 мелких сустава	2
4–10 мелких суставов	3
> 10 суставов (из них хотя бы 1 мелкий)	5
<b>В. Серология</b>	<b>0–3 балла</b>
Отрицательный РФ и АЦЦП	0
Положительный РФ или АЦЦП (в низком титре)	2
Положительный РФ или АЦЦП (в высоком титре)	3
<b>С. Длительность синовита</b>	<b>0–1 балл</b>
< 6 недель	0
> 6 недель	1
<b>Д. Острофазовые показатели</b>	<b>0–1 балл</b>
Нормальные СОЭ и ЦРБ	0
Повышение СОЭ и/или ЦРБ	1

На фоне проводимой терапии самочувствие пациентки улучшилось, значительно уменьшились боли и отек суставов, увеличился объем движений. Выписана для амбулаторного лечения.

При выписке рекомендовано: панаксен (при болях в суставах), гидроксихлорохин, эликвис, арифон, престариум, бисопролол, аллапенин, метипред, алендронат (для лечения остеопороза).

После выписки из стационара пациентка наблюдается ревматологом, кардиологом по месту жительства. Стала постепенно снижать дозу преднизолона, боли в суставах и скованность увеличились. Больной рекомендован прием метилпреднизолона в дозе 12 мг/сут., гидроксихлорохин 200 мг/сут. При этом самочувствие и функциональное состояние суставов улучшилось.

### Обсуждение

У данной пациентки РА стал развиваться остро, на фоне остеоартроза, в течение последних 3 месяцев состояние значительно ухудшилось, стали нарастать утренняя скованность и интенсивные боли практически во всех суставах. По данным литературы, выделяют 3 основных клинических варианта, характерных для начала РА. Первый сходен с классическим, у большей части больных определяется ревматоидный фактор (РФ), характерно быстрое развитие деструктивных изменений с формированием эрозивного артрита в течение первого года заболевания. Вторая клиническая форма по симптоматике сходна с ревматической полимиалгией, более часто отмечается вовлечение крупных суставов. Третий вариант характеризуется клиническим сходством с синдромом RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) – ремиттирующий серонегативный симметричный синовит, сопровождающийся мягким отеком. Характерно острое начало с развитием симметричного полиартрита и выраженного двустороннего мягкого отека кистей. Наблюдается более благоприятное течение заболевания, медленное рентгенологическое прогрессирование и высокая частота достижения ремиссии [8, 9]. Для описываемой больной более характерен третий вариант. Учитывая очень раннюю стадию заболевания РА, у нее не повышены уровень АЦЦП и РФ. Тем не менее по критериям диагностики больная набрала 7 баллов. Нередко дебют РА в пожилом возрасте маскирует развитие у больного паранеопластического синдрома, связанного с аутоиммунными реакциями, обусловленными прогрессированием опухолевого процесса. Среди костно-суставных поражений при неоплазиях наиболее часто наблюдается клиническая картина РА [5]. Проявления РА встречаются у 13% онкобольных, особенно при опухолях легкого и желудочно-кишечного тракта с клиникой симметричного полиартрита и вовлечением мелких суставов кистей и стоп. Эти

изменения могут возникать уже в ранних стадиях злокачественного роста, отличаются резистентностью к глюкокортикоидам (ГК) [10]. Необходимо было провести дифференциальной диагностики между дебютом РА и паранеопластическим артритом. Для этого пациентка была тщательно обследована. Онкологического заболевания на момент обследования не выявлено. Коморбидность – актуальная проблема современной клинической гериатрической практики. При клиническом обследовании больных пожилого и старческого возраста диагностируется не менее 4–5 болезней. Часто бывает невозможно отделить суставную патологию от других заболеваний, играющих не менее важную роль в ограничении двигательной способности, ухудшении качества жизни (сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, снижение зрения, слуха и др.). У нашей пациентки имелась патология сердечно-сосудистой системы, фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, нарушение функции почек со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Коморбидные состояния существенно влияют на выбор лечения пожилых пациентов с РА. Низкая СКФ не позволила нашей больной назначить цитостатики, было принято решение назначить гидроксихлорохин и ГКС (метипред 8 мг/сут.). В дальнейшем, после выписки, доза метипреда была увеличена до 12 мг/сут. с достижением ремиссии заболевания. С другой стороны, прием ГКС требует более тщательного контроля АД, коагулограммы, глюкозы крови.

### Выводы

Течение РА у пожилых пациентов имеет, по нашему мнению, индивидуальные особенности, связанные с коморбидностью, состоянием иммунитета. Обязательным является исключение паранеопластического процесса. Лечение РА у пожилых ограничено сопутствующими заболеваниями, снижением функцией печени и почек, развитием недостаточности кровообращения, общетоксическим действием иммуносупрессоров на организм, опасностью развития полиорганной недостаточности. Требуется индивидуальный подход к лечению РА пожилых с учетом коморбидности и переносимости препаратов, коррекция остеопороза.

### Базина И.Б.

<https://orcid.org/0000-0002-3886-8943>

### Козырев О.А.

<https://orcid.org/0000-0001-9715-5532>

### Винокурова Я.В.

<https://orcid.org/0009-0009-6784-9395>

### Кречикова Д.Г.

<https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

### Погодина М.В.

<https://orcid.org/0009-0000-3020-8679>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. — Т. 58, № 4. — С. 447–450.
2. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // Научно-практическая ревматология. 2014 — Т. 52, № 4. — С. 362–365.
3. Лиля А.М., Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней // Современная ревматология. 2019. — Т. 13, № 3. — С. 4–9.

4. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. — Vol. 69. — P. 1580–1588.

5. Сатыбалдыев А.М. Ревматоидный артрит у пожилых // Consilium Medicum. 2007. — Т. 9, № 12. — С. 85–92.

6. Кац Я.А. Дебют ревматоидного артрита в старческом возрасте // Медицинские науки. 2012. — № 5. — С. 36–43.

7. Mastbergen S.C., Jansen N.W., Bijlsma J.W., Lafeber F. Differential direct effects of cyclooxygenase-1/2 inhibition on proteo-



glycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study // *Arthritis Re.s Ther.* — 2006. — Vol. 8 (1). — R2.

8. Kobak S., Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2018. — Vol. 10 (1). — P. 3–11.

9. Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Особенности

течения ревматоидного артрита у пожилых людей // *Клиническая геронтология.* — 2020. — № 11–12. — С. 46–52.

10. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Панкратова С.Ю., Фанасков В.Б., Летаева М.В. Ревматоидный артрит у пожилых пациентов // *Современная ревматология.* 2017. — Т. 11, № 1. — С. 33–37.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ // ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### МНОГИЕ СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА СПОСОБНЫ ПОВРЕЖДАТЬ ПОЧКИ



Врач Чижикова заявила: «Многие современные лекарственные препараты при неправильном использовании могут вызвать острое повреждение почек».

Медик пояснила, что риск лекарственного повреждения почек становится особенно серьезным в тех случаях, когда препараты принимаются пожилыми людьми (вместе со старением организма снижается функция парного органа). Также на состоянии почек негативно сказывается употребление нескольких видов лекарств в течение дня.

«Чем больше лекарств одновременно принимает пациент, тем выше вероятность взаимодействия медикаментов и риск повреждения почек», — предупредила специалист.

Еще один фактор риска — это имеющиеся у человека хронические заболевания в виде сахарного диабета или сердечно-сосудистой патологии. По словам Чижиковой, препараты, которые назначаются пациентам с этими проблемами, часто обладают нефротоксичным эффектом. Врач обратила внимание на то, что заранее сказать, навредит или нет лекарство почкам, практически невозможно.

Источник: [www.medikforum.ru](http://www.medikforum.ru)

УДК 616.127-005.8 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-122-126

**В.В. БЛИНОВА, Т.М. БОГДАНОВА, В.А. СЕМЕНОВА, Е.О. СЕРГЕЕВА, М.А. ЗАНКИН, М.С. СИНЬКЕЕВ**  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов

## Аутоиммунный постинфарктный синдром

### Контактная информация:

**Блинова Виктория Викторовна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

**Адрес:** 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, **тел.:** +7-906-302-45-94, **e-mail:** blinowa.viky@yandex.ru

**Цель исследования** — представить клинический случай, посвященный диагностике аутоиммунного постинфарктного синдрома (синдрома Дресслера).

**Материал и методы.** Проанализирована медицинская документация пациента с инфарктом миокарда, осложнившимся синдромом Дресслера.

**Результаты.** В продемонстрированном клиническом случае представлен пациент с острым распространенным передним инфарктом миокарда, обратившийся за медицинской помощью на 2 сутки заболевания, что возможно явилось причиной развития у него на 11 сутки заболевания аутоиммунного постинфарктного синдрома (фибринозно-экссудативный перикардит, очаговая пневмония, эозинофилия и лабораторные признаки воспаления). Низкая приверженность пациента к проводимому лечению в течение госпитализации способствовала присоединению в последующем коронавирусной инфекции.

**Выводы.** Публикация представляет интерес для кардиологов, врачей функциональной и лучевой диагностики, поскольку диагностика синдрома Дресслера основана главным образом на результатах лабораторно-инструментальных методов исследования, так как начало и течение синдрома Дресслера чаще всего имеет скудную клиническую картину.

**Ключевые слова:** синдром Дресслера, постинфарктный синдром, перикардит, доплерэхокардиография.

(Для цитирования: Блинова В.В., Богданова Т.М., Семенова В.А., Сергеева Е.О., Занкин М.А., Синькеев М.С. Аутоиммунный постинфарктный синдром. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 122-126)

**V.V. BLINOVA, T.M. BOGDANOVA, V.A. SEMENOVA, E.O. SERGEEVA, M.A. ZANKIN, M.S. SINKEEV**  
Saratov State Medical University, Saratov

## Autoimmune postinfarction syndrome

### Contact details:

**Blinova V.V.** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases

**Address:** 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation, 410012, **tel.:** +7-906-302-45-94, **e-mail:** blinowa.viky@yandex.ru

**The purpose** — to present a clinical case of diagnosing the autoimmune postinfarction syndrome (Dressler syndrome).

**Material and methods.** The medical documentation of a patient with myocardial infarction complicated by Dressler syndrome was analyzed.

**Results.** The clinical case presents a patient with acute extensive anterior myocardial infarction who sought medical help on the 2nd day of the disease, which may have caused the autoimmune postinfarction syndrome on the 11th day of the disease (fibrinous exudative pericarditis, focal pneumonia, eosinophilia and laboratory signs of inflammation). The patient's low adherence to the treatment during hospitalization contributed to the subsequent development of coronavirus infection.

**Conclusion.** The publication is of interest to cardiologists, doctors of functional and radiation diagnostics. The diagnosis of Dressler syndrome is based mainly on the results of laboratory and instrumental research methods as the onset and course of Dressler syndrome most often has a poor clinical picture.

**Key words:** Dressler syndrome, post-infarction syndrome, pericarditis, Doppler echocardiography.

(For citation: Blinova V.V., Bogdanova T.M., Semenova V.A., Sergeeva E.O., Zankin M.A., Sinkeev M.S. Autoimmune postinfarction syndrome. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 122-126)

Аутоиммунный постинфарктный синдром впервые описал William Dressler в 1956 г., обозначив его как симптомокомплекс, состоящий из перикардита и плеврита, развивающийся после перенесенного инфаркта миокарда, вследствие аутоиммунной агрессии с последующим развитием гиперергической реакции в сенсibilизированном организме, в связи с чем данному синдрому присвоено имя первооткрывателя [1]. В последующем было отмечено, что синдром Дресслера, кроме перикардита и плеврита, также еще может проявляться пневмонитом, моно- или полиартритом, васкулитом и другими признаками аутоиммунных реакций. Вышперечисленные симптомы встречаются в любой комбинации и сопровождаются клинико-лабораторными признаками воспалительного процесса [2]. Наиболее часто синдром Дресслера развивается у пациентов, перенесших трансмуральный инфаркт миокарда с большой площадью поражения на 2–6 неделе заболевания. Дебют развития синдрома, как правило, не характеризуется яркой клинической картиной, поэтому диагностика его основана на результатах лабораторно-инструментальных методов обследования [3–5].

Учитывая аутоиммунный характер патологического процесса, лежащего в основе синдрома Дресслера, терапия базируется на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6, 7]. При отсутствии эффекта через 1–2 недели от начала лечения НПВП или при непереносимости их добавляют к лечению или назначают колхицин [8]. При невозможности изначального применения НПВП или колхицина терапию синдрома можно начинать с глюкокортикоидов, в иных случаях они

должны выступать как лекарственные препараты второй линии [9].

Широкое применение в настоящее время методов ранней реперфузии миокарда у пациентов с острой коронарной недостаточностью способствует уменьшению частоты возникновения его ранних и поздних осложнений, в том числе и синдрома Дресслера (встречается только у 1% пациентов) [7], что приводит к снижению настороженности к их развитию у врачей.

В реанимацию МЗ СО ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» поступил пациент Д., 72 лет, с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на 2 сутки заболевания с жалобами на жгучие боли за грудиной волнообразного характера с иррадиацией в левую руку и шею.

Из анамнеза заболевания выяснено: длительное время страдает артериальной гипертензией, в связи с чем не обследовался и плановой антигипертензивной терапии не получал. Ухудшение самочувствия два дня назад, когда возникли вышперечисленные жалобы, которые сохранялись по настоящее время, что послужило поводом для вызова скорой медицинской помощи (СМП). На снятой электрокардиограмме (ЭКГ) зафиксирована подострая стадия инфаркта миокарда с локализацией в передне-перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка (рис. 1). Сотрудниками СМП оказана помощь (морфин, гепарин, брилинта), пациент доставлен в приемное отделение.

Анамнез жизни: в течение нескольких последних лет периодически злоупотребляет алкоголем; язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии, последнее обострение — 3 месяца назад.



Рисунок 1. Электрокардиограмма при поступлении  
Figure 1. ECG at admission

На момент поступления при физикальном обследовании пациента без особенностей. В общем анализе крови незначительное повышение лейкоцитов. Маркеры некроза миокарда достоверно положительные, убывающие, исследованные в динамике трехкратно с интервалом в 6 ч. В остальном показатели биохимического анализа крови без изменений.

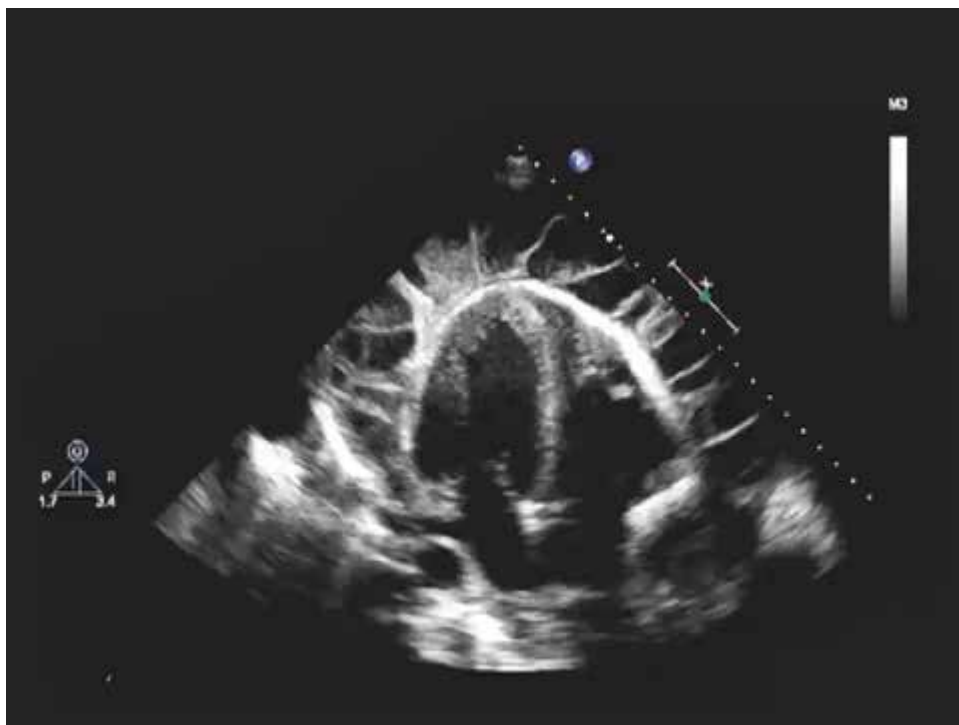
При доплерэхокардиографии (доплер-ЭХОКГ): размеры полостей сердца без достоверных изменений; акинезия верхушечного сегмента, верхушечных переднего, перегородочного сегментов, гипокинезия среднего переднего сегмента; фракция выброса левого желудочка 50–52%; признаки диастолической дисфункции левого желудочка по релаксационному типу, перикард не изменен. Диагноз ОИМ не вызвал сомнений, однако на фоне начатой медикаментозной терапии (морфин, гепарин, нитроглицерин, ацекардол, бриланта, эналаприл, бисопролол, аторвастатин, омепразол) коронарные боли продолжали сохраняться, принято решение о проведение экстренной коронароангиографии, в ходе которой выявлена окклюзия в 7 сегменте передней межжелудочковой артерии, проведена чрескожная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика и стентирование. На 4 сутки ОИМ состояние пациента стабилизировалось, был переведен для дальнейшего лечения в отделение, где пациент нарушал ограниченный двигательный режим, в связи с чем проводились разъяснительные беседы.

На 11 сутки ОИМ у пациента зафиксировано повышение температуры тела до субфебрильных

цифр. При объективном исследовании, кроме снижения громкости тонов, в остальном данные были прежними, нарушения гемодинамики не выявлено. В клиническом анализе крови в динамике обращало внимание нарастание лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и повышением количества эозинофилов, ускорение скорости оседания эритроцитов; умеренное повышение уровня С-реактивного белка. Показатели биохимического анализа крови, коагулограммы, электролитов, общего анализа мочи исследованные повторно были в пределах нормы. Маркеры некроза миокарда отрицательные. На ЭКГ определялась закономерная динамика в зоне инфаркта миокарда (рис. 2). При доплер-ЭХОКГ дополнительно к ранее описанным зонам акинезии миокарда левого желудочка выявлен выпот в полости перикарда неоднородной эхо-плотности со множественными массивными нитчатыми структурами, приблизительный объем около 600 мл без явлений тампонады (рис. 3). При рентгенографии органов грудной клетки визуализировалось: расширение границ сердца; в нижней доле левого легкого участок инфильтрации неоднородной структуры низкой интенсивности без четких контуров диаметром около 2 см. Проведен иммунохроматографический экспресс-тест Антиген SARS-COV2-IgM, получен отрицательный результат. В виду выявленного фибринозно-экссудативного перикардита, очаговой пневмонии, а также лабораторных признаков воспалительного процесса и эозинофилии заподозрен синдром Дресслера. Учитывая большой объем выпота в полости перикарда, пациент осмотрен сердечно-сосудистым хирургом,



Рисунок 2. Электрокардиограмма на 11 сутки острого инфаркта миокарда  
Figure 2. ECG on the 11<sup>th</sup> day after acute myocardium infarction



**Рисунок 3. Допплерэхокардиография: апикальная четырехкамерная позиция; признаки фибринозно-экссудативного перикардита**

**Figure 3. Doppler echocardiography: apical four-chamber position; signs of fibrinous-exudative pericarditis**

рекомендовано: продолжить проводимую терапию (в экстренном оперативном лечении — пункции / дренировании перикарда не нуждается), добавить к терапии преднизолон 0,2 мг/кг/сут., повторить доплер-ЭХОКГ на фоне терапии через 4–5 дней.

На 13 сутки ОИМ температура тела пациента, фиксированная при 2-часовой термометрии, нормализовалась.

На 16 сутки ОИМ, несмотря на проводимое лечение, самочувствие пациента прогрессирующе стало ухудшаться: появилась одышка с затрудненным вдохом, кашель с трудно отделяемой мокротой, гипертермия до фебрильных цифр. При объективном исследовании обращало внимание появление катаральных явлений, жесткого дыхания, звучной крепитации в проекции нижних и средней долей, умеренного тахипноэ и тахикардии. При доплер-ЭХОКГ отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема перикардального выпота до 450–500 мл. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено: гидроперикард, двусторонняя полисегментарная пневмония высокой вероятности вирусной этиологии (КТ-2). Повторно исследован экспресс-тест Антиген SARS-COV2-IgM, результат положительный, в связи с чем принято решение о переводе пациента для дальнейшего обследования лечения в стационар инфекционного профиля с диагнозом:

Основное заболевание.

1. ИБС. Острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка от 14.01.2023. Ранняя постинфарктная стенокардия 3С класса. Атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий. Чрескожная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви от 16.01.2023. Артериальная гипертензия 3 стадия, риск 4.

2. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (иммунохроматографический экспресс-тест Антиген SARS-COV положительный результат от 30.12.2022).

Осложнение: хроническая сердечная недостаточность 2А, функциональный класс не определен. Острая сердечная недостаточность 1 по Т. Killip при поступлении. Синдром Дресслера. Острый фибринозно-экссудативный перикардит без признаков тампонады. Двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ-2.

В представленном клиническом случае продемонстрирован пациент с распространенным передним инфарктом миокарда, обратившийся за медицинской помощью на 2 сутки заболевания, что, возможно, явилось причиной развития у него аутоиммунного постинфарктного синдрома. Низкая приверженность к проводимому лечению в течение госпитализации способствовала присоединению в последующем коронавирусной инфекции. Внимательный анализ сложившейся клинической ситуации, не соответствующей типичному течению постинфарктного периода, своевременное назначение необходимого лабораторно-инструментального обследования и правильная интерпретация полученных данных способствовали диагностированию достаточно редкого осложнения ОИМ, такого как синдром Дресслера, и назначению патогенетической терапии.

**Блинова В.В.**

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

**Богданова Т.М.**

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

**Семенова В.А.**

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





**Сергеева Е.О.**

<https://orcid.org/0009-0004-5382-6110>

**Занкин М.А.**

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

**Синькеев М.С.**

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dressler W. A postmyocardial infarction syndrome; preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis // *J. Am. Med. Ass.* — 1956. — Vol. 160 (16). — P. 1379–1383.
2. Yamani N., Abbasi A., Almas T. et al. Diagnosis, treatment, and management of pericardial effusion- review // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. — 2022. — Vol. 9 (80). — P. 104–142.  
DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104142
3. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография: учебное пособие. 17-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2021. — 360 с.
4. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд.— М.: МЕДпресс информ, 2018. — 344 с.
5. Maggiolini S., De Carlini C.C., Ferri L.A. et al. The role of early contrast-enhanced chest computed tomography in the aetiological diagnosis of patients presenting with cardiac tamponade or large pericardial effusion // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. — 2016. — Vol. 17 (4). — P. 421–428. DOI: 10.1093/ehjci/jev225
6. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for cardio-thoracic surgery (EACTS) // *Eur Heart J.* — 2015. — Vol. 36. — P. 2921–2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
7. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022 // *Российский кардиологический журнал*. — 2023. — Т. 28, № 3. — С. 107–166.
8. Galluzzo A., Imazio M. Advances in medical therapy for pericardial diseases // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2018. — Vol. 16 (9). — P. 635–643. DOI: 10.1080/14779072.2018.1510315
9. Imazio M., Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis // *Heart*. — 2015. — Vol. 101 (14). — P. 1159–1168.  
DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306362

УДК 616.995.132.8 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-127-131

**Ф.С. ГИЛМУЛЛИНА, И.В. НИКОЛАЕВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Диагностика энтеробиоза: современные проблемы

### Контактная информация:

Гилмуллина Файруза Саубановна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7-917-897-53-68, e-mail: fayruza.gilmullina@yandex.ru

**Цель исследования** — описание случаев энтеробиоза, протекавших с атипичными клиническими симптомами или перекрестными иммунологическими реакциями к возбудителям тканевых гельминтозов (эхинококкам, трихинеллам) и кишечным паразитам (аскаридам, лямблиям).

**Материалы и методы.** 5 клинических случаев энтеробиоза с результатами паразитологического и иммуноферментного анализов.

**Результаты.** На примере клинических случаев показано, что энтеробиоз у детей может протекать без характерных клинических симптомов, сопровождаться гиперэозинофилией и перекрестными иммунологическими реакциями к возбудителям тканевых гельминтозов (эхинококкам, трихинеллам) и кишечным паразитам (аскаридам, лямблиям), что требует тщательной дифференциальной диагностики и длительного наблюдения после лечения антигельминтиками.

**Ключевые слова:** дети, энтеробиоз, клиника, диагностика.

(Для цитирования: Гилмуллина Ф.С., Николаева И.В. Диагностика энтеробиоза: современные проблемы. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 127-131)

**F.S. GILMULLINA, I.V. NIKOLAEVA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Diagnosis of enterobiosis: modern problems

### Contact details:

Gilmullina F.S. — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-917-897-53-68, e-mail: fayruza.gilmullina@yandex.ru

**The purpose** — to describe cases of enterobiosis that occurred with atypical clinical symptoms or cross-immunological reactions to pathogens of tissue helminthiasis (echinococcus, trichinella) and intestinal parasites (ascaris, Giardia).

**Material and methods.** 5 clinical cases of enterobiosis are described, the results of parasitological and enzyme immunoassays are presented.

**Results.** The studied clinical cases showed that enterobiosis in children can occur without characteristic clinical symptoms. It can be accompanied by hypereosinophilia and cross-immunological reactions to pathogens of tissue helminthiasis (echinococcus, trichinella) and intestinal parasites (ascaris, Giardia). This requires careful differential diagnosis and long-term follow-up after treatment with anthelmintics.

**Key words:** children, enterobiosis, clinic, diagnosis.

(For citation: Gilmullina F.S., Nikolaeva I.V. Diagnosis of enterobiosis: modern problems. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 127-131)

Энтеробиоз — контактный антропонозный гельминтоз, вызываемый острицами (*Enterobius vermicularis*), характеризующийся перианальным зудом и диспепсическими расстройствами. В структуре заболеваемости гельминтозами энтеробиоз является доминирующей инвазией (71,5%), определяющей уровень детской заболеваемости паразитами. В 2022 г. в РФ зарегистрировано более 141,26 тыс. случаев энтеробиоза (96,8 на 100 тыс. населения). Превышение среднероссийского показателя в 2022 г. отмечено в 37 субъектах РФ, при этом разброс показателей заболеваемости колебался от 4,8 до 416,76 на 100 тыс. населения. Среди детей до 17 лет показатель заболеваемости энтеробиозом в 2022 г. составил 458,68 на 100 тыс. детей данного возраста, при этом доля инвазированных детей до 17 лет составила 98,6% от всех зарегистрированных случаев энтеробиоза. Максимальная заболеваемость энтеробиозом приходится на возрастную группу от 3 до 6 лет (763,61 на 100 тыс. детей данного возраста). Энтеробиоз выявлен также среди детей до 1 года (316 случаев), показатель заболеваемости составил 22,37 на 100 тыс. детей [1].

Основным методом диагностики энтеробиоза является паразитологический. Для выявления яиц остриц применяется метод исследования перианального отпечатка с применением липкой ленты по Грэхэму. Для выявления яиц гельминтов и цист простейших применяются метод толстого мазка под целлофаном по Като и Миура; модификация метода седиментации с применением одноразовых концентраторов PARASEP [2].

Для исключения роли паразитозов в развитии эозинофилии, висцеральных поражений и других проявлений широко используются иммунологические методы диагностики, позволяющие определить растворимые антигены (АГ) паразита или специфические антитела (АТ). Иммунологические тесты в основном используются для диагностики тканевых гельминтозов (эхинококкоза, трихинеллеза, токсокароза). Диагностическая ценность иммунологических методов диагностики инвазий зависит от стадии заболевания, паразитарной нагрузки, состояния иммунной системы инвазированного человека, локализации паразита, а также от иммунохимических характеристик диагностического набора, условий хранения и сроков годности реагентов. Использование иммунологических методов в диагностике паразитарных инвазий имеет ряд ограничений: генетическая неоднородность популяционного иммунитета, перекрестные реакции с антигенами человека и возбудителя, наличие у паразитов механизмов защиты от иммунного ответа хозяина (молекулярная мимикрия, антигенная мозаичность, иммуносупрессивное действие). Все это обуславливает возможность регистрации ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Ложноположительные тесты могут быть обусловлены наличием в крови пациента так называемых «перекрестно-реагирующих» антител, сходных по своим иммунохимическим свойствам со специфическими АТ при синдроме поликлональной активации. Так антитела к эхинококку могут обнаруживаться у неинфицированных пациентов при некоторых соматических и инфекционных заболеваниях, сопровождающихся обширными деструктивными процессами в пораженных органах (цирроз печени, туберкулез легких и других органов), при онкологических заболеваниях и некоторых других гельмин-

тозах — описторхозе, фасциолезе и цистицеркозе, а также при различных аллергиях. Положительный результат ИФА при отсутствии эхинококковых кист внутренних органов должен расцениваться как ложноположительный [3]. Ложноположительные тесты по обнаружению АТ класса IgG к токсокарозу могут быть у пациентов с другими гельминтозами, поэтому положительные результаты иммунологических исследований в диагностике инвазий следует в первую очередь интерпретировать с учетом эпидемиологического и клинического статуса пациента [4].

**Цель исследования** — описание случаев энтеробиоза, протекавших с атипичными клиническими проявлениями и/или перекрестными иммунологическими реакциями к возбудителям тканевых гельминтозов (эхинококкам, токсокарам) и кишечным паразитам (аскаридам, лямблиям).

#### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе консультативно-диагностического отделения (КДО) Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова (РКИБ) г. Казань с 2017 по 2021 гг. Под наблюдением находилось 5 детей в возрасте от 4 до 12 лет с атипичным течением энтеробиоза.

**Методы исследования:** клинико-эпидемиологическое обследование; клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), УЗИ органов брюшной полости, специфическая лабораторная диагностика — метод исследования перианального отпечатка с применением липкой ленты по Грэхэму; метод толстого мазка под целлофаном по Като и Миура; модификация метода седиментации с применением одноразовых концентраторов PARASEP; иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител иммуноглобулинов класса IgG к антигенам гельминтов (токсокар, трихинелл, эхинококков, описторхиса, аскарид) и простейших (лямблий) в сыворотке крови. Диагноз энтеробиоз устанавливался при наличии характерных клинических симптомов заболевания, выявлении яиц остриц в перианальном соскобе и эозинофилии. Паразитологическое исследование при первичном обращении проводилось трехкратно.

#### Результаты и их обсуждение

При обращении пациентов с жалобами, характерными для паразитарных инвазий, а также по поводу эозинофилии периферической крови врачами назначаются паразитологическое исследование фекалий и иммунологические исследования (ИФА) на антитела к гельминтам и лямблиям. Нередкая клиническая ситуация, когда у пациента отсутствуют жалобы, характерные для гельминтоза, или у одного пациента выявляются антитела к нескольким гельминтам и возникают сложности в постановке диагноза и выбора тактики ведения пациентов. На примере следующих клинических случаев рассмотрим эти варианты.

**Клинический случай 1.** Пациент К., 4 года, житель села, обратился в КДО РКИБ 11.10.17 с жалобами на постоянную заложенность носа, сухой кашель по вечерам. В 2016 г. у ребенка выявлена эозинофилия (2010 кл./мкл), при этом результаты паразитологического исследования фекалий, соскоб

на яйца остриц и ИФА на гельминты были отрицательными. Наблюдался у педиатра с диагнозом «Аллергический ринит, бронхит». Эпидемиологический анамнез без особенностей. При обращении пациент повторно обследован на паразитарные инвазии в лаборатории КДО. Общий и биохимический анализ крови (04.09.17) в пределах нормы, при трехкратном исследовании фекалий яйца гельминтов и простейшие не обнаружены, соскоб на яйца остриц отрицательный, ИФА на гельминтов и лямблии отрицательные, выявлены повышенные показатели общих иммуноглобулинов E — 358 МЕ/мл. Ребенок оставлен под наблюдением. При повторном обследовании (09.10.17) в общем анализе крови выявлена гиперэозинофилия (эозинофилы — 4074 кл./мкл), антитела к гельминтам в ИФА не обнаружены, паразитологические исследования фекалий отрицательные, в соскобе с перианальных складок обнаружены яйца остриц. Назначен альбендазол 10 мг/кг двукратно с интервалом 2 недели. После проведенного курса лечения наблюдались положительная клиническая динамика и нормализация показателей периферической крови, отрицательные результаты контрольных перианальных соскобов.

Таким образом, в данном случае у пациента имелись симптомы респираторного аллергоза в сочетании с эозинофилией, при этом у пациента отсутствовали характерные симптомы энтеробиоза (диспепсические нарушения, перианальный зуд), и только динамичное наблюдение и повторное паразитологическое обследование пациента позволило диагностировать энтеробиоз и успешно провести дегельминтизацию.

**Клинический случай 2.** Пациентка А., 9 лет, жительница города, обратилась в КДО РКИБ 22.05.17 с жалобами на боли в животе в течение 6 месяцев. Эпидемиологический анамнез: живет в квартире, домашних животных нет. Употребление мяса диких животных и свинины отрицает. Результаты паразитологического обследования на амбулаторном этапе (кал на яйца гельминтов и цисты простейших, перианальный соскоб на яйца остриц) были отрицательные. В ОАК выявлен лейкоцитоз  $20,3 \times 10^9/\text{л}$ . По результатам обследования в КДО (11.05.17) в общем анализе крови выявлен умеренный лейкоцитоз ( $12,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и умеренная эозинофилия (3250 кл./мкл). При проведении трехкратного паразитологического исследования фекалий яйца гельминтов и цисты простейших получены отрицательные результаты. В ИФА обнаружены антитела к эхинококкам — 1/1600 (КП = 4,48), трихинеллам — 1/1600 (КП = 15,95), аскаридам — 1/1600 (КП = 7,4). Эхинококкоз был исключен по результатам УЗИ в связи с отсутствием очаговых изменений органов брюшной полости. Пациентке назначен альбендазол 10 мг/кг в течение 7 дней. При повторном обращении (13.06.17) родители предъявляли жалобы на отхождение взрослых особей остриц во время приема альбендазола. Через 3 месяца после лечения показатели периферической крови в пределах нормы, число эозинофилов снизилось до 1440 кл./мкл, также отмечалось снижение титров антител к гельминтам по результатам ИФА (АТ к эхинококкам — 1/400, трихинеллам — 1/200, к аскаридам — 1/800). При контрольном обследовании через 1,5 месяца титры АТ к эхинококкам — 1/200, аскаридам — 1/100, трихинеллам — антитела не обнаружены. С учетом отсутствия эпиданамнеза, харак-

терных клинических проявлений, УЗИ, повторных паразитологических исследований фекалий, снижения титров специфических антител диагноз эхинококкоза, трихинеллеза и аскаридоза у пациента с энтеробиозом был исключен и антитела к данным паразитам были интерпретированы как «перекрестные».

Таким образом, в данном случае имелись трудности диагностики энтеробиоза в связи с отсутствием характерного симптома заболевания — перианального зуда, а также отрицательными паразитологическими тестами. Диагноз энтеробиоза выставлен на основании отхождения взрослых особей паразита на фоне антигельминтной терапии. Особенностью данного случая также являлось наличие у пациента с энтеробиозом «перекрестных» антител к эхинококкам, аскаридам и трихинеллам.

**Клинический случай 3.** Пациент А., 5 лет, городской житель, обратился 12.11.18 в КДО РКИБ с жалобами на зуд в области заднего прохода в течение 1 месяца. Эпидемиологический анамнез — без особенностей. Обследован в лаборатории «Ситилаб». В соскобе с перианальных складок обнаружены яйца остриц. Методом ИФА (10.10.18) выявлены АТ к аскаридам в титре — 1/800 (КП = 5,11), эхинококкам — 1/200 (КП = 1,28); лямблиям (КП = 1,27). Общий и биохимический анализы крови в пределах нормы. Получил курс лечения пирантелом и мебендазолом. После лечения жалоб нет. Клинически здоров. В ИФА от 24.10.18 выявлены антитела к аскаридам (КП = 5,87); лямблиям (КП = 1,33); эхинококкам (КП = 1,52). В анализе кала от 24.10.18 яйца гельминтов и цисты простейших не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости не выявило очаговой патологии.

Таким образом, особенностью данного случая являлось обнаружение у пациента с типичными проявлениями энтеробиоза перекрестных антител к аскаридам, эхинококкам и лямблиям при отсутствии характерных клинических симптомов, а также данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Клинический случай 4.** Пациент С., 11 лет, городской житель, обратился в КДО РКИБ 14.12.21. Анамнез заболевания: с марта 2020 г. беспокоит тошнота, плохой аппетит, боли в животе. Эпиданамнез: у ребенка имеется вредная привычка грызть ногти, дома есть кошка. Летом с семьей выезжали на отдых в Абхазию. Наблюдался у педиатра с диагнозом «Дискинезия желчевыводящих путей». Обследован в поликлинике по месту жительства. Методом ИФА (19.03.20) выявлены АТ к эхинококкам (КП = 2,24); АТ к другим гельминтам и лямблиям не обнаружены. В перианальном соскобе обнаружены яйца остриц. Пациент получил 2 курса пирантела. Отмечает положительный эффект — жалоб нет. По результатам ИФА 13.05.20 и 12.11.21 у ребенка обнаружены АТ к эхинококкам (КП = 1,45 и КП = 1,6 соответственно). УЗИ органов брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки не выявили очаговой патологии. Общий анализ крови и биохимический в пределах нормы.

В данном клиническом случае энтеробиоз у ребенка сопровождался появлением перекрестных антител к эхинококку. Эхинококкоз у ребенка исключен по результатам инструментальной диагностики — УЗИ органов брюшной полости и рентгенографии органов грудной клетки. Рекомендовано проведение анализа кала на яйца гельминтов и

Таблица 1. Критерии диагностики гельминтозов и план обследования пациентов при обнаружении антител к гельминтам методом ИФА  
 Table 1. Criteria for the diagnosis of helminthiasis and patients' plan examination in case of detection of antibodies to helminths by EIA method

Критерии диагностики гельминтозов	Эхинококкоз	Трихинеллез	Описторхоз	Токсокароз	Аскаридоз
Клиника	Тяжесть / боли в правом подреберье или бессимптомное течение	Синдромы интоксикации; отеочный; мигалгический; аллергический; абдоминальный	Синдромы: острая стадия; интоксикации; гепатохолангитический; бронхолегочный. Хроническая стадия холангиохолецистит, холангио гепатит, гастродуоденит, панкреатит	Синдромы: интоксикации; бронхолегочный; абдоминальный; аллергический	Острая стадия интоксикационный и респираторный синдромы; диспептический; Хроническая стадия астеновегетативный синдромы ( )
Эпидемиологический анамнез	Проживание в эндемичных регионах; длительный контакт с собакой	Употребление недостаточно термически обработанного мяса диких животных или свинины	Употребление недостаточно термически обработанной речной рыбы, икры	Геофagia; длительный контакт с собакой; низкий уровень гигиенических навыков	Употребление ягод, зелени, овощей, фруктов в невымытом виде
ОАК	М. б. норма	Эозинофилия			0,076
БАК	Норма	Норма	Цитоллиз, холестаза	М.б. цитоллиз (при поражении печени)	Норма
УЗИ ОБП	Кисты	-	Холецистохолангит	Гипоэхогенные образования	-
Рентгенография, КТ ОГК	Очаговые образования	-	Бронхит, бронхопневмония (при остром описторхозе)	Бронхит, бронхопневмония	Синдром Леффлера (в острую стадию)
Другие исследования	РКТ/МРТ (строго по показаниям)	-	Дуоденальное зондирование с исследованием всех порций желчи на яйца описторхиса	Консультация офтальмолога (для исключения глазной формы)	-
Паразитологическая диагностика	Микроскопия кала на яйца гельминтов и цисты простейших трехкратно с интервалами 3-4 дня	46 (28,9%)			0,687
Перианальный соскоб	Перианальный соскоб на яйца остриц трехкратно с интервалом 1 неделя	70 (44,0%)			0,568
ИФА (титр)	Определение титров антител к гельминтам в динамике через каждые 3 месяца в течение года и по показаниям больше года	15 (9,4%)			< 0,001



цисты простейших, перианального соскоба на яйца остриц трехкратно, повторить ИФА на антитела к эхинококкам и УЗИ органов брюшной полости в динамике через 1 год.

**Клинический случай 5.** Пациентка К., 12 лет, жительница города, обратилась в КДО РКИБ 15.11.21. Анамнез заболевания: с 18.10.21 по 23.10.21 беспокоил зуд в перианальной области вечером и ночью, с начала ноября беспокоят периодические боли в эпигастрии и околопупочной области. Эпидемиологический анамнез: живет в квартире, дома есть кот, кролик и черепаха. Летом выезжали на отдых в Абхазию. Употребление мяса диких животных и свинины отрицает. При плановом обследовании выявлена гиперэозинофилия периферической крови (4230 кл./мкл). В перианальном соскобе (9.11.21) обнаружены я/остриц в большом количестве. В ИФА выявлены АТ к аскаридам (КП = 3,1); трихинеллам — в титре 1/200, эхинококкам — в титре 1/100. Эхинококкоз исключен на основании отсутствия очаговых изменений при проведении УЗИ органов брюшной полости, трихинеллез — на основании данных эпидемиологического анамнеза, аскаридоз — на основании трехкратного паразитологического исследования кала.

Таким образом, в данном клиническом случае диагноз аскаридоза, эхинококкоза, трихинеллеза исключен на основании эпиданамнеза, клиники и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Выявленные АТ к трихинеллам и аскаридам расценены как «перекрестные». Пациентке назначено лечение альбендазолом двукратно с интервалом 2 недели. Рекомендовано в динамике

повторить ОАК, УЗИ органов брюшной полости и контрольный перианальный соскоб на яйца остриц.

#### Выводы

Таким образом, энтеробиоз у детей может протекать атипично, без характерных клинических симптомов и сопровождаться гиперэозинофилией, а также появлением «перекрестных антител» к другим гельминтам (эхинококкам, аскаридам, трихинеллам и лямблиям). В данных ситуациях необходимо углубленное обследование пациента для исключения сопутствующих гельминтозов повторными ( $\geq 3$  раз) паразитологическими исследованиями и определением титров антител к гельминтам в динамике через каждые 3 месяца в течение 1 года (по показаниям  $> 1$  года) (табл. 1).

После лечения энтеробиоза необходимы контрольные исследования перианального соскоба, анализа периферической крови, проведение иммунологической диагностики с определением титров антител к выявленным гельминтам в динамике. Следует учесть медленную динамику снижения титров антител к аскаридам после проведенного курса лечения, в связи с чем следует продолжить наблюдение без назначения повторных курсов антигельминтных препаратов. При повторном обнаружении АТ к гельминтам рекомендуется продолжить диспансерное наблюдение пациентов.

**Гилмуллина Ф.С.**

<http://orcid.org/0000-0002-3015-8920>

**Николаева И.В.**

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с.

2. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов: методические указания МУ 4.2.3145-13. — М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. — 154 с.

3. Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней: методические указания. МУ 4.2.3533-18. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 47 с.

4. Gillespie S.H., Bidwell D., Voller A., Robertson B.D., Maizels R.M. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay // J. Clin. Pathol. 1993. — Vol. 46 (6). — P. 551-554.

УДК 616-006.444 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-132-135

**Э.Р. САГИТОВА, Д.Ю. РЫЖКОВА, Н.М. АШРАФОВА**

Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Оренбург

## Клиническое наблюдение развития острого миелоидного лейкоза у женщины на фоне ремиссии острого лимфобластного лейкоза

### Контактная информация:

**Сагитова Эльвира Рафкатовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии

**Адрес:** 460008, г. Оренбург, п. Ростоши, ул. Сиреневая, д. 3, **тел.:** +7-912-354-53-81, **e-mail:** sagel.8181@mail.ru

*В статье рассматривается клинический случай боли в нижней части спины вследствие патологических переломов поясничного отдела позвоночника на фоне вторичного тяжелого остеопороза, связанного с хронической обструктивной болезнью легких. Своевременное диагностическое обследование и консультирование со смежными специалистами позволило выявить причину боли в спине, назначить медикаментозное лечение, обеспечить профилактику патологических переломов позвоночника, ассоциированных с остеопорозом, и медицинскую реабилитацию.*

*В молекулярно-генетическом исследовании обнаружен антиген HLA-B27.*

**Ключевые слова:** боль в спине, остеопороз, компрессионный перелом позвонка, денситометрия, ХОБЛ.

(Для цитирования: Сагитова Э.Р., Рыжкова Д.Ю., Ашрафова Н.М. Клиническое наблюдение развития острого миелоидного лейкоза у женщины на фоне ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 132-135)

**E.R. SAGITOVA, D.YU. RYZHKOVA, N.M. ASHRAFOVA**

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

## Clinical observation of acute myeloid leukemia in a woman in remission of acute lympho-blastic leukemia

### Contact details:

**Sagitova E.R.** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy

**Address:** 6 Sovetskaya St., 460000 Orenburg, **tel.:** +7 (912) 354-53-81, **e-mail:** sagel.8181@mail.ru

*The article presents a case of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) in a patient aged 54 years, against which acute myeloid leukemia developed. The main methods of laboratory examination are given. Intensive polychemotherapy of T-ALL in 50% of cases causes long-term remission in adults. Treatment of acute T-cell lymphoblastic leukemia consists in long-term intensive systemic chemotherapy and intrathecal administration of chemopreparations. However, despite significant achievements in treatment of patients with this pathology, relapse of the disease occurs in 40% of patients and the risk of secondary leukemia development increases.*

**Key words:** T-cell lymphoblastic leukemia, clinical case, acute myeloid leukemia, secondary leukemia, chemotherapy, phenotype switching.

(For citation: Sagitova E.R., Ryzhkova D.YU., Ashrafova N.M. Clinical observation of acute myeloid leukemia in a woman in remission of acute lymphoblastic leukemia. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 132-135)

**Введение.** Большинство случаев острого лейкоза (ОЛ) принадлежит лимфоидному или миелоидному типу, которые проявляются типичными особенностями, основанными на морфологических, цитохимических и иммунофенотипических профилях бластных клеток [1].

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) обусловлены онкогенной трансформацией клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки. ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, при этом 60% ОЛЛ встречается у детей с пиком заболеваемости от 2 до 5 лет, а также у взрослых после 50 лет. На долю острого лимфобластного лейкоза приходится около 20% от острых лейкозов взрослых. Выделяют два варианта ОЛЛ: В-лимфобластный и Т-лимфобластный лейкоз [2].

Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) представляет собой редкое опухолевое заболевание системы крови, составляющий 20-25% от всех острых лейкозов у взрослых [3].

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — группа неопластических миелопролиферативных заболеваний, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. Заболеваемость ОМЛ в России составляет в среднем 3-5 случаев на 100 тысяч населения в год, однако она резко возрастает до 12-13 прецедентов среди пациентов старше 60 лет. По данным исследовательских групп по изучению ОЛ в ряде регионов России, медиана возраста диагностики ОМЛ составляет 53 года [4].

Вторичный острый миелолейкоз относится к ОМЛ, возникновение которого связано с предшествующими гематологическими нарушениями или с протоколом цитотоксического лечения. Такое состояние может развиваться в латентном периоде после терапии первичного лейкоза. Известно, что пациенты с хромосомными аномалиями Т-клеток имеют более высокий риск развития вторичного ОМЛ, в результате лечения алкилирующими препаратами или после терапии ингибиторами топоизомеразы II [5].

Согласно литературным данным, частота «вторичного» ОМЛ может достигать 15% от всех случаев. С появлением новых видов лечения, таких как моноклональные антитела, таргетные и иммуносупрессивные препараты, структура ОМЛ может претерпевать изменения, поэтому все виды предшествующей терапии должны быть тщательно документированы у каждого пациента [6].

Лечение острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза требует длительной интенсивной системной химиотерапии и интратекального введения химиопрепаратов, что в свою очередь позволяет достичь полной ремиссии заболевания в 56-95% случаев [7]. При этом показатели пятилетней общей выживаемости у взрослых составляют 56-65%. Тем не менее, несмотря на значительные достижения в лечении больных Т-ОЛЛ, у 30-40 % больных возникает рецидив заболевания [8].

Причем популяция бластных клеток во время рецидива обычно относится к той же линии дифференцировки (лимфоидной или миелоидной), что и первоначально. Однако иногда возникает смена линейной принадлежности лейкоза, в результате чего бластные клетки в дебюте заболевания отвечают критериям одной линии дифференцировки, а

в рецидиве — другой. Чаще всего имеет место переход из ОЛЛ в ОМЛ. Подобная смена линейной принадлежности чаще встречаются у детей. Однако в настоящей статье приведено описание взрослой пациентки с рецидивом ОЛЛ и переключением линейности [9].

Приводим клинический случай.

Пациентка 54 лет впервые обратилась к терапевту в поликлинику по месту жительства для прохождения диспансеризации по требованию работодателя. На момент осмотра предъявляла жалобы на слабость, головокружение, немотивированное повышение температуры тела и геморрагии на коже. Была направлена на консультацию к гематологу в связи с изменениями в общем анализе крови (ОАК) от 15.05.2021 г.: трехростковая цитопения, в том числе критическая нейтропения до  $0,38 \times 10^9/\text{л}$ ; гемоглобин — 85 г/л, эритроциты —  $2,34 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит — 24,7%, MCV — 105,6, MCH — 36,3, тромбоциты —  $163 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты —  $2,09 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 1%, с/я — 2%, нейтрофилы — 3%, лимфоциты — 88%, СОЭ — 94 мм/час.

После дополнительного обследования гематологом был установлен диагноз: Острый лимфобластный лейкоз ТII из ранних Т-клеточных предшественников.

Предрасполагающим фактором развития острого лимфобластного лейкоза могла послужить профессиональная вредность — работа с химическими реагентами, а также наличие антител класса IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр (хронический или перенесенный инфекционный мононуклеоз).

С 20.05.2021 г. пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение ООКБ имени В.И. Войнова, где получила курс химиотерапии, которая привела к полной ремиссии (19.10.2021г.).

Результаты лабораторных анализов:

*Миелограмма* (19.07.2021 г.) — костный мозг содержит сниженное количество ядерных элементов, неравномерно распределен по препарату. 88,5% ядерного состава бластные клетки или атипичные лимфоциты. Реакция на МПО (миелопероксидазу) отрицательная в 100% клеток. Зернистый росток составляет 0,7, лимфоциты 5,7% ядерного состава. Красный росток составляет 3,8%. Мегакариоциты в препаратах единичные, отшнуровка тромбоцитов слабая.

*Анализ крови на антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр* (20.07.2021 г.): IgG положительный 1:3200, IgM отрицательный.

Результаты иммунофенотипирования костного мозга лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург (27.07.2021 г.): исследуемая область — 90,5% бластные клетки; фенотип опухолевых клеток: CD7 + iCD3 + CD2 + CD13 + CD15 + CD45 + HLA-DR + CD34 + CD117 + CD99 +, что соответствует ТII-клеточному острому лимфобластному лейкозу CD13 + CD117 + CD15 + (ETP — лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников).

*Цитогенетическое исследование* (28.07.2021 г.): проанализировано 11 клеток. Количество хромосом — 46. В 100% клеток обнаружена транслокация t(2;14) q22; q31 и деления части длинного плеча 5 хромосомы. Перестройка генов TLX3, MLL, IGH не обнаружена. Делеция 6 хромосомы не обнаружена.

В 95% клеток по 1 сигналу гена TLX3, что соответствует делеции 5 хромосомы.

1-ый курс индукции ремиссии с 17.08.2021 г. по 15.09.2021 г.

*Миелограмма* (20.10.2021 г.) – костный мозг содержит увеличенное количество ядерных элементов равномерно распределен по препарату. Бластные клетки — 2,0%; зернистый росток — 66,6%; лимфоциты — 11,4%; красный росток — 22,0%; мегакариоцитарный росток функционирующий, отшнуровка тромбоцитов снижена, признаки дисмегакариоцитопоза.

2-ой курс полихимиотерапии (ПХТ) — ранняя интенсификация цикл I с 22.10.2021 г. по 19.11.2022 г.

3-ий курс ПХТ — профилактика поражения ЦНС и промежуточная поддержка с 04.03.2022 г. по 10.05.2022 г.

4-ый курс ПХТ — поздняя интенсификация с 06.06.2022 г. — 8 недель.

*Проточная цитометрия* (11.10.2022 г.) — определение минимальной остаточной болезни (МОБ) методом в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург: количество опухолевых бластов 0,000% от ядродержащих клеток.

5-ый курс ПХТ — продолжительная поддерживающая терапия (28-дневные циклы до 24 месяцев) с 12.08.2022 г. по октябрь 2023 г.

10.10.2023 г. пациентка обратилась к гематологу с целью рестадирования ОЛЛ с жалобами на ухудшение самочувствия, слабость, субфебрильную лихорадку.

*Анализ клеток крови и костного мозга на иммунофенотипирование* — исследуемая область бластов 61,5%, фенотип опухолевых клеток соответствует второму острому лейкозу.

Больная была вновь госпитализирована в гематологическое отделение в плановом порядке с лечебной целью для инициации индукционной химиотерапии ИФТ-верифицированного второго острого лейкоза миелоидного варианта на фоне проведения поддерживающей химиотерапии острого лимфобластного лейкоза от 20.05.2021 г. С момента верификации ОМЛ терапия ОЛЛ меркаптопурином и метотрексатом была прекращена.

*ОАК* (11.07.2023 г.): гемоглобин — 142 г/л, эритроциты —  $5,03 \times 10^9$ /л, MCV — 83,70, MCH — 28,2, тромбоциты — 247, лейкоциты — 7,65, нейтрофилы — 48,0%, лимфоциты — 38,0%; моноциты — 8,0%; эозинофилы — 6,0%.

*Миелограмма* (11.07.2023 г.): костный мозг содержит уменьшенное количество ядерных элементов. Кровотворение по нормобластическому типу. Мегакариоцитарный росток функционирует слабо, отшнуровка тромбоцитов достаточная, слабые признаки дисмегакариоцитопоза. Бластные клетки — 3,7%, гранулоцитарный росток — 57,4%, лимфоциты — 15,7%, эритроидный росток — 21,6%.

*Проточная цитометрия* (11.07.2023 г.) в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург: клеточность образца  $42,5 \times 10^9$ /л, количество проанализированных событий 1.000.000, количество опухолевых клеток 0,000% от ядродержащих клеток.

Проведена химиотерапия (11.07.2023 г.): однократно винкристин 2 мг в/в болюсно + физиологический раствор 200 мл — без осложнений; меркаптопурин внутрь ежедневно по 100 мг. Сим-

птоматическая терапия включала введение препарата итилокт в дозе 600 мг внутривенно (в/в) капельно, цитофлавин в/в и прием эгилока.

*Миелограмма* (10.10.2023 г.) — костный мозг содержит обычное количество ядерных элементов. Встречается большое количество разрушенных клеток типа «голых ядер». Мегакариоциты в препарате не найдены. Бластные клетки 76,6%. Реакция на МПО отрицательная в 100% клеток; гранулоцитарный росток — 2,2% редуцирован; лимфоциты — 20,2%; эритроидный росток — 1%, редуцирован.

*Имунофенотипирование костного мозга* (ИФТ забор 10.10.2023 г.) — исследуемая область бластов 61,5%, фенотип опухолевых клеток соответствует AML (второй острый лейкоз).

24.10.2023 г. пациентка госпитализирована в гематологическое отделение в плановом порядке с лечебной целью для инициации индукционной химиотерапии ИФТ-верифицированного второго острого лейкоза (миелоидный вариант) в ходе проведения поддерживающей химиотерапии по протоколу Larson\CALGB 8811 TII-клеточного острого лимфобластного лейкоза от 20.07.2021. Осложнения основного заболевания: Гематологическая токсичность 4 ст. с 25.08.2021 г по 02.09.2021 г. Энтеропатия средней степени тяжести (парез кишечника от 23.08.2021 г., дисбактериоз). Токсический гепатит умеренной степени активности с 06.09.2021 г. рецидивирующее течение с нарушением белков осинтетической функции в дебюте с синдромом холестаза от 03.2023 г. Фарингомикоз от 09.2021 г. Стероидный сахарный диабет от 02.09.2021 г., компенсация. Анемия хронического заболевания легкой степени от 20.10.2021 г., компенсация. Полинейропатия, индуцированная винкристином, средней степени тяжести, сенсорная форма от 10.2021 г., рецидивирующее течение. Миокардиодистрофия сложного генеза. Впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма 02.06.2022 г. Сопутствующие заболевания: Жировой стеатогепатит. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Хронический билиарнозависимый панкреатит, вне обострения. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Киста правой почки. Хроническая лимфовенозная недостаточность, более выраженная справа, компенсация. Первичный остеоартрит коленных суставов, R-стадия 0-1 слева, ФНС I.

В настоящее время назначена следующая терапия в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОМЛ по протоколу «7+3 – mito + мидостаурин с 8 по 21 день»: цитарабин по 200 мг/м<sup>2</sup> = 380 мг/24 часа через дозатор ЛС — 7 дней под контролем лейкоцитов и тромбоцитов; митоксантрон по 10 мг/м<sup>2</sup> №3; мидостаурин по 50 мг 2 раза в сутки с 8 по 21 день. 27.10.2023 года пациентке была проведена спинномозговая пункция с интратекальным введением 4 мг дексона, 15 мг метотрексата и 30 мг цитарабина.

Состояние больной остается средней степени тяжести с наличием высокого риска дестабилизации в связи с большой опухолевой массой и развитием второго лейкоза. Женщина относится к группе с неблагоприятными прогностическими факторами.

**Заключение.** Острый лимфобластный лейкоз встречается в любом возрасте с пиком заболеваемости у взрослых после 50 лет. На долю ОЛЛ приходится почти 20% от острых лейкозов. Лечение ОЛЛ

включает индукционную, консолидирующую и поддерживающую терапию, которая продолжается не менее 2 лет после установления диагноза. Вероятность достижения полной ремиссии составляет около 90%. Однако у некоторых больных после химиотерапии существует риск развития вторичного лейкоза. Возникновение острого миелоидного лейкоза на фоне ОЛЛ может быть связано либо с гематологическими нарушениями (смена линейной принадлежности лейкоза), либо с применением терапевтических препаратов, включая алкилирующие препараты и ингибиторы топоизомеразы II, либо с лучевой терапией. Помня об этом возможном побочном эффекте схемы лечения, врачи гематологи могут распознать более высокий риск вторичных

лейкозов, если в индукционную химиотерапию ОЛЛ включены несколько алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II.

Таким образом, улучшение результатов лечения вторичных лейкозов, в частности острого миелоидного лейкоза, должно продвигаться по пути уменьшения частоты их возникновения за счет рационализации терапии первичной опухоли, направленной на снижение кумулятивной дозы алкилирующих препаратов и ингибиторов топоизомеразы II, а также дальнейшего изучения иммунологических и молекулярно-биологических основ патогенеза лейкозов.

**Сагитова Э.Р.**

<https://orcid.org/0000-0001-6492-0824>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова Т.С. Клинический случай острого лейкоза со смешанным фенотипом / Т.С. Константинова, Н.Н. Малков, Е.А. Парылова // Вестник гематологии. — 2019. — № 15 (3). — С. 29-31.
2. Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз». Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Группа экспертов-разработчиков: Паровичникова Е.Н, Троицкая В.В., Гаврилина О.А. и др. [Электронный ресурс]. — 2020. — Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/oil.pdf> — 510 с.
3. Васильева А.Н. Молекулярно-генетические аномалии у больных Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами: обзор литературы / А.Н. Васильева, О.А. Алешина, Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков // Онкогематология. — 2022. — № 17 (4). — С. 166-176. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-166-176
4. Ольховский И.А. Молекулярно-генетические нарушения при острых лейкозах как основа разработки диагностических тестов (обзор литературы) / И.А. Ольховский, А.В. Комина, М.А. Столяр, А.С. Горбенко // Лабораторная служба. — 2020. — № 9 (4). — С. 26-45. DOI: 10.17116/labs2020904126
5. Wang X. Acute myeloid leukemia secondary to acute B lymphoblastic leukemia treated with maintenance therapy in a child: A case

report / X. Wang, D. Ding, Y. Liu // Cancer Reports. — 2022. — №5 (11): e1717. DOI: 10.1002/cnr2.

6. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы». Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Группа экспертов-разработчиков: Афанасьев Б.В., Баранова О.Ю., Бондаренко С.Н. и др. [Электронный ресурс]. — 2020. — Режим доступа: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye\\_mieloidnye\\_lejkozy.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf); 95 с.

7. Гаврилина О.А. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы: опыт одного центра / О.А. Гаврилина, Е.С. Котова, Е.Н. Паровичникова и др. // Гематология и трансфузиология. — 2019. — № 64 (4). — С. 382-395. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395

8. Marks D.I. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia / D.I. Marks, C. Rowntree // Blood. — 2017. — № 129 (9). — С. 1134-42. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692608

9. Зеркаленкова Е.А. Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена MLL (KMT2A). Обзор литературы и описание случаев / Е.А. Зеркаленкова, О.И. Илларионова, А.Н. Казакова и др. // Онкогематология. — 2016. — № 11 (2). — С. 21-29. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29



УДК 611.34 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-136-139

**Г.Р. ФАТКУЛЛИНА<sup>1</sup>, Ч.Ш. ГАБДРАХМАНОВА<sup>2</sup>, С.Р. ДЗАМУКОВ<sup>1</sup>, М.И. ДЗАМУКОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

## Герпетические инфекции и воспалительные заболевания кишечника

### Контактная информация:

**Фаткуллина Гузель Роальдовна** — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-917-867-91-48, **e-mail:** ftkguzel@mail.ru

*Общеизвестно, что герпесвирусы обладают пантропностью и, соответственно, герпетические инфекции отличаются разнообразной клинической картиной. Имеются исследования, в которых установлена связь между течением воспалительных заболеваний кишечника, эффективностью их лечения и обнаружением ДНК герпесвирусов в слизистой оболочке толстой кишки. В статье рассмотрен случай реактивации хронической герпетической инфекции с преобладанием клиники колита на фоне иммуносупрессии после последовательно перенесенных коронавирусной SARS-Cov-2 и ротавирусной инфекций. На фоне противовирусной терапии отмечалось клиническое улучшение, нормализация лабораторных показателей и гистологических анализов.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, иммуносупрессия, коронавирусная инфекция SARS-Cov-2, герпесвирусы, ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ6, рецидивирующие инфекции, лимфоаденопатия.

(Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Габдрахманова Ч.Ш., Дзамуков С.Р., Дзамукова М.И. Герпетические инфекции и воспалительные заболевания кишечника. 2024. Т. 22, № 2, С. 136-139)

**G.R. FATKULLINA<sup>1</sup>, CH.SH. GABDRAHMANOVA<sup>2</sup>, S.R. DZAMUKOV<sup>1</sup>, M.I. DZAMUKOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Prof. A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan

## Herpetic infections and inflammatory bowel diseases

### Contact details:

**Fatkullina G.R.** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Children's Infections

**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, **tel.:** +7-917-867-91-48, **e-mail:** ftkguzel@mail

*It is well known that herpes viruses are pantropic; therefore, herpes infections have a varied clinical picture. There are studies establishing a connection between the course of inflammatory bowel diseases, the effectiveness of their treatment, and the detection of herpesvirus DNA in the mucous membrane of the colon. The article examines a case of reactivation of a chronic herpetic infection with a predominant clinical picture of colitis against the background of immunosuppression after successive coronavirus SARS-Cov-2 and rotavirus infections. Against the background of antiviral therapy, clinical improvement was noted, laboratory parameters and histological analyzes were normalized.*

**Key words:** Inflammatory bowel diseases, immunosuppression, coronavirus infection SARS-Cov-2, herpes viruses, CMV, EBV, HHV6, recurrent infections, lymphadenopathy.

(For citation: Fatkullina G.R., Gabdrahmanova Ch.Sh., Dzamukov S.R., Dzamukova M.I. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 136-139)

Как известно, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), относящиеся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), остаются одной из серьезных проблем как диагностического, так и терапевтического характера. Кроме того, несмотря на то, что по уровню распространенности ВЗК уступают другим болезням кишечника, они занимают лидирующие позиции во всем мире по тяжести течения, частоте обострений и летальности [1]. Язвенный колит — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, которое поражает толстую кишку, распространяется непрерывно в проксимальном направлении от прямой кишки, но никогда не переходит на тонкую кишку за исключением т.н. «ретроградного илеита» [1]. Социальная значимость ЯК обусловлена тем, что пик заболеваемости приходится на молодую, трудоспособный возраст (20-30 лет), а также существенным ухудшением качества жизни из-за хронического, рецидивирующего течения заболевания [1,2,3]. Болезнь Крона — мультисистемное заболевание, характеризующееся фокальным, ассиметричным, трансмуральным гранулематозным воспалением, которое преимущественно поражает желудочно-кишечный тракт, но возможны внекишечные и системные проявления [4]. По данным ВГО (Всемирная Гастроэнтерологическая Организация) распространенность ВЗК в развитых странах выше, чем в развивающихся, а также выше среди обеспеченных социально-экономических групп [5]. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5-20 случаев на 100 тыс. населения. За последние 40 лет показатель увеличился в 6 раз [6].

В настоящее время этиология ВЗК остается неизвестной, а патогенез изучен не полностью. Имеются отдельные данные о взаимосвязи ЯК и БК с генетическими факторами с провоцирующим влиянием окружающей среды и стресса. По мнению ряда исследователей, изменения кишечной микрофлоры, приводящие к нарушению местного иммунитета, могут способствовать повреждению кишечника [5, 7, 8]. В некоторых исследованиях отмечено, что у пациентов с ЯК в анамнезе наблюдались чаще случаи детских инфекционных заболеваний, чем в общей популяции [9].

Изучение роли герпетических инфекций в патогенезе ВЗК вызывает значительный интерес исследователей разных стран. Большинство из них приходят к выводу о том, что основное внимание необходимо уделять Эпштейна-Барр вирусу (ЭБВ), Цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека 6 (ВГЧ6), поскольку их ДНК нередко можно обнаружить в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с ВЗК. Согласно мнению ряда исследователей, упомянутые представители семейства герпесвирусов существенно влияют как на течение ВЗК, так и на эффективность лечения [10-13].

Ниже приводим описание находившейся под нашим наблюдением пациентки с ЯК, ассоциированной с герпетической инфекцией.

### **Клиническое наблюдение**

Пациентка Н. 26 лет, обратилась в консультативно-диагностическое отделение Республиканской клинической инфекционной больницы имени профессора А.Ф. Агафонова (КДО РКИБ) г. Казани с жалобами на боли в животе, нарушение стула (частый жидкий, либо полуоформленный стул с примесью крови и/или слизи), быструю утомляемость, слабость, снижение веса.

### **Анамнез заболевания**

В течение последних 7 месяцев пациентка отмечала периодическое появление крови и слизи в стуле, количество которых увеличивалось и становилось чаще. Со слов пациентки также появилась непереносимость молока (после употребления кишечные симптомы усиливались), которой ранее никогда не наблюдалось. Обращалась к терапевту, гастроэнтерологу, аллергологу и инфекционисту. Через 1-2 месяца от начала заболевания появился впервые, в последующем стал часто рецидивировать афтозный стоматит (1 раз в 1-1.5 месяца). Больной был выставлен диагноз «Неспецифический язвенный колит». По назначению врачей-гастроэнтерологов, терапевтов больная принимала курсами следующие препараты: фуразолидон, антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, бактериофаги, различные пробиотики, месалазин, нифуроксазид. На фоне принимаемых препаратов количество слизи в стуле уменьшалось, но после прекращения приема вновь увеличивалась. После проведенного полного курса терапии комплексом упомянутых препаратов кровь в стуле временно перестала определяться. Однако, через 1-1.5 месяца кровь вновь появилась, присоединились боли в животе, принимавшие порой резкий характер, пациентка стала отмечать быструю утомляемость, выраженную слабость, частые головные боли и частые перепады настроения. На протяжении всего дальнейшего времени до обращения в КДО РКИБ г. Казани отмечался жидкий, либо полуоформленный стул, 3-4 раза в день, сопровождавшийся болями в животе особенно в утренние часы. За время болезни потеряла в весе 10 кг.

Из анамнеза жизни удалось выяснить, что за 2 месяца до появления первых описанных выше симптомов перенесла подтвержденную коронавирусную инфекцию (SARS-Cov-2). Заболевание прошло в легкой форме (на фоне кратковременных субфебрильной температуры и аносмии), каких-либо симптомов после острого периода не наблюдалось, обоняние быстро восстановилось, контрольные анализы мазка из носоглотки на РНК вируса SARS-Cov-2 были дважды отрицательными, что не позволило расценить заболевание как «постковидный синдром». Через 3 недели после коронавирусной инфекции (SARS-Cov-2) перенесла среднетяжелую ротавирусную инфекцию (подтвержденную выделением РНК вируса в фекалиях методом ПЦР). Аллергологический, трансфузионный анамнезы были спокойными.

### **Объективные параметры на момент первичного осмотра**

Пациентка астенизирована. Вес 42 кг, рост 154 см, ИМТ — 17,7 кг/м<sup>2</sup> (дефицит массы тела).

Кожные покровы: бледные, без сыпи, тургор мягких тканей несколько снижен. В зеве картина катарального тонзиллофарингита. Умеренная шейная лимфаденопатия (передне- и заднешейных лимфатических узлов) с максимальным размером подчелюстных и заднешейных в средней трети лимфоузлов до 2,5 см. При этом они безболезненны, эластической консистенции, подвижны, кожа над ними не была изменена. Носовое дыхание свободное, выделений из носа не было. Со стороны легких, сердца отклонений не выявлено. Живот доступен пальпации, равномерно участвовал в акте дыхания, был вздут, болезненный по всем отделам,

печень, селезенка не увеличены, симптомов раздражения брюшины не наблюдалось.

Результаты исследований, имевшихся у пациентки в момент первичного обращения: в анализе периферической крови отмечался незначительный лимфоцитоз, в биохимическом анализе крови — СРБ 2 нормы, при серологическом исследовании крови методом ИФА выявлены высокоавидные антитела IgG к ЦМВ, ВПГ 1,2; по результатам биопсии (представлены только в виде заключения) слизистой толстой кишки выявлена колонопатия (сегментарная) неясного (предположительно инфекционного) генеза; кровь на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис — результат отрицательный.

С учетом изменений со стороны периферической крови были назначены дополнительные исследования: в соскобе эпителиальных клеток ротоглотки, в крови, моче ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ6 методом ПЦР не обнаружена, IgM к ЦМВ, ЭБВ не обнаружены, IgG к ЦМВ — отмечался природ титра антител в 4 раза, уровень фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) в пределах нормы; показатели интерферонового статуса (ИФС) — уровень сывороточного интерферона в пределах нормальных значений, уровень интерферона-альфа снижен в 10 раз, интерферона-гамма — в 4 раза относительно нормальных величин. Было проведено исследование биоптата слизистой оболочки толстой кишки методом иммуно-гистохимического анализа (ИГХ) с антителами к ЦМВ, ЭБВ, вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, энтеровирусу, аденовирусу, результат которого следующий — в двух из трёх предоставленных для исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки обнаружена положительная реакция с антителами к CMV в эпителии крипт, крипты с типичным строением и клеточным составом, в одном из представленных препаратов отмечались эрозии слизистой. Строма с умеренным диффузным фиброзом, выраженной диффузной мононуклеарной инфильтрацией, реакция с антителами к другим вирусам отрицательная.

С учетом полученных результатов дополнительных исследований был выставлен диагноз: Хроническая ЦМВ инфекция, колит, активная фаза. В лечение добавлен валганцикловир по 900 мг 2 раза в день в течение 3 недель, далее с переходом на дозировку 900 мг 1 раз в день. Назначена повторная консультация через месяц от начала терапии.

При повторном осмотре с результатами анализов через 1 месяца после старта противовирусной терапии отмечалось улучшение состояния и самочувствия: боли в животе практически не беспокоили, лишь изредка возникали спазматические боли в области кишечника и в эпигастальной области; стул сохранялся неоформленным, 1 раз в день, кровь в стуле отмечалась значительно реже. Афтозные поражения слизистой ротовой полости хотя и возникали, но значительно реже и быстрее купировались. При объективном обследовании обращали на себя удовлетворительное эмоциональное состояние пациентки, уменьшение лимфаденопатии, проявлений тонзиллофарингита. По результатам консультации рекомендовано продолжить терапию валганцикловиром по назначенной ранее схеме.

При осмотре пациентки через 3 месяца после первичного обращения в КДО РКИБ г. Казани пациентка активно жалоб не предъявляла, отмечалось однократное появление крови в стуле на фоне перенесенной за период наблюдения ротавирус-

ной инфекции. При этом после выздоровления стул нормализовался. Эпизодов обострения стоматита не наблюдалось. Купировался синдром лимфаденопатии, при пальпации живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Результаты лабораторных исследований в динамике заболевания: в периферической крови незначительный лимфоцитоз, в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено, ДНК вирусов герпеса в соскобе эпителиальных клеток ротоглотки, крови, моче не обнаружена. В сыворотке крови IgM к ЦМВ не обнаружены, высокоавидные IgG к ЦМВ обнаружены в титре ниже последних результатов (проводилось определение в активную фазу процесса) в 2 раза.

По результатам повторного гистологического исследования биоптата слизистой толстого кишечника — морфологическая картина перенесенного колита — минимальная остаточная воспалительная инфильтрация, поствоспалительный фиброз слизистой. Реакция с антителами к ЦМВ отрицательная. Рекомендована терапия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника, в том числе иммунопробиотики. Противовирусную терапию решено прекратить.

Через 6 месяцев после обращения за консультацией в КДО РКИБ г. Казани проведена консультация пациентки с оценкой лабораторных показателей в динамике: самочувствие пациентки удовлетворительное. В анализе периферической крови, биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. Признаков активности ЦМВ не выявлено. Уровни интерферона-альфа и интерферона-гамма остались ниже нормальных показателей в 4 и 2 раза соответственно.

Наблюдение за пациенткой продолжается.

### Выводы

На сегодняшний день хорошо известно, что герпетические инфекции отличают разнообразие клинических проявлений, что обусловлено пантропизмом представителей семейства герпесвирусов. Рекуррентные респираторные заболевания, мезаденит, инфекционный процесс в форме рецидивирующего мононуклеозоподобного синдрома, хронические рецидивирующие стоматиты, длительный субфебрилитет, «немотивированная» лихорадка как у детей, так и у взрослых пациентов, различные кожные изменения, имеющие временную связь с длительной температурной реакцией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией с высокой вероятностью могут указывать на герпетическую природу заболевания, следовательно, требуют расширенного обследования на маркеры активации герпесвирусов [14-17]. Необходимо помнить, что пандемия коронавирусной инфекции внесла свой вклад в состояние здоровья переболевших, в частности, многочисленные научные исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 обладает иммуносупрессирующим действием [18], что может способствовать реактивации хронических, персистирующих инфекций, что продемонстрировано в клиническом наблюдении. Представленная информация полезна специалистам различного профиля и определит осторожность врачей терапевтов, инфекционистов, гастроэнтерологов, аллергологов в отношении группы герпетических инфекций.

**Фаткуллина ГР.**

<https://orcid.org/0000-0002-1362-0183>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом.
2. M'Koma A.E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem // *Clin. Med. Insights. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 33–47.
3. Farrokhyar F., Swarbrick E.T., Irvine E.J. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36 (1). — P. 2–15.
4. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 512–530.
5. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации.
6. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel disease* / Eds. Satsangi J., Sutherland L. — Churchill Livingstone, 2003. — P. 17–28.
7. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2008.
8. Scaldaferrri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis // *J. Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 8 (4). — P. 171–178.
9. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 68–74.
10. Lawlor G., Moss A.C. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2010. — Vol. 16 (9). — P. 1620–1627.
11. Weinberg I., Neuman T., Margalit M. et al. Epstein — Barr virus-related diarrhea or exacerbation of inflammatory bowel disease: diagnostic dilemma // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47 (5). — P. 1588–1590.
12. Sura R., Gavrilov B., Flamand L. et al. Human herpesvirus-6 in patients with Crohn's disease // *APMIS.* — 2010. — Vol. 118 (5). — P. 394–400.
13. Sipponen T., Turunen U., Lautenschlager I. et al. Human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in ileocolonic mucosa in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46 (11). — P. 1324–1333.
14. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66: (5): 207–212.  
DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-207-212
15. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сабитова А.М. Фигурная эритема и герпетические инфекции у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2022. — Т. 67, № 5. — С. 203–210.  
DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-203-210
16. Сорокина Е.В. Эритема кольцевидная центробежная Дарье, ассоциированная с активацией хронической инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2012. — № 6. — С. 33–38.
17. Масюкова С.А., Сорокина Е.В. Особенности этиопатогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье // *Врач.* — 2011. — № 1. — С. 24–27.
18. Akhtar N., Khurshid Wani A., Kant Tripathi S. et al. The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: A review // *Curr. Res. Biotechnol.* — 2022. — Vol. 4. — P. 337–349.  
DOI: 10.1016/j.crbiot.2022.08.001

УДК 578.222 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-140-145

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, Г.С. ШАЙХИЕВА<sup>2</sup>, Д.Е. ДОЛОВСКОВА<sup>2</sup>, О.Г. ДЕМИДОВА<sup>2</sup>, В.А. АНОХИН<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

## Нетипичные проявления сыпи у ребенка, инфицированного парвовирусом В19

### Контактная информация:

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., профессор кафедры детских инфекций

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

*Инфекционная эритема — основной клинический вариант инфекции, ассоциированной с парвовирусом В19 у детей. Клинические симптомы этого заболевания включают умеренно выраженную лихорадку, эритему на щеках (симптом «пощечины») и пятнисто-папулезную сыпь на теле, которая со временем приобретает характер кружевной. Но такая характеристика сыпи регистрируется не всегда. Парвовирус В19 ассоциирован с различными поражениями кожи, требующими проведения дифференциального диагноза с клещевым боррелиозом, внезапной экзантемой, геморрагическими васкулитами, системной красной волчанкой и т. д. Дифференциальный диагноз рассмотрен на примере ребенка 6 лет, госпитализированного в инфекционный стационар с нетипичными проявлениями инфекционной эритемы.*

**Ключевые слова:** инфекционная эритема, парвовирусная инфекция, парвовирус В19, дети.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Шайхиева Г.С., Доловскова Д.Е., Демидова О.Г., Анохин В.А. Нетипичные проявления сыпи у ребенка, инфицированного парвовирусом В19. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 140-145)

**S.V. KHALIULLINA<sup>1</sup>, G.S. SHAIKHIEVA<sup>2</sup>, D.E. DOLOVSKOVA<sup>2</sup>, O.G. DEMIDOVA<sup>2</sup>, V.A. ANOKHIN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Prof. A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan

## Atypical manifestations of rash in a child infected with parvovirus B19

### Contact details:

Khaliullina S.V. — MD, Professor of the Department of Pediatric Infections

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7 (843) 267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

*Erythema infectiosum is the main clinical variant of infection associated with parvovirus B19 in children. Clinical symptoms include mild fever, erythema on the cheeks («a slapped face» symptom), and a maculopapular rash on the body that becomes lacy over time. But this characteristic of the rash is not always recorded. Parvovirus B19 is associated with various skin lesions that require a differential diagnosis with tick-borne borreliosis, sudden exanthema, hemorrhagic vasculitis, systemic lupus erythematosus, etc. The differential diagnosis is considered using the example of a 6-year-old child hospitalized in an Infectious Hospital with atypical manifestations of erythema infectiosum.*

**Key words:** erythema infectiosum, parvovirus infection, parvovirus B19, children.

(For citation: Khaliullina S.V., Shaikheva G.S., Dolovskova D.E., Demidova O.G., Anokhin V.A. Atypical manifestations of rash in a child infected with parvovirus B19. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 140-145)



Повсеместная распространенность (уровень серопозитивности среди взрослого населения достигает 80%), достаточно короткая цикличность (3–6 лет), формирование широкого спектра клинических проявлений и возможность персистенции (у иммунодефицитных пациентов) определяют актуальность инфекции, вызванной парвовирусом В19 (PVB19) [1, 2]. Клинические симптомы, развивающиеся в ответ на инфицирование этим патогеном, зависят от ряда причин: возраста и пола пациента, его гематологического статуса, наличия иммунодефицитного состояния, беременности у женщин, приема некоторых лекарственных препаратов и пр. Инфекция протекает бессимптомно примерно у 20–25% здоровых людей, у 50% заболевание характеризуется кратковременным подъемом температуры, сопровождающимся недомоганием, головными и мышечными болями, без каких-либо специфических симптомов, остальные будут переносить заболевание в типичных и атипичных формах [2].

Эксперты выделяют 5 основных вариантов клинической симптоматики при инфицировании PVB19 (типичные проявления):

- инфекционная эритема, которая развивается у иммунокомпетентных пациентов, чаще у детей;
- артралгии — у взрослых, преимущественно у женщин;
- транзиторный апластический криз — у пациентов с отягощенным гематологическим анамнезом;
- неиммунная водянка плода при внутриутробном инфицировании;
- хроническая анемия у пациентов с иммунодефицитными состояниями (врожденными и приобретенными), в основе которой — истинная эритроцитарная аплазия [1, 2].

Описаны атипичные проявления парвовирусной инфекции (ПВИ), к которым относят мононуклеозоподобный синдром, поражение центральной (энцефалиты, менингиты, хорея, мозжечковая атаксия) и периферической (синдром Гийена — Барре, крапивообразные и периферические невриты) нервной системы, сердечно-сосудистой (пери- и миокардиты), мочевой (гломерулонефрит, гломерулосклероз, тромботическая микроангиопатия), гепатобилиарной (гепатит) систем и пр. [1–5].

Поражение «красного» роста крови связано с выраженным тропизмом PVB19 к эритроидным клеткам-предшественникам CD36, которые несут на своей поверхности Р-антиген — рецептор, обеспечивающий слияние вируса с клеткой. Этот рецептор, но в меньшей степени, экспрессируется и другими клетками организма человека: кардиомиоцитами, мегакариоцитами, клетками плацентарного трофобласта и эндотелиальными клетками. Считают, что инфицирование этих клеток приводит к формированию «непродуктивного» варианта инфекции, однако за счет экспрессии неструктурного белка (NS1) вирус индуцирует в них механизмы апоптоза, что приводит к гибели клеток и, как предполагают, развитию клинической симптоматики [2, 4].

Вопрос патогенеза сыпи и артралгий при ПВИ до сих пор остается открытым. Предполагают, что в формировании этих синдромов принимают участие сывороточные антитела, то есть процесс носит иммунопосредованный характер. Вместе с тем опубликованы результаты исследований, демонстрирующих выделение ДНК или белков вируса в биоптатах кожи, синовиальной жидкости в острый период заболевания [6, 7]. Однако ряд работ по-

казал, что ДНК PVB19 обнаруживали в биоптатах не только у больных различными дерматологическими заболеваниями (от васкулита до псориаза), но и у здоровых добровольцев без поражений кожи. Это позволило предположить возможность пожизненной персистенции ДНК PVB19 во многих тканях организма человека [6, 8]. Очевидно, что этот феномен требует дальнейшего изучения. Как бы то ни было, поражение кожи при инфицировании PVB19 регистрируется у 25% в общей структуре инфицированных и является ведущим в детской популяции [1, 2, 9].

Инфекционная эритема (болезнь «пощечины», «пятая болезнь») — одно из шести наиболее распространенных заболеваний у детей, сопровождающихся синдромом экзантемы [9]. Чаще всего такой вариант инфекции регистрируют у пациентов 5–15 лет в весенние месяцы и начале лета. Классически болезнь протекает в 2 периода. Первый — характеризуется легкой или умеренной лихорадкой, но также может сопровождаться нарушением общего самочувствия, катаральным синдромом, миалгиями, цефалгией, диареей и рвотой. Нередко в литературе эти проявления описывают как «гриппоподобный синдром». Через 2–5 дней от начала болезни на щеках ребенка появляется эритематозная сыпь с относительной бледностью вокруг рта, которую, применительно к этому заболеванию, называют симптомом «пощечины» или «отшлепанных щек». В момент появления эритемы общее состояние больного нормализуется, поскольку вируемия прекращается. Через несколько дней после появления характерной сыпи на лице, на коже туловища и конечностей появляется и начинает распространяться пятнисто-папулезная сыпь, которая со временем принимает кружевной или сетчатый вид. Наибольшую концентрацию элементов отмечают на разгибательных поверхностях, ладони и подошвы стоп при этом обычно не поражаются [9]. У детей, как правило, сыпь не зудит и обычно через 1–3 недели исчезает бесследно. Далее, в течение нескольких недель или месяцев, при воздействии провоцирующих факторов (высокая температура, воздействие солнца, эмоциональный стресс и т. д.) элементы могут вновь появляться, формируя так называемые волны.

В литературе описаны и отличные от классической инфекционной эритемы кожные проявления у пациентов, инфицированных PVB19 [6, 10]. ДНК вируса обнаруживали в биоптатах кожи при васкулитах, лихеноидном отрубевидном лишае, розовом лишае, неинфицированных дерматитах и экземах, псориазе, пурпуре и мигрирующей эритеме, часть этих наблюдений сопровождалась серологическим подтверждением острой парвовирусной инфекции.

Мы представляем случай инфекции, вызванной парвовирусом В19 у ребенка, госпитализированного в инфекционный стационар г. Казани в апреле 2023 г. с нетипичным проявлением синдрома экзантемы.

Мальчик, 6 лет, поступил в стационар на 3 день от начала болезни с жалобами на подъем температуры до 39 °С, насморк и боль в горле. Заболевание началось остро с подъема температуры и появления боли в горле. На второй день появилась припухлость в области шеи симметричная с обеих сторон, умеренно болезненная при пальпации. Общее самочувствие на фоне жаропонижающих значительно нарушено не было. Ультразвуковое обследование,

проведенное амбулаторно в этот момент, выявило увеличение околоушных слюнных желез справа 33 x 20 мм, слева — 31 x 19 мм с усиленным тканевым кровотоком, увеличение переднешейных лимфоузлов до 18 мм справа и до 12 мм слева. В общеклиническом анализе крови (ОАК) в этот период отмечали лейкоцитоз  $18 \times 10^6/\text{л}$  с нейтрофильным сдвигом (80%). Перинатальный анамнез и анамнез жизни — без особенностей, за исключением полного отказа родителей ребенка от вакцинации. На диспансерном учете до настоящего заболевания не состоял.

В приемном отделении РКИБ г. Казани состояние ребенка было оценено как средней тяжести за счет инфекционно-токсического синдрома (ИТС), сиало- и лимфаденита. Экспресс-тесты на грипп и COVID-19 дали отрицательный результат. При осмотре зева обнаружены признаки катаральной ангины. В остальном клиническое обследование отклонений от нормы не выявило. Диагноз при

поступлении звучал как «Двусторонний сиалоаденит. Инфекционный мононуклеоз?». С учетом пиретической температуры тела, наличия клинико-инструментальных признаков сиалоаденита, воспалительных изменений в ОАК ребенок был госпитализирован с назначением курса антибактериальной терапии (цефтриаксон парентерально).

На 4 день болезни (д/б), 2 день госпитализации (д/г) утром на нижнелатеральных поверхностях щек с переходом на шею и заушные области появилась яркая безболезненная эритема, расположенная симметрично с обеих сторон на неизменном фоне кожи, которая центробежно увеличивалась в размере в течение дня (рис. 1–3). В этот же день, вечером, на верхней части груди и спины появились пятнисто-папулезные элементы сыпи (рис. 4). Температура при этом сохранялась на субфебрильных цифрах, ребенок был несколько вялым, аппетит сниженным. То есть на момент появления сыпи проявления ИТС сохранялись.



**Рисунок 1.** Эритема на лице, 4 д/б,  
1 день появления сыпи

**Figure 1.** Erythema on the face,  
4<sup>th</sup> day of disease, 1<sup>st</sup> day of rash occurrence



**Рисунок 2.** Эволюция сыпи на лице, 6 д/б  
**Figure 2.** Evolution of rash on the face,  
6<sup>th</sup> day of disease



**Рисунок 3.** Эволюция сыпи на лице, 7 д/б  
**Figure 3.** Evolution of rash on the face,  
7<sup>th</sup> day of disease



**Рисунок 4.** Сыпь на теле, 5 д/б  
**Figure 4.** Rash on the body, 5<sup>th</sup> day of disease



**Таблица 1. Результаты лабораторного обследования**  
**Table 1. Results of laboratory examination**

Лабораторные тесты	Полученные результаты	Референсные значения
ОАК <sup>1</sup>		
лейкоциты	20,6	6,0–11 × 10 <sup>9</sup> /л
нейтрофилы	13,4	1,5–7 × 10 <sup>9</sup> /л
лимфоциты	2,37	1–3,7 × 10 <sup>9</sup> /л
моноциты	1,04	0–0,7 × 10 <sup>9</sup> /л
эозинофилы	0,09	0–0,4 × 10 <sup>9</sup> /л
базофилы	0,04	0–0,1 × 10 <sup>9</sup> /л
эритроциты	4,73	4,0–4,5 × 10 <sup>12</sup> /л
гемоглобин	134	120–140 г/л
гематокрит	38	35–50%
тромбоциты	362	100–400 × 10 <sup>9</sup> /л
биохимический анализ крови		
билирубин общий	5,7	5–21 мкмоль/л
аланинаминотрансфераза	14,4	0–40 Ед/л
аспартатаминотрансфераза	26,2	0–50 Ед/л
мочевина	3,8	2,5–6 ммоль/л
креатинин	47	23–68
глюкоза	5,6	3,3–5,6 ммоль/л
СРБ	14,27	0–5 мг/л
АСЛО	1568,8	< 150 МЕ/мл
альфа-амилаза	987,5	28–100 Ед/л
метод амплификации нуклеиновых кислот (включая ПЦР) — смыв из носоглотки или кровь или моча (для ЦМВ)		
ДНК/РНК возбудителей ОРВИ, в том числе РНК бокавируса в смыве из носоглотки	не обнаружено	
РНК SARS-CoV-2	не обнаружено	
ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6	не обнаружено	
ДНК PV В19	обнаружено	не обнаружено
серологические методы исследования (ИФА)		
Антитела IgM к <i>Borrelia burgdorferi</i>	не обнаружены	
Антитела IgG к <i>Borrelia burgdorferi</i>	не обнаружены	
Антитела IgM к ЦМВ	не обнаружены	
Антитела IgG к ЦМВ с авидностью	обнаружены, индекс авидности 58%	не обнаружены; < 45% — низкоавидные антитела; 45–55% — пограничная авидность; > 55% — высокоавидные антитела
Mumpsvirus IgM (антитела к вирусу эпидемического паротита)	не обнаружены	
Антитела IgM к PV	обнаружены	не обнаружены
Антитела IgG к PV	не обнаружены	

Примечание: 1 — представлены результаты ОАК, биохимического анализа крови на 2 сутки госпитализации (4 д/б).  
 Note: 1 — results of general blood test, blood biochemical analysis on the 2<sup>nd</sup> day of hospitalization (4<sup>th</sup> day of disease) are presented.

Далее количество элементов сыпи на туловище нарастало, размер их увеличивался, появились участки просветления в центре. Эритема на лице также стала бледнеть в центральной части.

На 6 д/б, 4 д/г сыпь описывалась как «распространенная, с локализацией на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностях. Эритематозные элементы ярко-розового цвета, округлые, с четкими границами, мишеневидной формы, некоторые имеют пурпурный оттенок, диаметром от 1 см на туловище, до 7–10 см в области шеи. Есть единичные папулы, диаметром 0,3–1,5 см, красно-синюшного цвета, плоские, плотные при пальпации, склонные к центробежному росту с западением центральной части (симптом мишени). По периферии папул — отечный валик. Эритемы на лице — с просветлением в центре. Субъективно — выраженный зуд». Обращают на себя внимание выраженная инъекция склер, конъюнктивы, ярко-красная окраска губ.

На 7 день болезни (5 день госпитализации) ребенок консультирован дерматологом, установлен диагноз «Многоформная эритема».

Лабораторное обследование выявило в анализе крови лейкоцитоз, что не характерно для ПВИ и, по-видимому, было связано с перенесенной недавно стрептококковой инфекцией. Это предположение подтверждается значительным повышением уровня антистрептолизина-О (АСЛО). При дополнительном сборе анамнеза мама указывала на перенесенный незадолго до настоящего заболевания эпизод боли в горле на фоне однократного подъема температуры до фебрильных цифр. За медицинской помощью не обращались, лечились местными антисептиками. В связи с нейтрофильным лейкоцитозом, высоким уровнем АСЛО ребенку проведены УЗИ почек, ЭХО-КГ, общий анализ мочи, посев мочи на стерильность. Результаты не показали отклонений от нормы.

Консультация дерматолога была назначена в связи с необходимостью исключить неинфекционную природу заболевания, в первую очередь центробежную эритему Дарье.

Клинические проявления сиалоаденита и высокий уровень амилазы в крови определили необходимость исключения цитомегаловирусной инфекции и эпидемического паротита. Лабораторное обследование позволило эти диагнозы исключить. Отрицательным оказалось и обследование на Эпштейна — Барра вирусную инфекцию и внезапную экзантему, проведенное в связи с наличием лимфопролиферативного синдрома, небольшой гепатомегалии (+0,5 см по данным УЗИ органов брюшной полости) и пятнисто-папулезной сыпи. Дифференциальный диагноз проводили также с Лайм-боррелиозом, серологическое обследование позволило это предположение отвергнуть. Наконец, обнаружение в крови ДНК PVB19 и IgM к антигенам вируса определило диагноз.

Интересно, что изменений со стороны эритроидного ростка крови у нашего пациента выявлено не было. Уровень ретикулоцитов в начале заболевания составил 0,21%, что соответствует нижней границе нормы в этом возрасте.

Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 1.

С учетом результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, был выставлен диагноз «Парвовирусная B19 инфекция, атипичная форма: инфекционная эритема, мононуклеозоподобный синдром, сиалоаденит, панкреатит. Реконвалесцент стрептококковой ангины». Лечение пациента включало инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, курсы глюкокортикостероидов (3 дня), антибактериальных препаратов (цефтриаксон) и рекомбинантного интерферона альфа-2b. Кроме того, были назначены антигистаминные препараты и симптоматическая терапия (промывание носа, антиконгестанты, местные антисептики). В общей сложности мальчик провел в стационаре 9 дней и был выписан с улучшением под наблюдением участкового педиатра. Наблюдение за пациентом в катамнезе через один и два месяца позволило сделать заключение о полном выздоровлении.

В литературе описаны случаи нетипичных кожных проявлений ПВИ [5], когда заболевание приходилось дифференцировать с системной красной волчанкой [5, 10, 11], болезнью Кавасаки [12], геморрагическими васкулитами [5] и т. д. Наш пациент был обследован на антинуклеарные антитела, результат — отрицательный.

Описаны единичные случаи, когда PVB19 вызывал клиническую картину, схожую с синдромом Свита — острым фебрильным нейтрофильным дерматозом с болезненными темно-красными папулами и бляшками [10]. Подобные элементы сыпи были и у нашего больного. Кроме того, нейтрофильный лейкоцитоз также делает наши наблюдения похожими.

Хорошо известно, что у взрослых пациентов PVB19 может поражать кожные покровы с развитием синдрома папуло-пурпурных «перчаток и носков» (в английской аббревиатуре PPGSS), который характеризуется зудящей, болезненной эритемой на дистальных участках конечностей в сочетании с поражением слизистых оболочек и лихорадкой. Иногда такие варианты ПВИ регистрируют и в детской популяции.

Периодически возникает необходимость дифференцировать сыпь при ПВИ с краснухой, корью, скарлатиной и даже с инфекциями, сопровождающимися везикулярной сыпью. В таких случаях обнаружение серологических маркеров острой инфекции в рекомендованные сроки позволит поставить окончательный диагноз.

**Халиуллина С.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Шайхиева Г.С.**

<https://orcid.org/0000-0002-4389-4775>

**Доловскова Д.Е.**

<https://orcid.org/0009-0002-9832-2800>

**Демидова О.Г.**

<https://orcid.org/0009-0002-7029-5679>

**Анохин В.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Heegaard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19 // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15 (3). — P. 485–505. DOI: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002
2. de Cnc Garcia R., Leon L.A. Human parvovirus B19: a review of clinical and epidemiological aspects in Brazil // *Future Microbiol.* — 2021. — Vol. 16 (1). — P. 37–50. DOI: 10.2217/fmb-2020-0123
3. Sim J.Y., Chang L.Y., Chen J.M., Lee P.I., Huang L.M., Lu C.Y. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases // *J. Microbiol. Immunol. Inf.* — 2019. — Vol. 52 (4). — P. 534–541.
4. Chen A.Y., Qiu J. Parvovirus infection-induced cell death and cell cycle arrest // *Future Virol.* — 2010. — Vol. 5 (6). — P. 731–743. DOI: 10.2217/fvl.10.56
5. Zakrzewska K., Arvia R., Bua G., Margheri F., Gallinella G. Parvovirus B19: Insights and implication for pathogenesis, prevention and therapy // *Asp. Mol. Med.* — 2023. — Vol. 1. — P. 100007.
6. Söderlund-Venermo M. Clinical significance of parvovirus B19 DNA in cutaneous biopsies // *British J. Dermatol.* — 2017. — Vol. 177 (4). — P. 900–901. DOI: 10.1111/bjd.15811
7. Söderlund-Venermo M., von Essen R., Haapasaari J., Kiistala U., Kiviluoto O., Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349 (9058). — P. 1063–1065. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09110-6
8. Söderlund-Venermo M., Hokynar K., Nieminen J., Rautakorpi H., Hedman K. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues // *Pathol. Biol. (Paris).* — 2002. — Vol. 50 (5). — P. 307–316. DOI: 10.1016/s0369-8114(02)00307-3
9. Kostolansky S., Waymack J.R. Erythema Infectiosum // 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30020681.
10. Magro C.M., Dawood M.R., Crowson A.N. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection // *Hum. Pathol.* — 2000. — Vol. 31 (4). — P. 488–497. DOI: 10.1053/hp.2000.6714
11. Sève P., Ferry T., Koenig M., Cathebras P., Rousset H., Broussolle C. Lupus-like presentation of parvovirus B19 infection // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 34 (4). — P. 642–648. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.008
12. Oura K., Ishikawa S., Shiraishi H., Maruo Y., Sato N., Suganuma T. et al. A One-year-old girl with human parvovirus B19 infection and hypocomplementemia mimicking incomplete Kawasaki disease // *J. Med. Cases.* — 2022. — Vol. 13 (5). — P. 229–234. DOI: 10.14740/jmc3917

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ // ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

## НУЖНО ЕСТЬ БОЛЬШЕ БЕЛКА ДЛЯ ПЛАВНОГО ПОХУДЕНИЯ



Диетолог Дарья Русакова рассказала, в каком количестве нужно есть белок, чтобы стать стройнее. Диетолог Русакова поделилась способом похудеть без спорта — для этого специалист посоветовала есть больше белка.

Такой подход, по ее словам, обеспечивает плавное похудение, когда вес снижается постепенно, и организм не ощущает стресса от потери сразу большого объема жировой ткани. Белок следует употреблять, исходя из соотношения: грамм на килограмм веса.

«Плавно похудеть к лету без срывов на вредные продукты поможет увеличение доли высокобелковых продуктов (рыбы, морепродуктов, яиц, творога и нежирного мяса) в рационе», — поделилась Русакова с «ОТР».

Диетолог отметила, что прибавка белка в повседневном питании оказывает стимулирующее действие на обмен веществ. Вдобавок белковые продукты эффективно обеспечивают длительное насыщение, что позволяет сократить количество перекусов, тем самым снизив калорийность суточного рациона.

Одним из самых полезных для худеющих людей белковым продуктом диетолог Русакова считает рыбу.

Источник: [www.medikforum.ru](http://www.medikforum.ru)



УДК 616.831.9-002.1 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-146-152

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, Д.Е. ДОЛОВСКОВА<sup>2</sup>, Е.Ю. АЛАТЫРЕВ<sup>2</sup>, П.Н. ЕМЕЛЬЯНОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

## Менингит, ассоциированный с парвовирусом В 19 у ребенка

### Контактная информация:

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., профессор кафедры детских инфекций

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

*Поражение нервной системы не типично для парвовирусной инфекции, тем не менее сообщений о подобных наблюдениях становится все больше. Мы описываем случай менингита, ассоциированного с парвовирусом В19 у восьмимесячного ребенка без гематологических заболеваний и иммунодефицита, протекавшего одновременно со стафилококковым энтероколитом. Диагноз был выставлен на основании обнаружения ДНК парвовируса В19 в ликворе и антител (IgM) в крови. Клиническая симптоматика была скудной, классический синдромокомплекс менингита не наблюдали. Типичных проявлений инфекционной эритемы также не было. Лечение включало введение внутривенного иммуноглобулина, короткий курс глюкокортикостероидов. Выздоровление наступило через 20 дней от начала заболевания. Наблюдение в течение месяца после выписки из стационара не показало значимых отклонений в состоянии здоровья ребенка.*

**Ключевые слова:** парвовирусная инфекция, менингит, парвовирус В19, дети.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Доловскова Д.Е., Алатырев Е.Ю., Емельянова П.Н. Менингит, ассоциированный с парвовирусом В 19 у ребенка. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 146-152)

**S.V. KHALIULLINA<sup>1</sup>, D.E. DOLOVSKOVA<sup>2</sup>, E.YU. ALATYREV<sup>2</sup>, P.N. EMELYANOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Prof. A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan

## Meningitis associated with B19 parvovirus in a child

### Contact details:

Khaliullina S.V. — MD, Professor of the Department of Pediatric Infections

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7 (843) 267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

*Damage to the nervous system is not typical for parvovirus infection, however, reports of such observations are becoming more and more widespread. We describe a case of meningitis associated with B19 parvovirus in an eight-month-old child without hematological diseases and immunodeficiency, which occurred simultaneously with staphylococcal enterocolitis. The diagnosis was made based on the detection of parvovirus B19 DNA in the cerebrospinal fluid and antibodies (Ig M) in the blood. Clinical symptoms were sparse, and the classic meningitis syndrome complex was not observed. There were also no typical manifestations of erythema infectiosum. Treatment included the administration of intravenous immunoglobulin and a short course of glucocorticosteroids. Recovery occurred 20 days after the disease onset. Observation for a month after discharge from the hospital did not show significant deviations in the child's health.*

**Key words:** parvovirus infection, meningitis, parvovirus B19, children.

(For citation: Khaliullina S.V., Shaikhieva G.S., Dolovskova D.E., Demidova O.G., Anokhin V.A. Atypical manifestations of rash in a child infected with parvovirus B19. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 146-152)

Традиционно считается, что парвовирус В19 у детей может вызывать инфекционную эритему, артриты — у взрослых, тяжелую анемию и транзиторный апластический криз — у лиц с патологией клеток эритроцитарного ростка и, наконец, неиммунную водянку плода при внутриутробном заражении [1, 2]. В последние 10 лет появились публикации о развитии других клинических проявлений при инфицировании этим вирусом.

В прошлом веке было показано, что продуктивная инфекция парвовируса В19 (PVB19) реализуется с участием эритроидных клеток-предшественников, несущих на своей поверхности глобозид (антиген эритроцита Р) и нейтральный гликолипид [2–4]. Именно этот феномен — присутствие глобозида на гепатоцитах, мегакариоцитах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах делает эти клетки потенциальной «мишенью» для PVB19 [4, 5]. Количество вируса, воспроизводимого в такой ситуации сравнительно невелико, однако его неструктурный белок (NS1) индуцирует апоптоз, что, возможно, и лежит в основе самых разных клинических проявлений парвовирусной инфекции [2]. В 2023 г. Gloria Bua с соавт. показали, что, проникая через плаценту и заражая плод, PVB19 может персистировать в разных тканях ребенка после рождения [6]. Исследователи выделили мезенхимальные стромальные / стволовые клетки костного мозга, инфицированные парвовирусом В19. Описаны ассоциации PVB19 с миокардитами [7], поражением почек [8], печени [9] и т. д., немалое количество публикаций посвящено описанию поражений нервной системы [1, 10].

Представляем описание клинического наблюдения за ребенком 8 месяцев, находившемся на госпитализации в Республиканской клинической инфекционной больнице им. проф. А.Ф. Агафонова (РКИБ) с диагнозом «Острый менингит, вызванный парвовирусом В19. Сопутствующая патология: острая кишечная инфекция, обусловленная *S. aureus*, гастроэнтероколит. Обезвоживание 1–2 ст. (4–5 баллов по шкале CDS). Анемия микроцитарная нормохромная, средней тяжести».

Заболевание началось с вялости ребенка на фоне нормальной температуры, снижения аппетита, однократной рвоты. В следующие два дня рвота повторилась до 4 раз за сутки. На третий день болезни температура тела поднялась до 37,5 °С, вялость нарастала. С 4 суток заболевания — пиретическая температура, жидкий стул (рис. 1), зеленого цвета, с примесью слизи до 2–4 раз за сутки. На 7 день болезни обратились в ЦРБ, где ребенку назначены жаропонижающие препараты, цефиксим в сиропе. В связи с отсутствием положительной динамики переведен в РКИБ г. Казани.

На момент поступления состояние оценено как среднетяжелое за счет инфекционно-токсического синдрома (ИТС), кишечного синдрома, обезвоживания, синдрома ангины. Вялый, сонлив, неактивный, лежит в одном положении, не переворачивается (14 баллов по модифицированной шкале комы Глазго для младенцев). Температура тела 37 °С, масса тела 8,9 кг, рост 71 см, окружность головы 45 см. Частота дыхания, частота сердечных сокращений, сатурация крови кислородом и артериальное давление в пределах возрастной нормы. Менингеальные знаки отрицательные. Большой родничок (б/р) не выбухает, не пульсирует. Кожные покровы физиологической окраски, без сыпи, слизистые сухо-

ваты, тургор тканей, эластичность не снижены. По органам — без патологии. Живот не вздут, «чувствительный» при пальпации, сигмовидная кишка не спазмирована, анус сомкнут. Диурез, со слов мамы, снижен, мочится редко малыми порциями. Стул кашицей, необильный, зеленоватого цвета с примесью слизи.

Анамнез жизни ребенка без особенностей. В перинатальном периоде — физиологическая желтуха, вакцинирован по календарю, физическое и нервно-психическое развитие соответствуют возрасту. На грудном вскармливании. Из перенесенных заболеваний — легкая респираторная инфекция. На диспансерном учете не состоит, аллергии нет.

На этапе приемного отделения ребенку проведена замена антибиотика на цефтриаксон внутривенно. Назначена пероральная и парентеральная регидратация.

Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 1.

В общеклиническом анализе крови были выявлены признаки воспаления, причем, если в начале и в конце госпитализации они больше соответствовали вирусной природе заболевания, то начиная с 10–11 дня болезни это была классическая «бактериальная кровь». Замена антибиотика привела к нормализации показателей. Биохимический анализ крови уже при поступлении демонстрировал выраженные изменения, характерные для бактериального процесса, причем уровни СРБ и прокальцитонина были исключительно высокими. Изменений в общем анализе мочи не выявили, в копрограмме наличие лейкоцитов (15–20 в поле зрения) указывало на колитический синдром. Антигенов рота- и норовирусов в фекалиях методом иммунохроматографического анализа не обнаружили. Инструментальные методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭКГ, ЭХО-КГ, нейросонография и рентгенография органов грудной клетки) выявить очаг бактериальной инфекции не помогли.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка сохранялось тяжелым за счет симптомов интоксикации, общемозговой симптоматики, метаболических нарушений. На фоне проводимой регидратации проявления эксикоза практически купировались, и появилась напряженность и пульсация большого родничка. При этом менингеальных симптомов, вынужденной позы не было, рвота не повторялась (на фоне введения метоклопрамида). В связи с имеющимися симптомами, не позволяющими исключить поражение центральной нервной системы, воспалительными изменениями в общеклиническом и биохимическом анализе крови, на 9 день болезни, 2 день госпитализации ребенку проведена люмбальная пункция. Результаты исследования ликвора показали наличие лейкоцитов 111–112 в мкл, преимущественно за счет лимфоцитов (84,8%), снижение pH до 7,0, незначительное повышение уровня глюкозы до 4,1 ммоль/л и снижение хлоридов до 114 ммоль/л. При этом ликвор был прозрачным, бесцветным, реакция Панди была отрицательной. Бактериологическое исследование спинномозговой жидкости не показало роста микрофлоры, а ПЦР выявила ДНК парвовируса В19 (табл. 1). Обследование ликвора на PVB19 было проведено в связи с отрицательными результатами исследований, направленных на выявление основных возбудителей серозных менингитов. Уточним,



**Таблица 1. Результаты лабораторного обследования**  
**Table 1. Results of laboratory examination**

Лабораторные тесты	Полученные результаты			Референсные значения
общеклинический анализ крови				
	8 д/б, 1 д/г	11 д/б, 4 д/г	17 д/б, 10 д/г	
лейкоциты	13,4	33,2	9,2	6,0–11 × 10 <sup>9</sup> /л
нейтрофилы	6,9	16,9	2,8	1,5–7 × 10 <sup>9</sup> /л
лимфоциты	3,26	10,64	5,1	1–3,7 × 10 <sup>9</sup> /л
моноциты	3,27	1,84	1,12	0–0,7 × 10 <sup>9</sup> /л
эозинофилы	0	0	0,12	0–0,4 × 10 <sup>9</sup> /л
базофилы	0	0,09	0,04	0–0,1 × 10 <sup>9</sup> /л
эритроциты	3,59	3,74	3,94	4,0–4,5 × 10 <sup>12</sup> /л
средний объем эритроцита	75,5	80,5	79	77–101 фл
среднее содержание гемоглобина в эритроците	26,5	26,5	27	26–34 пг
гемоглобин	95	99	107	120–140 г/л
гематокрит	59	30,1	31,1	35–50%
тромбоциты	270	750	343	100–400 × 10 <sup>9</sup> /л
ретикулоциты	–	0,45	–	0,2–1%
биохимический анализ крови				
	8 д/б, 1 д/г	15 д/б, 8 д/г		
билирубин общий	7,5	6,6		5–21 мкмоль/л
аланинаминотрансфераза	38,6	37,5		0–40 Ед/л
аспартатаминотрансфераза	64,4	36		0–38 Ед/л
мочевина	4	4,6		2,5–6 ммоль/л
креатинин	38	28		23–68
глюкоза	6,5	4,2		3,3–5,6 ммоль/л
альфа-амилаза	7	–		0–100 Ед/л
альбумин	36,4	–		35–50 г/л
общий белок	61,4	51,7		55–70 г/л
СРБ	424,93	0,9		0–5 мг/л
ферритин	433,7	146		7–140 мкг/л
прокальцитонин	58,55	0,12		0–0,046 нг/мл
кислотно-основное состояние (представлены основные показатели и отклонение от нормы)				
	8 д/б, 1 д/г	17 д/б, 10 д/г		
pCO <sub>2</sub>	37	48,5		41–51 мм рт. ст.
содержание двуокиси углерода	22,9	31		27–33 ммоль/л
pH	7,379	7,392		7,25–7,44
cBase	-2,9	3,0		-2,0–3,0 ммоль/л
натрий	125	135		135–145 ммоль/л
калий	4,2	4,1		3,5–5,1 ммоль/л
кальций ионизированный	1,23	1,14		1,13–1,32 ммоль/л

**Таблица 1 (продолжение). Результаты лабораторного обследования**  
**Table 1 (continuation). Results of laboratory examination**

Лабораторные тесты	Полученные результаты		Референсные значения
коагулограмма			
протромбиновое время	10,9	11,2	9,7–11,8 сек
протромбиновый индекс	100,9	101	78,1–123,3%
процент протромбина по Квику	106,9	104,2	70–120 %
МНО	0,99	0,99	0,9–1,27
фибриноген	5,5	4,8	2,2–5,0 г/л
АЧТВ	24,5	30,2	23,4–31,5 сек
антитромбин	69,4	84,7	79–119,8%
Д-димер	4459	1296	0–440 нг/мл
метод амплификации нуклеиновых кислот (включая ПЦР) — кровь или смыв из носоглотки (для SARS-CoV-2, возбудителей ОРВИ, гриппа) или ликвор (для PVB19, энтеровируса)			
ДНК/РНК возбудителей ОРВИ, в т.ч. РНК бокавируса в смыве из носоглотки		не обнаружено	
РНК SARS-CoV-2, возбудители ОРВИ, грипп		не обнаружено	
ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВЗВ1 (кровь, ликвор), РНК энтеровируса (ликвор)		не обнаружено	
ДНК <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>		необнаружено	
ДНК PV B19 в ликворе		обнаружено	
бактериологическое исследование			
кровь		роста микрофлоры не выявлено	
моча		роста микрофлоры не выявлено	
ликвор		роста микрофлоры не выявлено	
смыв из зева		<i>S. aureus</i> 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл	
фекалии		патогенная кишечная флора (шигеллы, сальмонеллы, диареогенные эшерихии) не обнаружены <i>S. aureus</i> 10 <sup>7</sup> КОЕ/мл	
серологические исследования			
Mumpsvirus IgM (антитела к вирусу эпидемического паротита)		не обнаружены	
антитела IgM кPV		обнаружены	
антитела IgG кPV		не обнаружены	

Примечание: 1 — ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВЗВ — цитомегаловирус, Эпштейна — Барра вирус, вирус герпеса человека-6, варицелла-зостер вирус.

Note: 1 — ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВЗВ — cytomegalovirus, Epstein — Barr virus, human herpes virus-6, varicella-zoster virus.

что определение ДНК PVB19 в крови не выполнили, но обнаружили IgM к антигенам вируса. По получении положительного результата, ребенку был введен внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Для предупреждения возможных осложнений менингита были назначены короткие курсы дексаметазона и фуросемида.

В связи с выраженными лабораторными признаками бактериального воспаления (СРБ 424,93 мг/л, прокальцитонин 58,55 нг/мл, лейкоцитоз (на 4 день госпитализации составил 33,2×10<sup>9</sup>/л) с нейтро-

фильным сдвигом, высокий уровень ферритина и Д-димера) особое внимание было уделено поиску бактериального очага инфекции. Исследовали стерильность крови, мочи, ликвора. Проводили бактериологическое исследование смывов из носоглотки и фекалий. Выделение из кишечника золотистого стафилококка в сочетании с клинической симптоматикой и изменениями в копроцитогамме указывало на энтероколит. Уверенности в диагнозе добавила клиническая эффективность антибактериальной терапии и нормализация лабораторных

показателей. Через 13 дней стационарного лечения ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. По-видимому, мы имели дело со стафилококковым энтероколитом, послужившим предрасполагающим фактором к развитию нетипичной клиникой парвовирусной инфекции V19.

### Обсуждение и выводы

Клиника поражения нервной системы при инфицировании PVB19 описана, более того, таких публикаций становится все больше [1, 10]. Чаще всего в качестве неврологических проявлений парвовирусной инфекции описывают поражение ЦНС (более половины случаев), периферической нервной системы (около 30%) [1, 10, 11].

Механизмы поражения нервной системы при инфицировании PVB19 до конца неясны. Обсуждаются варианты прямого цитопатического действия вируса, поскольку есть доказательства непосредственного выделения возбудителя из нервной ткани умерших [1]. Однако необходимо учитывать возможность персистенции вируса и у здоровых людей без клинических симптомов заболевания, которое описано [10, 12, 13]. Эффективность лечения стероидами указывает на возможный иммунопатологический механизм. Кроме того, доказано повышение уровня цитокинов в спинномозговой жидкости, что может привести к гипертрофическим реакциям. Возможно, имеет значение нарушение микроциркуляции, связанное с поражением эндотелиальной выстилки сосудов. Выявлены случаи отложения иммунных комплексов на эндотелиальных клетках, что приводило к развитию некротического васкулита или васкулита гиперчувствительности, вторичных по отношению к инфекции V19 [1, 14]. По-видимому, механизм поражения нервной ткани при инфицировании PVB19 сложный и связан со множеством факторов.

Метаанализ 89 исследований, проведенный Vaughan F. с соавт. в 2014 г., описывает 129 пациентов в возрасте от 1 дня до 75 лет (средний возраст 12,5 лет) [1]. Важно, что 77,5% пациентов, вошедших в исследования, не имели признаков иммунодефицитного состояния, а около 40% не имели специфических симптомов парвовирусной инфекции, их обследовали на PVB19, поскольку других причин поражения нервной системы выявить не смогли, или в рамках скрининга. Типичную для инфекционной эритемы сыпь наблюдали у каждого третьего, анемию выявили примерно у 40%, поражение суставов — у 9%. Основная доля клинических вариантов приходилась на менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты и энцефалопатии. Результаты анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) показали разнонаправленный характер: примерно у половины больных количество клеток оставалось в пределах нормы, у 40% выявили повышение уровня белка, у 5% — снижение уровня глюкозы. Нейровизуализационные исследования также были малоинформативными: у 35% обследованных отклонений показателей от нормы не наблюдали. В отношении прогноза авторы указали высокую вариабельность, поскольку было зарегистрировано 14% летальных исходов, у 26% диагностировали долгосрочные неврологические нарушения, начиная от легких трудностей с изучением языка и невнятной речи до умственной и двигательной отсталости. При этом авторы указывают на высокую долю спонтанного излечения при менингитах, обусловленных PVB19 [1].

Похожий метаанализ провел Douvouianni M. с авт. в 2009 г. [10]. Авторы исследования суммировали результаты 81 наблюдения, включавших 62 пациента с поражениями ЦНС (энцефалопатия, энцефалит, менингоэнцефалит, менингит, инсульт, судороги, хорей, мозжечковая атака и опсоклонус) и периферической нервной системы (синдром Гийена — Барре, краниальные и периферические невропатии, невропатию плечевого сплетения и синдром запястного канала), развившимися на фоне инфицирования PVB19. Поражение ЦНС чаще регистрировали у детей (средний возраст 8 лет), а ПНС — у взрослых (средний возраст 29,5 лет), 68% обследованных не имели признаков иммунодефицитного состояния. Сыпь наблюдали у 36% участников, артралгию или артрит — у 17%. Синдромокомплекс менингита диагностировали у 14,8%, средний возраст больных составил 11,6 лет. У большинства пациентов выявили типичные клинические проявления менингита: лихорадку, ригидность затылочных мышц, тошноту, рвоту и головную боль, сыпь наблюдали примерно у 30%. Изменения в СМЖ обнаружили не у всех пациентов: среднее значение цитоза составило 9–24 клеток в микролитре (наблюдали у 51%), преимущественно за счет лимфоцитов, уровень белка был повышен также у 51%, уровень глюкозы снижен у 12%. ДНК PVB19 в ликворе определили у 81%, в сыворотке крови — у 85%, у остальных диагноз был подтвержден выявлением специфических IgM в крови или ликворе. Длительность симптомов заболевания колебалась от 2 до 30 дней. За исключением 1 пациента, который умер, все пациенты полностью выздоровели [10].

Оба исследования указывают на относительную эффективность ВВИГ и стероидов, увеличивающуюся при их совместном применении, подчеркивая при этом необходимость дальнейшего изучения разных схем терапии.

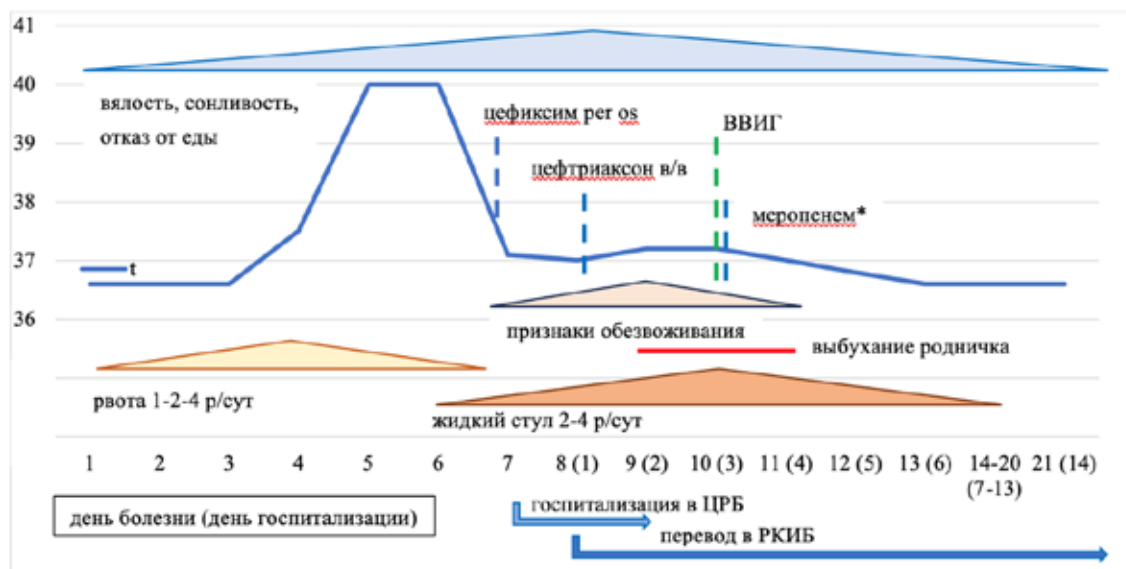
Описаны случаи сочетанного течения парвовирусной инфекции с неврологическими симптомами и другими инфекционными заболеваниями [11]. Так, Ferreira N. с соавт. описали случай энцефалопатии, вызванной PVB19, ассоциированной с *Haemophilus influenzae* менингитом у новорожденной девочки [15].

Показано, что у младенцев, детей и подростков с необъяснимым менингоэнцефалитом частота обнаружения PVB19 может достигать 3–4,3% [11, 15].

Изучена частота выявления PVB19 у пациентов с клиникой острого инфекционного заболевания [16, 17]. Было отобрано более 2000 проб от 1484 госпитализированных пациентов с подозрением на заражение патогенным микроорганизмом. Частота инфицирования парвовирусом V19 составила 2,22%. Авторы указывают на возможность обнаружения PVB19 в различных жидкостях и тканях организма (особенно в спинномозговой жидкости) с помощью современных методов лабораторной диагностики (секвенирование метагенома нового поколения, mNGS) [17].

В описанном нами случае, у ребенка не наблюдали типичных для парвовирусной инфекции симптомов: кожа мальчика была без сыпи, внешних признаков поражения суставов не было, анемия была нетяжелой и непродолжительной. Ребенок не демонстрировал признаков иммунодефицитного состояния до момента госпитализации. Обнаружение ДНК вируса в ликворе в сочетании со специфическими IgM позволило выставить диагноз парвови-





**Рисунок 1. Последовательность возникновения основных жалоб от начала болезни до выписки из стационара. \* — смена антибактериального препарата связана с результатами антибиотикочувствительности *S. aureus***

**Figure 1. Sequence of the main complaints from the disease onset to the discharge from hospital. \* — change of antibacterial preparation due to the results of *S. aureus* antibiotic sensitivity**

русной инфекции. Возможно нетипичное проявление заболевания было связано с практически одновременно развившейся клиникой стафилококкового энтероколита.

Введение иммуноглобулина не показало «мгновенного» эффекта, но этот момент совпал с наступлением улучшения состояния пациента. Возможно, правильный выбор антибактериального препарата в отношении стафилококковой инфекции усилил эффект, разграничить их влияние невозможно. Тем более что мальчик получил курс стероидов. На фоне проведенного лечения ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии. Дальнейшее наблюдение в течение месяца не показало значимых отклонений в здоровье.

Таким образом, клинические проявления парвовирусной инфекции не всегда ограничиваются ти-

пичной клинической симптоматикой, включающей синдром экзантемы, артралгии / артриты и анемию. По-видимому, полный спектр клинических симптомов и заболеваний, связанных с этим возбудителем, еще предстоит определить, но уже сейчас понятно, что это явление не настолько редкое, как принято считать.

**Халиуллина С.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Доловскова Д.Е.**

<https://orcid.org/0009-0002-9832-2800>

**Алатырев Е.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0002-9762-1334>

**Емельянова П.Н.**

<https://orcid.org/0009-0000-3980-7643>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Barah F., Whiteside S., Batista S., Morris J. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review // *Rev. Med. Virol.* — 2014. — Vol. 24 (3). — P. 154-68. DOI: 10.1002/rmv.1782
- Heegaard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19 // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15 (3). — P. 485-505. DOI: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002
- Mortimer P.P., Humphries R.K., Moore J.G., Purcell R.H., Young N.S. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro // *Nature.* — 1983. — Vol. 302 (5907). — P. 426-429. DOI: 10.1038/302426a0
- Sim J.Y., Chang L.Y., Chen J.M., Lee P.I., Huang L.M., Lu C.Y. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2019. — Vol. 52 (4). — P. 534-541. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.05.009
- Adamson-Small L.A., Ignatovich I.V., Laemmerhirt M.G., Hobbs J.A. Persistent parvovirus B19 infection in non-erythroid tissues: possible role in the inflammatory and disease process // *Virus Res.* — 2014. — Vol. 22 (190). — P. 8-16. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.06.017
- Bua G., Marrazzo P., Manaresi E., Gamberini C., Bonsi L., Alvia-no F., Gallinella G. Non-permissive parvovirus B19 infection: a reservoir and questionable safety concern in mesenchymal stem cells // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — Vol. 24 (9). — P. 8204. DOI: 10.3390/ijms24098204
- Khatami A., Razizadeh M.H., Ghadirali M., Yazdani S., Bahadory S., Soleimani A. Association of parvovirus B19 and myocarditis/dilated

- cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog.* — 2022. — Vol. 162. — P. 105207. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105207.
- Waldman M., Kopp J.B. Parvovirus B19 and the kidney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 2 (1). — P. 47-56. DOI: 10.2215/CJN.01060307
- Bihari C., Rastogi A., Saxena P., Rangegowda D., Chowdhury A., Gupta N., Sarin S.K. Parvovirus B19 associated hepatitis // *Hepat. Res. Treat.* — 2013. — Vol. 3. — P. 472027. DOI: 10.1155/2013/472027
- Douvoyianni M., Litman N., Goldman D.L. Neurologic Manifestations Associated with Parvovirus B19 Infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 48 (12). — P. 1713-1723. DOI: 10.1086/599042
- Monteiro V.S., Baía-da-Silva D.C., Silva V.A., PivotoJoão G.A., Marinho E.P., Cubas-Vega N.C. et al. Neurological manifestations associated with parvovirus B19 infection in immunocompetent children: case series and systematic review // *J. Trop. Pediatr.* — 2021. — Vol. 67 (4). — P. 1-9. DOI: 10.1093/tropej/fmab078
- Hobbs J.A. Detection of adeno-associated virus 2 and parvovirus B19 in the human dorsolateral prefrontal cortex // *J. Neurovirol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 190-199.
- Musiani M., Zerbini M., Gentilomi G., Plazzi M., Gallinella G., Venturoli S. Parvovirus B19 clearance from peripheral blood after acute infection // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 172. — P. 1360-1363.
- Barah F., Vally P.J., Cleator G.M., Kerr J.R. Neurological manifestations of human parvovirus B19 infection // *Rev. Med. Virol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 185-199.

15. Ferreira N.E., da Costa A.C., Kallas E.G., Silveira C.G.T., de Oliveira A.C.S., Honorato L. et al. Encephalopathy caused by human parvovirus B19 genotype 1 associated with haemophilus influenza meningitis in a newborn // *Curr. Issues Mol. Biol.* — 2023. — Vol. 45. — P. 6958–6966. DOI: 10.3390/cimb45090439

16. Zou Q., Chen P., Chen J., Chen D., Xia H., Chen L. et al. Multi-system involvement induced by human parvovirus B19 infection in a non-immunosuppressed adult: a case report // *Front. Med.*

(Lausanne). — 2022. — Vol. 12 (9). — P. 808205.

DOI: 10.3389/fmed.2022.808205

17. Guo J., Wang Y., Zhang M., Zheng H., Zang Q., Huang P. et al. Human parvovirus B19 infection in hospitalized patients suspected of infection with pathogenic microorganism // *Front. Cell Infect. Microbiol.* — 2022. — Vol. 1 (12). — P. 1083839.

DOI: 10.3389/fcimb.2022.1083839

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ // ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ВОЗ: К 2050 ГОДУ ЧИСЛО ЗАБОЛЕВШИХ РАКОМ УВЕЛИЧИТСЯ ДО 35 МЛН



Всемирная организация здравоохранения заявляет о том, что к 2050 году количество онкологических больных резко увеличится. По всему миру статистика онкологии подскочит на 77% относительно 2022 года, а смертность от рака достигнет 18 млн человек.

На этот показатель оказывают прямое влияние употребление табака, алкоголя, также влияет ожирение. Загрязнение воздуха является ключевой причиной экологических проблем, что также влияет на развитие онкологических заболеваний.

Как ни странно, но к 2050 году именно в странах с высоким уровнем дохода будет наибольший прирост количества онкологических больных — это значит, что появятся новых 4,8 млн заболевших по сравнению с оценками 2022 года.

Источник: [www.mignews.com](http://www.mignews.com)

УДК 616-006 • DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-153-156

**Р.М. ШАКИРОВА, Г.М. КАМАЛОВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Синдром Такоцубо у пациента с онкологической патологией

### Контактная информация:

**Шакирова Регина Мурсалимовна** — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-917-297-76-94, **e-mail:** reginash77@mail.ru

*Онкологическое заболевание и сопутствующее лечение являются одними из основных триггеров развития синдрома Такоцубо. Представлен клинический случай синдрома Такоцубо при онкологической патологии. Карцинома щитовидной железы и тиреоидэктомия способствовали развитию синдрома Такоцубо. Клинические проявления схожи с симптомами острого инфаркта миокарда. Коронарография имеет важное диагностическое значение при проведении дифференциальной диагностики. Пациенты с онкологическим заболеванием подвержены высокому риску развития синдрома Такоцубо и должны находиться под строгим клиническим наблюдением. Пациент с синдромом Такоцубо должен быть госпитализирован в отделение кардиореанимации или в палату интенсивной терапии. Тактика ведения и лечение пациентов с данной патологией должна обсуждаться мультидисциплинарной командой.*

**Ключевые слова:** синдром Такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, онкологическое заболевание, тиреоидэктомия.

(Для цитирования: Шакирова Р.М., Камалов Г.М. Синдром Такоцубо у пациента с онкологической патологией. Практическая медицина. 2024. Т. 22, № 2, С. 153-156)

**R.M. SHAKIROVA, G.M. KAMALOV**

Kazan State Medical University, Kazan

## Takotsubo syndrome in a patient with cancer

### Contact details:

**Shakirova R.M.** — PhD (Medicine), Assistant Lecturer of the Department of Cardiology

**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-297-76-94, **e-mail:** reginash77@mail.ru

*Oncologic disease and concomitant treatment are among the main triggers for Takotsubo syndrome. A clinical case of Takotsubo syndrome in cancer is presented. Thyroid carcinoma and thyroidectomy contributed to the development of Takotsubo syndrome. The clinical manifestations are similar to those of acute myocardial infarction. Coronarography is important in the differential diagnosis. Patients with cancer are at high risk of developing Takotsubo syndrome and should be under close clinical observation. A patient with Takotsubo syndrome should be hospitalized in an intensive care or cardiac intensive care unit. The management and treatment of patients with this pathology should be discussed by a multidisciplinary team.*

**Key words:** Takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, cancer, thyroidectomy.

(For citation:Shakirova R.M., Kamalov G.M. Takotsubo syndrome in a patient with cancer. Practical medicine. 2024. Vol. 22, № 2, P. 153-156)

Синдром Такоцубо (СТ) характеризуется преходящей систолической дисфункцией, дилатацией и отеком миокарда, вовлекающих верхушку и/или средней сегмент левого желудочка, при отсутствии обструкции коронарных артерий (ESC, 2023) [1]. Частота СТ при онкологической патологии составляет 10–17% [2, 3]. СТ развивается на фоне кардиотоксического действия химиотерапии или вторично при катехоламинпродуцируемых новообразованиях [4, 5]. СТ чаще наблюдается при злокачественных новообразованиях молочной железы, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (Регистр Inter TAK, 2019) [3]. В большинстве случаев СТ наблюдается при конечной стадии или рецидиве онкологического заболевания [2].

Основными триггерами СТ при онкологической патологии являются: само новообразование, методы лечения, генетическая предрасположенность, эмоциональный стресс, боль, связанная с онкологическим процессом, химиотерапия и таргетная терапия в сочетании или без одновременной лучевой терапии [6–13]. При онкологической патологии клиника СТ чаще развивается в период или вскоре после окончания курса лечения основного заболевания. Клинические проявления схожи с симптомами острого коронарного синдрома: боль в грудной клетке и одышка в покое, сопровождающиеся характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением уровня кардиоспецифических ферментов [5, 14]. Пациенты с СТ и злокачественными новообразованиями чаще нуждаются в неотложной кардиологической помощи и имеют более высокий уровень внутрибольничной смертности [3, 11].

### Клинический случай

Пациентка В., 81 год, 09.02.2023 поступила в экстренном порядке в МСЧ КФУ с диагнозом «ИБС: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST переднебоковой стенки левого желудочка (09.02.23). ХСН 2а со сниженной фракцией выброса (25%). Карцинома левой доли щитовидной железы. T2NxM0. Состояние после тиреоидэктомии (08.02.23)».

Жалобы при поступлении на выраженную общую слабость.

Анамнез заболевания: 03.02.2023 госпитализация в ГАУЗ РКОД МЗ РТ в плановом порядке с диагнозом «Карцинома левой доли щитовидной железы. T2NxM0». Перед тиреоидэктомией пациентка была консультирована кардиологом, патологии сердца не выявлены. Эхокардиография (ЭХОКГ) от 06.02.2023: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 60%, зон гипокинеза / акинеза нет. Размеры полостей сердца в норме.

08.02.2023 проведена тиреоидэктомия. 09.02.2023 появились жгучие интенсивные боли в области сердца с иррадиацией в спину в покое, выраженная общая слабость. Тропонин I (качественно) положительный. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин. Синоатриальная блокада (СА) блокада 2 степени. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ). Элевация сегмента STV3-V6 до 2 мм с переходом в отрицательный зубец T (рис. 1).

Выставлен диагноз «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST». Пациентка в экстренном порядке направлена в МСЧ КФУ после оказания не-

отложной помощи, с купированным болевым синдромом. В анамнезе: заболевания сердца ранее выявлены не были, постоянно какие-либо лекарственные препараты не принимает.

Объективные данные при поступлении: общее состояние тяжелое. Рост 158 см, вес 45 кг, индекс массы тела 18 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, чистые. Отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Сердечные тоны приглушенные, ритм правильный, ЧСС 80 ударов в минуту, АД 130/70 мм рт. ст. Патологии со стороны дыхательной, пищеварительной и мочевыделительных систем выявлено не было.

ЭКГ в приемном покое МСЧ КФУ (09.02.2023): ритм синусовый с ЧСС 77 уд/мин. СА — блокада 2 степени. Блокада передней ветви ЛНПГ. Неполная блокада ПНПГ. Элевация сегмента STV3-V6 до 4 мм с переходом в отрицательный зубец T (рис. 2).

Лабораторные показатели:

тропонин I — 350 нг/л (норма 0–29 нг/л),

АСТ — 57 Ед/л (3–40 Ед/л),

АЛТ — 53 Ед/л (3–43 Ед/л),

КФК — 173 Ед/л (24–170 Ед/л),

креатинин — 63 мкмоль/л (0–100 мкмоль/л),

СКФ — 80 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,

ТТГ — 6,8 мЕД/л (0,7–6,4 мЕД/л).

Общие анализы крови и мочи без отклонений.

Выставлен диагноз «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST».

Коронарография (КАГ) от 09.02.2023: тип коронарного кровоснабжения миокарда левый. Левая и правая коронарные артерии без стенотических изменений (рис. 3).

ЭХОКГ от 09.02.2023: ФВЛЖ по Симпсону 25%. Акинез апикальных и медиальных сегментов ЛЖ, симптом «баллонирования верхушки» (рис. 4).

Учитывая отсутствие поражения коронарных артерий и других причин развития инфаркта миокарда, анамнез, данные ЭХОКГ, диагноз инфаркт миокарда был исключен.

В период стационарного лечения проводилась динамическая оценка параметров ЭХОКГ (табл. 1).

### Заключительный клинический диагноз:

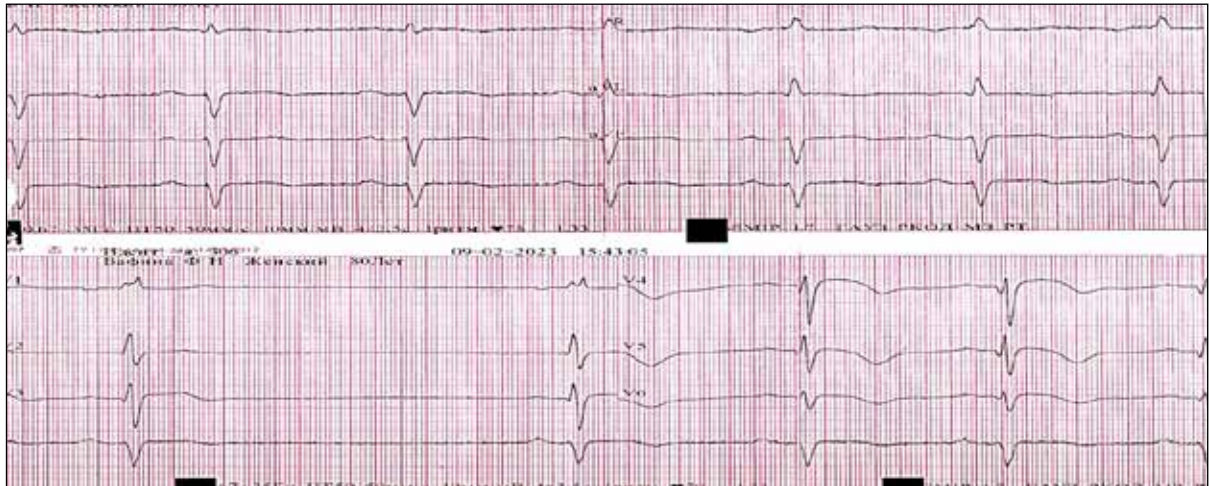
«Стресс-индуцированная кардиомиопатия Такоцубо. Нарушение проводимости: преходящая СА-блокада 2 степени, блокада передней ветви ЛНПГ, неполная блокада ПНПГ. ХСН 1 стадия с сохранной фракцией выброса, ФК 3. Карцинома левой доли щитовидной железы. T2NxM0. Состояние послетиреоидэктомии (08.02.2023). Гипотиреоз».

Рекомендации при выписке: эналаприл — 2,5 мг 2 раза в сутки, L-тироксин — 50 мкг в сутки, консультация аритмиолога (преходящая СА-блокада), диспансерное наблюдение кардиолога, онколога, эндокринолога по месту жительства.

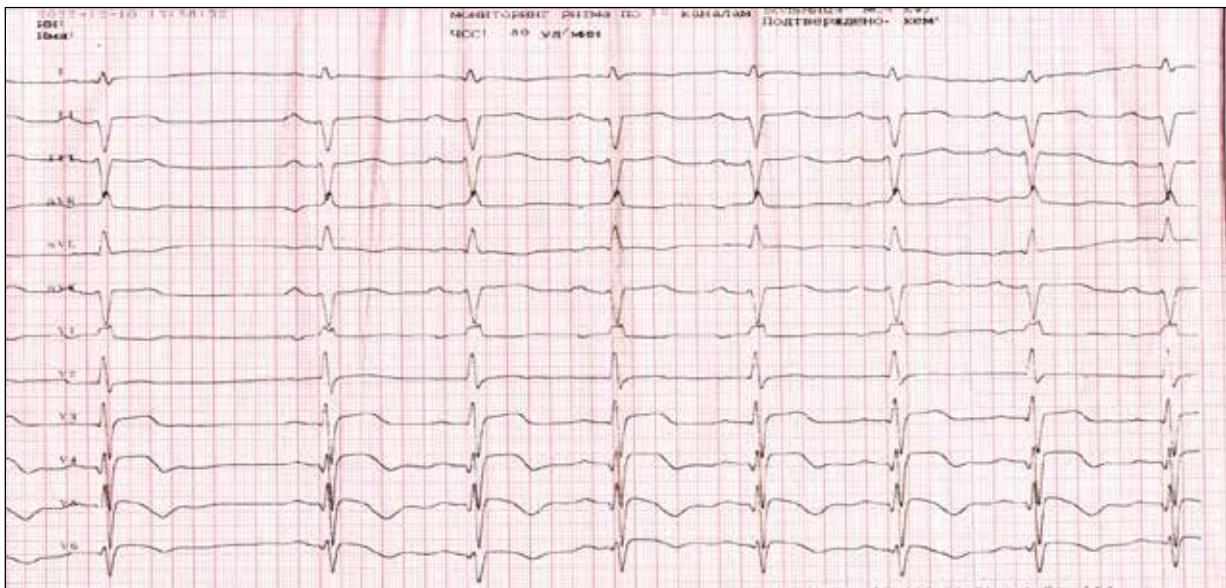
### Выводы

Данный клинический пример представлен с целью формирования у кардиологов настороженности в плане развития СТ у пациентов с внекардиальной патологией. Онкологические заболевания являются мощным триггером СТ, агрессивная химиотерапия также может провоцировать развитие стресс-индуцированной кардиомиопатии. Раннее выявление СТ, а также исключение инфаркта миокарда позволяют проводить патогенетическую терапию, улучшить качество жизни и прогноз пациентов.





**Рисунок 1. ЭКГ на фоне болевого синдрома от 09.02.2023**  
**Figure 1. ECG during pain syndrome on 09.02.2023**



**Рисунок 2. ЭКГ в приемном покое МСЧ КФУ от 09.02.2023**  
**Figure 2. ECG in admission unit of KFU Hospital on 09.02.2023**



**Рисунок 3. КАГ. А — левая коронарная артерия. Б — правая коронарная артерия**  
**Figure 3. CAG. A — left coronary artery. Б — right coronary artery**



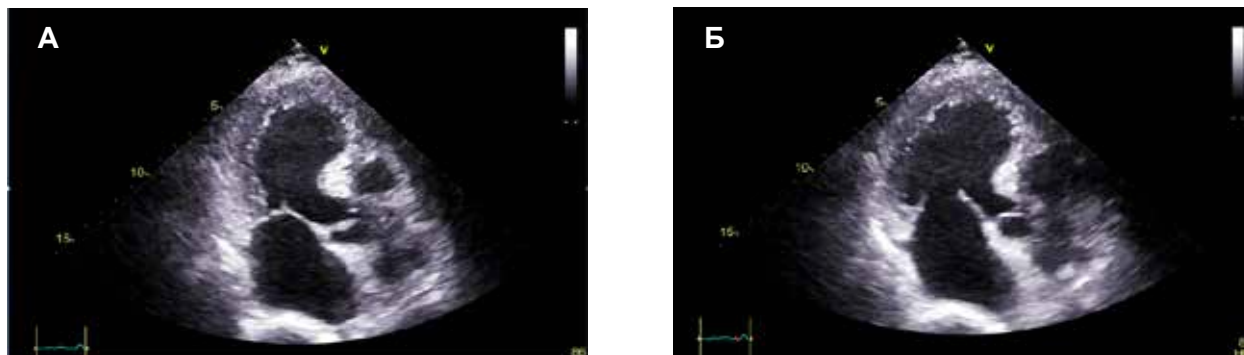


Рисунок 4. ЭХОКГ. А — систола. Б — диастола • Figure 4. Echo CG. A — systole. B — diastole

Таблица 1. Динамика параметров ЭХОКГ  
Table 1. Dynamics of Echo CG parameters

Параметры	06.02.2023	09.02.2023	13.02.2023	16.02.2023
КДР ЛЖ	4,0 см	–	4,6 см	4,2 см
КСР ЛЖ	2,6 см	–	3,5 см	2,8 см
КДО ЛЖ	61 мл	–	87 мл	60 мл
КСО ЛЖ	32 мл	–	44 мл	25 мл
ФВ ЛЖ (по Симпсону)	60%	25%	49%	57%
Зоны гипо/акинеза ЛЖ	Не выявлены	Апикальные, средние сегменты ЛЖ	Апикальные сегменты всех стенок ЛЖ	Не выявлены

Шакирова Р.М.

<https://orcid.org/0000-0002-8502-8170>

Камалов Г.М.

<https://orcid.org/0000-0002-2814-3180>

#### ЛИТЕРАТУРА

- 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2023. — Vol. 44 (37). — P. 3503–3626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
- Giza D.E., Lopez-Mattei J., Vejpongsa P. et al. Stress-induced cardiomyopathy in cancer patients // *Am. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 120 (12). — P. 2284–2288. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.09.009
- Cammann V.L., Sarcon A., Ding K.J. et al. Clinical features and outcomes of patients with malignancy and Takotsubo syndrome: observations from the International Takotsubo Registry // *J. Am. Heart Assoc.* — 2019. — Vol. 8 (15). — e010881. DOI: 10.1161/JAHA.118.010881
- Macedo et al. Takotsubo cardiomyopathy in patients with cancer // *ABC Heart Fail Cardiomyop.* — 2022. — Vol. 2 (4). — P. 374–380. DOI: 10.36660/abchf.20220083
- Shams Y., Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome // *Endocrine.* — 2019. — Vol. 65. — P. 483–493.
- Desai A., Noor A., Joshi S., Kim A.S. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients // *Cardio-oncology.* — 2019. — Vol. 5. — P. 7. DOI: 10.1186/s40959-019-0042-9
- Keramida K., Farmakis D., Filippatos G. Cancer and Takotsubo syndrome: from rarity to clinical practice // *ESC Heart Failure.* — 2021. — Vol. 8 (6). — P. 4365–4369. DOI: 10.1002/ehf2.13741
- Desai R., Desai A., Abbas S.A. et al. National prevalence, trends and outcomes of Takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal / intrathoracic cancer and radiation therapy // *Int. J. Cardiol.* — 2020. — Vol. 309. — P. 14–18. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.02.036
- Bilal M., Raza M., Molloy M. et al. Chemotherapy induced Takotsubo cardiomyopathy // *J. Hosp. Med. Manage.* — 2021. — Vol. 7 (8). — P. 286.
- 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the International cardio-oncology society (IC-OS) // *Eur. Heart J.* — 2022. — Vol. 43 (41). — P. 4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Osawa T., Tajiri K., Ieda M., Ishizu T. Clinical outcomes of Takotsubo syndrome in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // *Front Cardiovasc. Med.* — 2023. — Vol. 10. — 1244808. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1244808.
- Carbone A., Bottino R., Russo V. et al. Takotsubo cardiomyopathy as epiphenomenon of cardiotoxicity in patients with cancer: a meta-summary of case reports // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 78 (1). — P. 20–29. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001026.
- Coen M., Rigamonti F., Roth A., Koessler T. Chemotherapy-induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literature // *BMC Cancer.* — 2017. — Vol. 17 (1). — P. 394. DOI: 10.1186/s12885-017-3384-4
- Keramida K., Parissis J.T., Chioncel O., Farmakis D. Cardiogenic shock in cancer // *Heart Fail. Rev.* — 2019. — Vol. 24 (6). — P. 997–1004. DOI: 10.1007/s10741-019-09819-9

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015, 01.02.2022 и 29.03.2023)

Электронная версия доступна на сайте научной библиотеки — [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
Архивная версия журнала — [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru) Сайт редакции [www.mfvt.ru](http://www.mfvt.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиям 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](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

### Объем статей:

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны.

Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.



Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании-производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30-35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. **С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.**

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

**Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, переводом на английский язык, определением DOI и УДК, версткой, согласованием изменений в статье по результатам рецензирования) и типографскими расходами. Стоимость расходов определяется из расчета 600 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ

г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267-60-96 или по электронной почте [dir@mfmt.ru](mailto:dir@mfmt.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 хи-квадрат. 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

УДК... • DOI...

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

### Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

**Контактная информация:**

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

**Резюме:**

**Цель работы ...**

**Материал и методы...**

**Результаты...**

**Заключение (выводы)...**

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

<sup>2</sup>Nizhny 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. Cloud 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»**